

## Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 28 avril 2022

Par

Blandine DOMINICE

### **Influence de la consommation de cannabis sur les troubles psychotiques**

Thèse dirigée par André NGUYEN et par Catherine CHEVALIER

Examineurs :

Pr Franck SAINT-MARCOUX, Président

Pr Nicolas PICARD, Juge

Dr André NGUYEN, Directeur de thèse

Dr Catherine CHEVALIER, Co-directrice de thèse

Dr Diane BONNAURE, Juge





**Faculté de Pharmacie**

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 28 avril 2022

Par Blandine DOMINICE

**Influence de la consommation de cannabis sur les troubles  
psychotiques**

Thèse dirigée par André NGUYEN et par Catherine CHEVALIER

Examineurs :

Pr Franck SAINT-MARCOUX, Président

Pr Nicolas PICARD, Juge

Dr André NGUYEN, Directeur de thèse

Dr Catherine CHEVALIER, Co-directrice de thèse

Dr Diane BONNAURE, Juge



# Liste des enseignants

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2021

## Doyen de la Faculté

**Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand**

## Vice-doyen de la Faculté

**Monsieur LÉGER David, Maître de conférences**

## Assesseurs de la Faculté

**Monsieur le Professeur BATTU Serge**

**Monsieur le Professeur PICARD Nicolas**

## Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

<b>M. PICARD Nicolas</b>	Pharmacologie
<b>Mme ROGEZ Sylvie</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>M. SAINT-MARCOUX Franck</b>	Toxicologie

## Professeurs des Universités – Universitaires

<b>M. BATTU Serge</b>	Chimie analytique et bromatologie
<b>M. CARDOT Philippe</b>	Chimie analytique et bromatologie
<b>M. COURTIOUX Bertrand</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>M. DESMOULIERE Alexis</b>	Physiologie
<b>M. DUROUX Jean-Luc</b>	Biophysique et mathématiques
<b>Mme FAGNÈRE Catherine</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. LIAGRE Bertrand</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>Mme MAMBU Lengo</b>	Pharmacognosie
<b>M. TROUILLAS Patrick</b>	Biophysique et mathématiques

**Mme VIANA Marylène** Pharmacie galénique

**Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

**M. BARRAUD Olivier (\*)** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme. CHAUZEIX Jasmine** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. JOST Jérémie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

**M. BASLY Jean-Philippe (\*)** Chimie analytique et bromatologie

**Mme BEAUBRUN-GIRY Karine** Pharmacie galénique

**Mme BÉGAUD Gaëlle** Chimie analytique et bromatologie

**M. BILLET Fabrice** Physiologie

**M. CALLISTE Claude** Biophysique et mathématiques

**M. CHEMIN Guillaume** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme CLÉDAT Dominique** Chimie analytique et bromatologie

**M. COMBY Francis** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Mme COOK-MOREAU Jeanne** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DELEBASSÉE Sylvie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DEMIOT Claire-Elise (\*)** Pharmacologie

**M. FABRE Gabin** Biophysique et mathématiques

**M. FROISSARD Didier** Botanique et cryptogamie

**Mme JAMBUT Anne-Catherine (\*)** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**M. LABROUSSE Pascal (\*)** Botanique et cryptogamie

**Mme LAVERDET Betty** Pharmacie galénique

<b>M. LAWSON Roland</b>	Pharmacologie
<b>M. LÉGER David</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>Mme MARRE-FOURNIER Françoise</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M. MERCIER Aurélien</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme MILLOT Marion (*)</b>	Pharmacognosie
<b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b>	Pharmacie galénique
<b>Mme POUGET Christelle (*)</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. TOUBLET François-Xavier</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>	Biophysique et mathématiques

**(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

**Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche**

**Mme AUDITEAU Émilie**                      Épidémiologie, statistique, santé publique

**Enseignants d'anglais**

**M. HEGARTY Andrew**                      Chargé de cours

**Mme VERCELLIN Karen**                      Professeur certifié

## Remerciements

---

**Aux membres du jury,**

**Au président de mon jury, Monsieur le Professeur Franck SAINT-MARCOUX,** je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci de m'avoir transmis vos connaissances en toxicologie et en addictologie durant mes études. C'est grâce à vos enseignements que l'idée de ce sujet de thèse m'est venue.

**À mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur André NGUYEN,** je tiens à vous remercier sincèrement de m'avoir aidé et accompagné dans l'écriture de cette thèse. Pour vos nombreux conseils, votre implication, votre réactivité et votre soutien. Merci de m'avoir consacré beaucoup de votre temps, ainsi que de votre confiance. Ce travail est aussi le vôtre et je vous en suis très reconnaissante.

**À ma co-directrice de thèse, Madame le Docteur Catherine CHEVALIER,** je tiens à vous remercier d'avoir consacré de votre temps pour cette thèse. Merci pour votre implication, pour vos précieux conseils et corrections. Merci de prendre part à ce jury de thèse, je vous en suis reconnaissante.

**À Monsieur le Professeur Nicolas PICARD,** je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous adresse mes sincères remerciements pour l'enseignement que vous m'avez apporté durant mes études et votre pédagogie.

**Au Docteur Diane BONNAURE,** je te remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de m'avoir accompagné et montré le métier de pharmacien d'officine durant mes études. Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance.

**À ma famille,**

**À mes parents,** merci infiniment pour votre soutien sans faille, votre encouragement, votre confiance en moi. Merci de m'avoir épaulé dans les moments difficiles que j'ai traversé pendant ces longues études. Vous avez toujours su me redonner de la motivation dans les moments de doute. Merci pour les allers-retours à Limoges, les bons petits plats de maman, les nombreux coups de fil qui remontent le moral. Sans vous je n'en serais pas là.

**À mes sœurs, Marion et Estelle,** merci d'avoir toujours été présentes pour moi et de m'avoir soutenu. Merci pour les repas de famille et autres bons moments que nous avons vécu ensemble tout au long de mes études.

**À mes neveux, Jules, Antonin et Loan,** qui me comblent de joie.

**À Rémy,** merci de m'avoir encouragé, soutenu et supporté durant l'écriture de cette thèse. Merci pour ta patience, ton amour, les nombreux fous rires, les bons moments passés ensemble et ceux à venir.

**À mes grands-parents, mamie Odette, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines.**

**À mes amis,**

**À ma meilleure amie, Mathilde,** merci pour ces nombreuses années d'amitié depuis le lycée. Quel chemin parcouru depuis ces deux années de PACES. Merci pour ces superbes moments passés ensemble, la presque coloc dans le « palace », les fous rires, les heures passées à la BU, les nombreuses soirées post partiels, les voyages et ceux à venir.

**À mes amis de longue date, Estelle, Annabelle, Justine, Antho,** merci d'avoir rendu mes vacances scolaires les plus magiques possibles. Merci pour les bons moments, les sorties au restaurant, les férias, les voyages qui m'ont permis de m'éclater entre deux séances de révisions.

**À mes amis de Bruéjols, Juju, Marie, Simon, Valou, Flo, Tiph, Coco, Dodo et tous ceux que j'oublie,** merci pour les soirées et les bons moments passés ensemble durant l'écriture de cette thèse.

**À mes amies de la fac, Chloé, Eva, Sarah, Clara,** merci pour les bons moments passés ensemble, les innombrables soirées étudiantes, les séances de révisions, les superbes voyages avec toi Chloé. Vous avez rendu mes années d'études formidables.

**À mes collègues,**

**L'équipe de la Grande Pharmacie des Capucines, Emmanuelle, Mathilde, Stéphanie,** merci pour votre gentillesse et votre accompagnement dans mes débuts de jeune pharmacienne d'officine. Merci Mathilde pour ton super niveau en langue de Shakespeare.



## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

**2-AG** : 2-Arachidonoylglycérol

**ABHD6** :  $\alpha$ - $\beta$ -Hydrolase Domaine 6

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**AMPc** : Adénosine Monophosphate Cyclique

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**ARNm** : Acide Ribonucléique messenger

**ARS** : Agence Régionale de Santé

**ASSIST** : Alcohol, Smocking and Substance Involvement Screening Test

**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation

**BACS** : Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia

**BNPV** : Base Nationale de Pharmacovigilance

**CAPE** : Community Assessment of Psychic Experiences

**CAST** : Cannabis Abuse Screening Test

**CB1 ou CB1R** : Récepteurs Cannabinoïdes 1

**CB2 ou CB2R** : Récepteurs Cannabinoïdes 2

**CBD** : Cannabidiol

**CBDA** : Acide Cannabidiolique

**CBN** : Cannabinol

**CEIP-A** : Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance

**CGI-I** : Clinical Global Impressions – Improvement

**CGI-S** : Clinical Global Impressions – Severity

**CIDI** : Composite International Diagnostic Interview

**CIM-10** : Classification Internationale des Maladies (10<sup>e</sup> édition)

**CJC** : Consultations Jeunes Consommateurs

**Cmax** : Concentration maximale

**COMT** : Catéchol-O-Méthyl-Transférase

**CRPV** : Centre Régional de Pharmacovigilance

**CSAPA** : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

**DAG** : Diacylglycérol

**DGS** : Direction Générale de la Santé

**DRD2 ou D2** : Dopamine Receptor D2

**DSM-5** : Diagnostic and Statistical Manual (5<sup>ème</sup> édition)

**ECBs** : Endocannabinoïdes

**ESCAPAD** : Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense

**FAAH** : Fatty Acid Amide Hydrolase

**G** : Guanine

**g** : grammes

**GABA** : Acide Gamma-Aminobutyrique

**GAF** : Global Assessment of Functioning

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**IV** : Intraveineuse

**LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien

**MAGL** : Monoacylglycérol Lipase

**Met** : Méthionine

**mg** : milligrammes

**MILDECA** : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives

**mL** : millilitres

**NAPE** : N-Acyl-Phosphatidyléthanolamine

**NMDA** : N-Méthyl-D-Aspartate

**NP** : Non Psychotiques

**OFDT** : Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives

**PAEJ** : Points Accueil Ecoute Jeunes

**PANSS** : Positive And Negative Syndrome Scale

**PCP** : Phencyclidine

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**QI** : Quotient Intellectuel

**ReCann** : Registre national électronique de suivi

**RPIB** : Repérage Précoce et Intervention Brève

**T** : Timine

**THC** : Tétrahydrocannabinol = **Δ9-THC** : Delta-9-transtétrahydrocannabinol

**Δ8-THC** : Δ8-transtétrahydrocannabinol

**THCA** : Acide Tétrahydrocannabinolique

**TP** : Transitoirement Psychotiques

**UE** : Union Européenne

**UHR** : Ultra Haut Risque

**Val** : Valine

# Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>17</b>
<b>I. Généralités</b> .....	<b>18</b>
I.1. Le système nerveux central.....	18
I.1.1. Phénomène de plasticité et périodes critiques au cours de l'adolescence.....	18
I.1.2. Régions cérébrales impliquées dans les fonctions cognitives.....	21
I.1.3. Le système de la récompense et la notion de saillance.....	22
I.2. Le système endocannabinoïde.....	24
I.2.1. Les ligands cannabinoïdes.....	25
I.2.2. Les récepteurs cannabinoïdes.....	26
I.2.3. La régulation synaptique.....	27
I.3. Le cannabis.....	28
I.3.1. Épidémiologie et chiffres clés de la consommation de cannabis.....	28
I.3.2. Législation du cannabis en France et en Europe.....	29
I.3.3. Botanique de la plante <i>Cannabis sativa</i> .....	32
I.3.4. Types et modes de consommation.....	33
I.3.5. Composition du cannabis.....	36
I.3.6. Effets du cannabis.....	37
I.4. Les troubles psychotiques.....	39
I.4.1. Trouble de la personnalité schizotypique.....	39
I.4.2. La schizophrénie.....	40
<b>II. Influence de la consommation de cannabis sur les troubles psychotiques : les données de la littérature</b> .....	<b>43</b>
II.1. Schizophrénie et système endocannabinoïde : hypothèse cannabinoïde.....	43
II.2. Influence du type et du mode de consommation de cannabis.....	46
II.3. Schizophrénie et cannabis : hypothèse dopaminergique.....	51
II.4. Schizophrénie et cannabis : le rôle du glutamate et des récepteurs NMDA.....	54
II.5. Schizophrénie et cannabis : cause génétique.....	56
II.6. Influence de l'âge de début de consommation.....	59
II.7. Relation cause ou conséquence ?.....	65
II.8. Mauvaise observance et décompensation de la psychose sous cannabis.....	65
II.9. Biais des études : autres substances et environnement social.....	68
<b>III. Accompagnement du pharmacien d'officine</b> .....	<b>72</b>
III.1. Stratégie de repérage précoce d'un usage problématique de cannabis.....	72
III.2. Addiction au cannabis ou trouble de l'usage de cannabis.....	74
III.3. Rôle du pharmacien d'officine.....	75
III.3.1. Expérimentation de la délivrance du cannabis thérapeutique à l'officine.....	77
III.3.2. Le pharmacien : prévenir et repérer.....	79
<b>Conclusion</b> .....	<b>81</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>82</b>

<b>Annexes.....</b>	<b>93</b>
<b>Serment De Galien.....</b>	<b>108</b>

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Schéma d'un neurone .....	18
Figure 2 : Schéma d'une synapse.....	19
Figure 3 : Les structures limbiques.....	21
Figure 4 : Le système de la récompense.....	22
Figure 5 : Influence des substances sur la libération de dopamine.....	23
Figure 6 : Synthèse et élimination des endocannabinoïdes.....	25
Figure 7 : Illustration du rôle des endocannabinoïdes (ECBs) et des récepteurs CB1 dans la régulation synaptique rétrograde.....	27
Figure 8 : Type de cannabis fumé chez les adolescents de 17 ans en 2017 (%).....	29
Figure 9 : Usages réguliers selon la situation scolaire des adolescents (%).....	29
Figure 10 : Législation de l'usage et de la détention de cannabis dans l'UE au 1 <sup>er</sup> août 2012.....	31
Figure 11 : Illustration botanique de <i>Cannabis sativa</i> .....	32
Figure 12 : Sous espèces de cannabis.....	33
Figure 13 : Evolution des teneurs moyennes dans les échantillons d'herbe de cannabis.....	34
Figure 14 : Evolution des teneurs moyennes dans les échantillons de résine de cannabis...	35
Figure 15 : Effets opposés du THC et du CBD sur une IRM.....	49
Figure 16 : Effets du cannabis sur une synapse.....	55
Figure 17 : Influence de la consommation de cannabis sur les volumes de matière grise....	64
Figure 18 : Echelles d'évaluation.....	74
Figure 19 : Test urinaire de détection de THC.....	76
Figure 20 : Produit pharmaceutique au CBD.....	76

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Fréquence de consommation de cannabis et risque de schizophrénie à tout moment chez les sujets qui ont déjà consommé du cannabis avant l'étude.....	60
Tableau 2 : Consommation de cannabis et modification du QI.....	62
Tableau 3 : Nombre d'hospitalisations en psychiatrie après consommation de cannabis lors des années 2000 et 2015.....	67
Tableau 4 : Prévalence d'utilisation de substances par les patients psychotiques.....	69
Tableau 5 : Consommation de cannabis et % de transition vers une psychose.....	70
Tableau 6 : Mode de consommation et % de transition vers une psychose.....	70



## Introduction

---

Le cannabis est la substance illicite la plus expérimentée et la plus consommée en France. Dans la population adulte en 2020, 46 % en ont déjà consommé au moins une fois dans leur vie et 11 % sont des usagers réguliers. (1)

Depuis de nombreuses années, des études ont montré que le cannabis altère les capacités cognitives d'un individu et peut aggraver des troubles psychotiques existants ou éventuellement en provoquer.

Dans son ouvrage « *Du haschisch et de l'aliénation mentale* », Moreau de Tours en 1845, décrivait l'ivresse cannabique comme un sentiment de bonheur, d'excitation, de dissociation des idées, d'erreurs sur le temps et l'espace, de convictions délirantes et d'hallucinations. Ces symptômes peuvent évoquer des symptômes psychotiques. (2) De nombreuses études se sont intéressées à ce sujet. La première étude était celle des conscrits suédois en 1987 (3) qui concernait les jeunes de 18 ans ou moins. Elle concluait que la consommation de cannabis avait un risque majoré de diagnostic de schizophrénie. Cette étude a permis de nombreuses recherches pour essayer de comprendre ce phénomène. La consommation de cannabis étant très fréquente chez les jeunes adolescents, et leur cerveau étant en cours de développement, cette vulnérabilité peut être à l'origine de problèmes de santé.

Le cannabis est une substance illégale fréquemment utilisée par le patient schizophrène (4), nous allons nous intéresser plus particulièrement à cette pathologie. De nombreuses études montrent que la consommation de cannabis aggrave la symptomatologie psychotique, favorise les rechutes, les hospitalisations et diminue l'observance au traitement.

La découverte du système endocannabinoïde dans les années 90 a permis de comprendre et de fournir des hypothèses sur le lien existant entre consommation de cannabis et troubles psychotiques.

Une question reste cependant en suspens : est-ce la consommation de cannabis qui entraîne l'apparition de trouble psychotique ou bien est-ce l'existence ou la prédisposition à un trouble psychotique qui entraîne une consommation de cannabis ?

Le but de cette thèse est de rechercher des hypothèses et des données de la littérature expliquant l'influence de la consommation de cannabis sur les troubles psychotiques.

Nous allons présenter dans une première partie les régions cérébrales responsables des fonctions cognitives et le cerveau adolescent au cours de son développement, ainsi que la plante du cannabis et les troubles psychotiques.

La seconde partie évoque les données de la littérature concernant une éventuelle relation entre cannabis et psychose.

Enfin, la troisième partie abordera le rôle du pharmacien d'officine dans le repérage et les messages de préventions. Nous nous intéresserons également à la place du pharmacien dans l'expérimentation du cannabis thérapeutique en cours.

# I. Généralités

Pour comprendre les effets d'une consommation de cannabis sur les troubles psychotiques, il convient de s'intéresser au système nerveux central notamment ses remaniements au cours d'une période sensible de changement que constitue l'adolescence.

## I.1. Le système nerveux central

Le cerveau est un organe complexe responsable de l'interaction d'un corps humain avec l'environnement dans lequel il évolue. Grâce à lui, le corps humain est capable de nombreuses fonctions notamment des fonctions cognitives. Nous allons décrire dans cette partie, les régions cérébrales responsables de ces fonctions. Nous allons également décrire comment l'environnement peut interagir avec le développement cérébral et perturber le cerveau adolescent. Puis nous décrivons le système de la récompense qui est impliqué dans le phénomène d'addiction au cannabis.

### I.1.1. Phénomène de plasticité et périodes critiques au cours de l'adolescence

#### ❖ Les neurones

Pour que l'être humain puisse interagir avec son environnement, le rôle de transmission des informations joué par les neurones est essentiel.

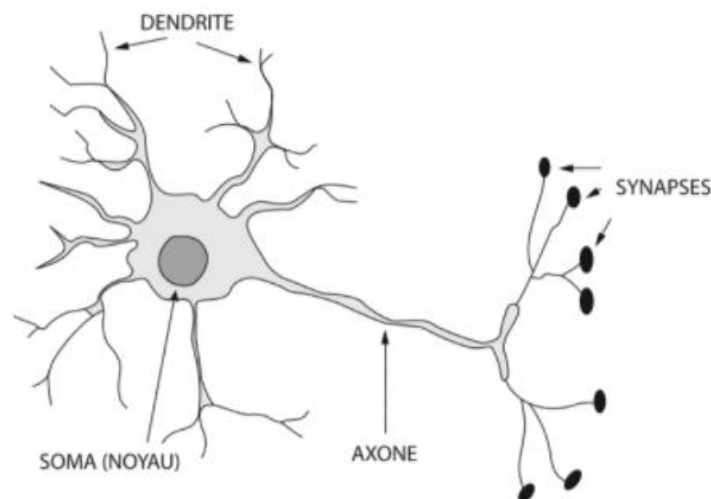


Figure 1 : Schéma d'un neurone

Source : Mermillod M. Réseaux de neurones biologiques et artificiels: Vers l'émergence de systèmes artificiels conscients ? Louvain-la-Neuve, Belgique: De Boeck Supérieur; 2016. 139 p. (5)

Les neurones peuvent servir à capter des sensations. Ils sont alors dits **sensoriels ou afférents**, c'est à dire qu'ils transportent des informations nerveuses à partir des récepteurs sensoriels jusqu'au système nerveux central. Il existe également les **motoneurones ou**

**neurones efférents** qui transportent des informations ou ordres du système nerveux central vers les muscles ou les glandes pour effectuer un mouvement par exemple. Et enfin, il existe les **interneurones ou neurones** d'association qui servent à des fonctions plus complexes telles que l'apprentissage et la mémoire.

La totalité des neurones du cerveau adulte est produite avant la naissance (entre la cinquième semaine et le cinquième mois de gestation) à partir de cellules précurseurs. Ces cellules précurseurs sont des cellules souches qui donnent naissance soit à de nouvelles cellules souches, soit à des neuroblastes post-mitotiques qui migrent dans le cerveau pour obtenir leur emplacement définitif et se différencier ensuite en neurones.

Après la naissance, ces cellules précurseurs disparaissent et aucun nouveau neurone ne se forme et ne remplace les neurones disparus à cause de l'âge ou d'évènements extérieurs. Cependant le cerveau adulte reste quand même capable de produire de nouveaux neurones après la naissance dans certaines zones et sous certaines conditions.

Après cette neurogénèse, les synapses se mettent en place. Une synapse correspond à la zone de contact entre deux neurones ou entre un neurone et une autre cellule. (6)

### ❖ Les synapses

La synapse va se former dès lors que la dendrite d'un neurone entre en contact avec l'axone d'un neurone à proximité. Cela entraînera à ce moment-là, la sélection de vésicules synaptiques (contenant les neurotransmetteurs) et de protéines au niveau présynaptique et la mise en place de récepteurs spécifiques du neurotransmetteur au niveau postsynaptique. Le réseau de neurotransmission, faisant intervenir de nombreux neurotransmetteurs, se met en place. Au niveau présynaptique, se trouvent des pompes de recapture et des autorécepteurs permettant de réguler les neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique. La libération du neurotransmetteur se fera en réponse à une entrée de calcium au niveau présynaptique.

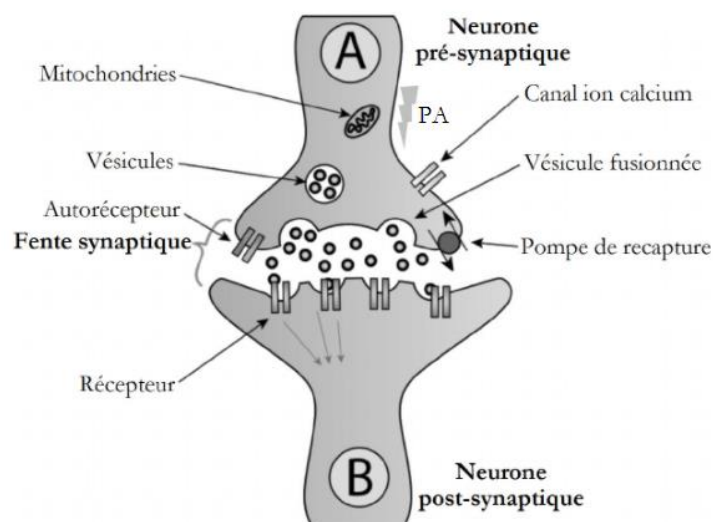


Figure 2 : Schéma d'une synapse

Source : Loonis E. Notre cerveau et le plaisir : Pour comprendre les addictions. CreateSpace Independent Publishing Platform. 2015. 282 p. (7)

Pendant le développement cérébral qui commence avant la naissance jusqu'à l'adolescence, les connexions neuronales se réorganisent et on observe une réduction importante du nombre de neurones et de synapses. C'est ce que l'on appelle la « **mort cellulaire programmée** ». Pour chaque neurone, il y a un nombre déterminé de synapses qui en découlent, appelée la « **capacité synaptique** » du neurone. Lors des premières étapes du développement, la capacité synaptique est à son maximum mais lorsque le neurone arrive à maturité, elle est considérablement diminuée.

### ❖ **La plasticité synaptique**

Ces synapses sont amenées à être modifiées à la naissance puis au fur et à mesure du développement cérébral après la naissance. C'est ce que l'on appelle la **plasticité synaptique**.

#### *Règle de Hebb*

Le psychologue et neurophysiologiste Hebb émet une hypothèse en 1949 « *lorsqu'un axone de la cellule A est suffisamment proche pour exciter la cellule B ou participe de manière répétée ou constante à son activation, une croissance ou un changement métabolique se produit dans l'une ou les deux cellules, de sorte que l'efficacité de A, en tant qu'une des cellules activant B, est augmentée.* » (8) Les connexions neuronales se retrouvent alors modifiées et la synapse est renforcée. Cette découverte de Hebb constitue la base des phénomènes d'apprentissage et de mémoire.

Le cerveau est en perpétuel remaniement au cours de la vie, cette plasticité signifie que le cerveau est capable de s'adapter et de se remodeler en réponse aux changements apportés par l'environnement et aux expériences de vie. Au cours de ces remaniements, le cerveau est sensible à l'environnement et toute perturbation (la consommation de substances par exemple) peut entraîner des conséquences fonctionnelles. Ces conséquences peuvent être un retard, un décrochage, des perturbations de l'équilibre exciteur/inhibiteur (glutamate/GABA), des troubles cognitifs. (9)

#### *Périodes critiques et adolescence*

La période critique est définie comme « *un moment de l'existence où le destin des cellules est susceptible d'être modifié par des interactions cellulaires* ». (10) Durant cette période critique, on observe de nombreux phénomènes de plasticité. L'apprentissage de compétences complexes est grandement accéléré et donne les meilleurs résultats. On retrouve ces phénomènes au début de la puberté où on observe une production massive de synapses et d'axones. A la fin de l'adolescence, de nombreuses synapses sont éliminées.

De plus, le système limbique subit une réorganisation pour permettre par la suite au sujet d'acquérir une personnalité, des prises de décisions, des pensées.

Si la synchronisation entre les régions cérébrales est perturbée par l'environnement, le développement cérébral et les fonctions cognitives se retrouvent perturbés également. Durant l'adolescence, la qualité de l'environnement du sujet est importante au bon développement cérébral. (11)

## I.1.2. Régions cérébrales impliquées dans les fonctions cognitives

Les fonctions cognitives sont définies comme « *les capacités de notre cerveau qui nous permettent d'être en interaction avec notre environnement, de percevoir, se concentrer, acquérir des connaissances, raisonner, s'adapter et interagir avec les autres* » (12). Ces fonctions sont par exemple, la mémoire, les fonctions exécutives, l'attention, les capacités sociales.

Les fonctions intellectuelles comprennent la mémoire de travail, la vitesse d'exécution d'une tâche et le traitement de l'information et peuvent être mesurées par le Quotient Intellectuel (QI). Toutes ces fonctions peuvent être perturbées lorsque les régions cérébrales impliquées sont perturbées ou lorsque les périodes critiques interviennent dans de mauvaises conditions comme nous l'avons vu précédemment. Ces fonctions cognitives sont souvent altérées dans les pathologies psychotiques et lors de consommation de cannabis, nous le verrons dans la seconde partie avec les données de la littérature.

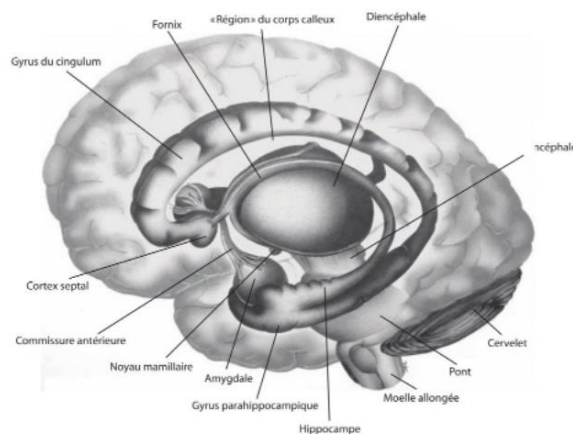


Figure 3 : Les structures limbiques

Source : Hendelman, W. J. Atlas de neuroanatomie fonctionnelle: Première édition française. Canada: Les Presses de l'Université d'Ottawa ; 2013 ; 300 p.(13)

Au niveau du cerveau, deux zones sont en partie responsables des fonctions cognitives, le cortex préfrontal et les structures limbiques :

- Le **cortex préfrontal** est très influencé par l'environnement socioculturel, il sera ainsi largement influencé par la consommation de cannabis. Il participe aux fonctions intellectuelles, à l'apprentissage, au développement de la personnalité, à la conscience, à la mémoire de travail, au raisonnement et à l'organisation. Des lésions peuvent entraîner des troubles du comportement et des difficultés dans la planification des tâches.
- Les **structures limbiques** comprennent le gyrus du cingulum, l'hippocampe, l'amygdale. Ces régions sont responsables de la mémoire et des réactions émotionnelles. Lorsque l'amygdale subit des lésions, on observe un déficit émotionnel car l'amygdale est importante pour l'empathie. Aussi, en cas de lésions, le sujet a des difficultés à faire un tri dans les informations importantes ou non.

La **mémoire** est définie comme « *une fonction qui nous permet d'intégrer, de conserver et de restituer des informations pour interagir avec notre environnement et rassemblant les savoir-faire, connaissances et souvenirs* » (14). Elle fait intervenir différentes structures limbiques ainsi que le cortex cérébral. Elle est souvent perturbée lors de prises de cannabis comme nous allons le voir par la suite.

### I.1.3. Le système de la récompense et la notion de saillance

Ce système est basé sur la notion de plaisir et a pour but de favoriser les comportements bénéfiques. Il oriente la majorité de nos comportements, nos motivations et intervient dans l'apprentissage. Chez le toxicomane, la recherche de drogue est une des principales motivations.

#### ❖ **Le système de récompense**

Le **système de la récompense** (15,16), fait intervenir le cortex préfrontal et le système limbique que nous avons vu précédemment. Le cortex préfrontal permet la prise de décision vis à vis de la substance et l'attention accordée à cette substance. L'hippocampe sera impliqué dans la mémorisation des sensations agréables, l'amygdale dans l'émotion donnée à ces sensations (plaisir ou non), l'hypothalamus permet les comportements de répétition à la suite d'une sensation agréable. Ce circuit de la récompense fait aussi intervenir d'autres structures appelées aire tegmentale ventrale et noyau accumbens, ainsi que trois neurotransmetteurs importants, la dopamine, le glutamate et le GABA.

L'**aire tegmentale ventrale** est une structure composée des corps cellulaires des neurones dopaminergiques. Lorsque ces neurones dopaminergiques sont stimulés par une substance psychoactive ou une sensation agréable, cela entraîne une augmentation de la libération de dopamine qui va aller stimuler le noyau accumbens (en découle un sentiment de satisfaction et une motivation), l'amygdale ou le cortex préfrontal.

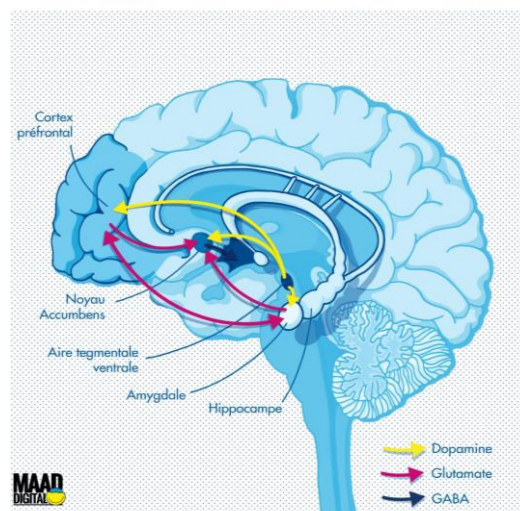


Figure 4 : Le système de la récompense

Source : Mammifères et plantes psychoactives : les liaisons mystérieuses [Internet]. MAAD DIGITAL. 2018 [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.maad-digital.fr/articles/mammiferes-et-plantes-psychoactives-les-liaisons-mysterieuses> (17)

Le **noyau accumbens** reçoit des afférences (de type glutamatergiques) provenant du cortex pré-frontal, de l'amygdale, de l'hippocampe et il envoie des projections utilisant le GABA (inhibiteur) comme neurotransmetteur puis une partie de ces neurones retourne vers l'aire tegmentale ventrale (boucle de rétroaction directe) et une autre partie fait synapse dans le pallidum ventral qui se projette vers l'aire tegmentale ventrale (boucle de rétroaction indirecte).

### ❖ La dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur clé dans le système de la récompense. Elle agit en se fixant sur ses récepteurs, dits dopaminergiques.

Les récepteurs dopaminergiques sont de deux types. Les récepteurs dopaminergiques D1-like sont des récepteurs couplés à des protéines G de type Gs qui une fois activés entraînent l'activation de l'adénylyl-cyclase et l'augmentation des taux d'AMPc (effet excitateur sur le neurone). Au contraire, les D2-like impliquent des protéines de type Gi/o et diminuent l'activité d'adénylyl-cyclase et des taux d'AMPc intracellulaire (effet inhibiteur sur le neurone).

Les D2-like peuvent être pré ou post-synaptique. Lorsqu'ils sont pré-synaptiques, ils jouent le rôle d'autorécepteurs capables de réguler les niveaux de dopamine libérée en effectuant un rétrocontrôle négatif (recapture de la dopamine libérée). (18)

**Les drogues** agissent sur ce système en provoquant une **augmentation de la libération** de dopamine. D'autres neurotransmetteurs modulent sa concentration :

- En **stimulant sa libération** : les endocannabinoïdes comme nous le verrons dans la prochaine partie, activent les neurones dopaminergiques. Certains neurones sont dits excitateurs tels que les neurones glutamatergiques et stimulent les neurones dopaminergiques.
- En **diminuant sa libération** : le GABA est inhibiteur des neurones dopaminergiques par exemple et les drogues tels que la morphine, l'héroïne et le cannabis agissent en inhibant les neurones gabaergiques ce qui induit une augmentation de la dopamine. La sérotonine, elle, inhibe les neurones dopaminergiques et diminue sa libération.
- En empêchant la recapture ou en diminuant sa dégradation tels que la cocaïne ou les amphétamines, ce qui augmente sa concentration.

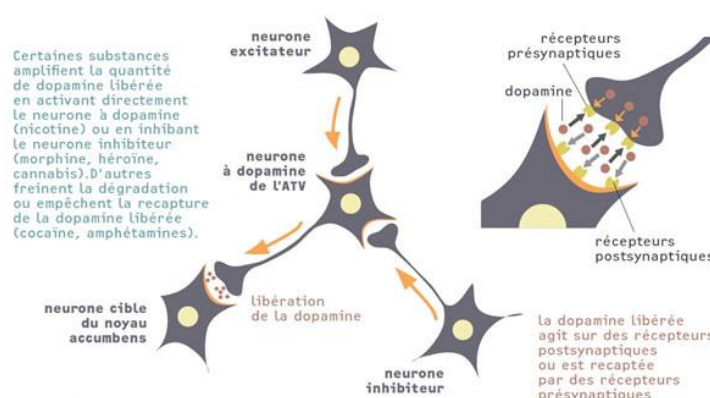


Figure 5 : Influence des substances sur la libération de dopamine

Source : Les addictions [Internet]. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/le-cerveau-malade-et-ses-maladies-neurologiques/les-addictions/> (16)

Nous allons voir par la suite qu'il s'agit aussi de neurotransmetteurs clés pour la relation cannabis et troubles psychotiques.

Nous savons depuis longtemps que la dopamine est impliquée dans la physiopathologie de la schizophrénie mais aussi comme nous venons de le voir dans les addictions par l'intermédiaire du système de la récompense. Le dysfonctionnement des voies dopaminergiques observé dans la schizophrénie pourrait être à l'origine de l'attribution d'une saillance aberrante en réponse à des stimuli non pertinents.

### ❖ **La saillance**

Dans son environnement, le corps humain est soumis à de nombreux stimuli autour de lui. Il doit choisir de prioriser tel ou tel stimulus qui va alors attirer son attention. La **saillance** est définie comme « *l'émergence d'une forme sur un fond, une mise en avant d'une entité par rapport à d'autres entités* ». Il s'agit donc d'un stimulus pertinent qui doit être capté par l'individu par rapport aux autres stimuli. (19)

La saillance peut être émotionnelle (charge émotionnelle de l'objet en question sur l'individu), motivationnelle (dirigée vers un but), cognitive (intérêt de l'objet en question qui capte l'attention), physique (lié aux caractéristiques physiques de la forme). (20) (21).

L'attribution de la saillance motivationnelle est un processus par lequel un stimulus capte l'attention et, en réponse, conduit à une action du sujet vers un but attrayant pour lui, en association avec une récompense. Cette saillance motivationnelle est intimement reliée au système de la récompense et aux voies dopaminergiques mésolimbiques.

Dans la pathologie de la schizophrénie, on peut observer des délires (croyances fixes et fausses) et des hallucinations qui sont définies comme des « *perceptions aberrantes* ». La dopamine en temps normal est libérée en réponse à un stimulus pour permettre à l'individu d'acquiescer une saillance. Dans le cadre d'une psychose, la neurotransmission dopaminergique est perturbée et de la dopamine est libérée même en dehors d'un stimulus pertinent. Cela conduit alors à une attribution aberrante de la saillance. (22) Les addictions aux substances perturbent d'autant plus cette dopamine et nous pouvons donc penser que la saillance sera d'autant plus perturbée chez les patients schizophrènes consommateurs de cannabis.

## **I.2. Le système endocannabinoïde**

C'est en 1990, que le premier récepteur cannabinoïde (récepteur CB1) fut découvert dans le système nerveux central (23) ce qui a permis la découverte par la suite du système endocannabinoïde. Ce système est alors très étudié pour son rôle sur la régulation des voies de neurotransmission notamment les voies glutamatergiques, gabaergiques et dopaminergiques. Il intervient également dans des étapes importantes du développement cérébral comme le développement des neurones et la mise en place des synapses.

Dans cette partie, nous allons décrire ce système endocannabinoïde ainsi que ses interactions avec d'autres systèmes.



## I.2.1. Les ligands cannabinoïdes

### ❖ Les ligands endogènes

L'**anandamide** est aussi appelé arachidonoyléthanolamide. Il s'agit d'un composé lipidique produit à partir de la N-acyl-phosphatidyléthanolamine (ou NAPE) grâce à la phospholipase D NAPE-PLD. Elle est ensuite dégradée par la FAAH (Fatty acid amide hydrolase = hydrolase des amides d'acides gras) en acide arachidonique et en éthanolamine. (24)

L'anandamide est un agoniste partiel hautement affiné pour le récepteur CB1 et quasiment inactif à CB2.

Le **2-AG** ou **2-arachidonoylglycérol** est un composé lipidique agoniste complet des deux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 avec une affinité faible à modérée. Il est produit à partir du diacylglycérol (ou DAG) par la DAG lipase  $\alpha$  ou  $\beta$  (ou DAGL) puis hydrolysé par la monoacylglycérol lipase (ou MAGL) en acide arachidonique et en glycérol. (24)

Ces deux ligands cannabinoïdes endogènes sont synthétisés dans les neurones et les astrocytes et libérés « à la demande » à la suite d'une augmentation du calcium intracellulaire. (24) Une fois libérés, ils diffusent et se fixent sur leurs récepteurs spécifiques puis ils sont recaptés par les cellules et ils subissent une hydrolyse intracellulaire grâce à deux types d'enzymes : la FAAH et la MAGL. (25)

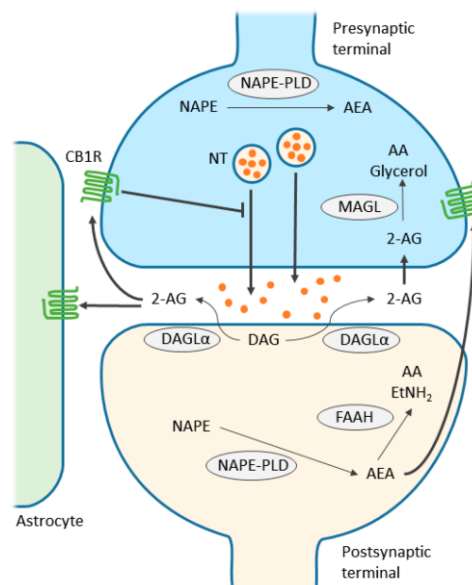


Figure 6 : Synthèse et élimination des endocannabinoïdes

Source : Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. International Journal of Molecular Sciences. mars 2018;19(3):833. (24)

### ❖ Les ligands exogènes naturels

Les cannabinoïdes naturels les plus connus sont :

- Le  **$\Delta^9$ -THC** ou  $\Delta^9$  – transtétrahydrocannabinol, ou plus simplement THC. Il s'agit du composant psychoactif du cannabis (détente, euphorie, désinhibition modification des perceptions). Il mime les effets de l'anandamide et se fixe sur les récepteurs CB1 et

CB2 en tant qu'agoniste partiel. (26) Lors d'une stimulation intense et durable des récepteurs CB1 et CB2 par le  $\Delta$ 9-THC, les récepteurs peuvent être comme désensibilisés et c'est ce que l'on appelle « down regulation ». Cela se traduit par une diminution de l'effet maximum entraînant une certaine tolérance de l'organisme et nécessitant de plus forte concentration de THC. (27)

- **Le cannabidiol** ou CBD n'a que peu d'effets psychoactifs par rapport au THC. Il est utilisé pour ses effets antiépileptiques, anxiolytiques ou antalgiques. Il ne possède donc pas les effets d'ivresse et de détente. Il semblerait qu'il se fixe sur les récepteurs CB1 pour bloquer les effets psychoactifs du  $\Delta$ 9-THC lorsqu'il y est associé. Il semblerait également que le CBD augmente les niveaux d'anandamide en inhibant l'enzyme FAAH qui métabolise normalement l'anandamide. (28)

### ❖ **Les ligands exogènes synthétiques**

Il s'agit de cannabinoïdes développés en partie pour leur rôle thérapeutique, notamment sur la douleur mais ils ont des effets proches du  $\Delta$ 9-THC et sont donc à l'origine de nombreux effets psychoactifs non désirés. Ils ont été identifiés en 2008 dans des mélanges à fumer ayant des effets similaires au cannabis et que l'on appelle « **spice** ».

Il existe 7 groupes de cannabinoïdes de synthèse avec des structures différentes : les naphthoylindoles, les naphthylméthylindoles, les naphthoylpyrroles, les naphthylméthylindènes, les phénylacétylindoles, les cyclohexylphénols, les cannabinoïdes classiques.

Parmi le groupe des naphthoylindoles, on distingue le JWH-018, le JWH-073 et le JWH-398 qui sont des psychotropes puissants qui agissent sur le système endocannabinoïde.

Très souvent, ces cannabinoïdes sont sous forme solides ou liquides tels que des huiles et ils sont commercialisés sous la forme d'un mélange d'herbe à fumer.

Au niveau du système endocannabinoïde, ces cannabinoïdes de synthèse sont des agonistes de récepteurs cannabinoïdes et ont les mêmes effets que le  $\Delta$ 9-THC ou l'anandamide en se fixant sur le récepteur CB1. Certains ont une affinité plus élevée que le  $\Delta$ 9-THC sur ce récepteur CB1, ils sont dits agonistes complets des récepteurs CB1 (et non partiels comme le THC). (29)

## **I.2.2. Les récepteurs cannabinoïdes**

### ❖ **Deux types de récepteurs**

Les **récepteurs cannabinoïdes 1 ou CB1** sont impliqués dans les effets plutôt psychotropes et sont essentiellement présents au niveau du système nerveux central dans les cellules nerveuses et gliales.

Les **récepteurs cannabinoïdes 2 ou CB2** sont plutôt impliqués dans les effets immunomodulateurs et sont essentiellement exprimés dans les cellules du système immunitaire.

CB1 et CB2 font partis de la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires et sont couplés aux protéines G.

### ❖ Récepteurs cannabinoïdes et effets du cannabis

Le THC se lie aux deux récepteurs cannabinoïdes avec la même affinité (ratio CB1/CB2 = 1,1), induisant une activation complète de CB1 et une activation partielle de CB2. (30)

Les récepteurs CB1 sont présents en quantités importantes dans le **cortex cérébral** et dans **l'hippocampe** où ils peuvent moduler l'apprentissage synaptique et la potentialisation à long terme très importante pour le processus de mémorisation. (31)

Leur présence importante dans **l'hippocampe** peut expliquer les troubles de mémoire à court terme et troubles de l'humeur observés lors de prise de cannabis.

On les retrouve beaucoup dans les régions cérébrales responsables de la **récompense** tels que le **cortex préfrontal, l'amygdale**.

On les retrouve également présents au niveau du thalamus, de l'hypothalamus et de l'area postrema expliquant les **effets antiémétiques** des cannabinoïdes mais aussi au niveau de la moelle épinière, dans des zones importantes pour la **nociception** comme la corne dorsale, d'où l'utilité du CBD pour la douleur.

Enfin, on retrouve très peu de récepteurs au niveau de la rétículo du tronc cérébral, ce qui explique l'absence de mortalité lors d'intoxication aiguë au cannabis. (25)

### I.2.3. La régulation synaptique

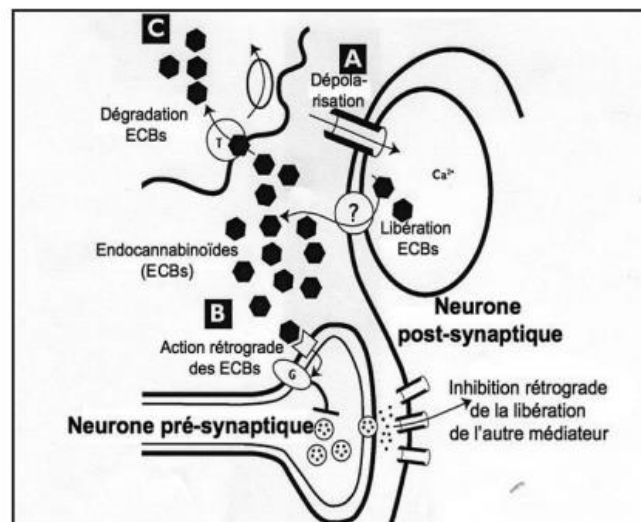


Figure 7 : Illustration du rôle des endocannabinoïdes (ECBs) et des récepteurs CB1 dans la régulation synaptique rétrograde

Source : Scheen AJ, Seutin V, Gaal LFV. Le système endocannabinoïde dans le cerveau... et ailleurs. Rev Med Liège. 2008;63:364-71. (25)

Sur ce schéma on peut voir que **l'étape A** correspond à la libération des endocannabinoïdes par le neurone post synaptique, à la suite d'une dépolarisation et d'une augmentation du calcium intracellulaire. Ces endocannabinoïdes sont soit dégradés comme au niveau de **l'étape C**, soit ils agissent de manière rétrograde comme à **l'étape B** sur le neurone pré-synaptique. Lorsque les endocannabinoïdes se fixent aux récepteurs cannabinoïdes pré-synaptiques, il se produit une inhibition des canaux calciques au niveau présynaptique diminuant la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Il se produit également une ouverture des canaux potassiques diminuant la durée du potentiel d'action. Cela aboutit à une modification de la transmission synaptique et cela se traduit par une mise sous silence transitoire et réversible des neurones et synapses qui expriment ces récepteurs.

Les endocannabinoïdes sont donc capables de moduler la libération de neurotransmetteurs et de réguler, sur demande, les voies de neurotransmission. Ils sont des messagers rétrogrades car, en réponse à une dépolarisation postsynaptique, ils agissent au niveau présynaptique sur la libération de neurotransmetteurs. Ils participent à la régulation à court terme et à long terme de la transmission synaptique et ainsi ont un impact sur la plasticité synaptique. Lorsque les endocannabinoïdes ont une action négative sur les voies inhibitrices, ils induisent une « désinhibition » et provoquent en somme l'excitation de neurones ou noyaux cérébraux. Par exemple, après l'administration de THC, on observe une activation des cellules dopaminergiques de la voie mésolimbique. (25)

### **I.3. Le cannabis**

Le cannabis est une substance illicite dont la consommation est largement répandue en France. En 2019, on estime à 900 000 le nombre d'utilisateurs quotidiens de cannabis dans la population française et 1,8 millions d'expérimentateurs (32). Concernant la jeune population, l'âge moyen de la première consommation de cannabis est 15,3 ans (33). La France est le 10<sup>e</sup> pays européen en 2018 pour la consommation de cannabis des jeunes de 15 ans au cours du dernier mois (34).

#### **I.3.1. Épidémiologie et chiffres clés de la consommation de cannabis**

Le cannabis est une substance illicite très utilisée en France et à l'étranger. D'après l'OFDT « Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives », 45% des adultes de 18 à 64 ans en 2017 ont déjà expérimenté le cannabis.

La consommation de cannabis est répandue chez les jeunes avec 39% des jeunes de 17 ans ayant déjà expérimenté le cannabis et 7% sont des consommateurs réguliers.

Toujours d'après l'OFDT, un peu plus de 1 million des 18-64 ans en France ont un problème de dépendance au cannabis et cela concerne plus souvent les hommes que les femmes.

Aussi, le cannabis compte parmi les substances illicites les plus responsables de demandes de soins (notamment dans les services d'urgences) et 59 000 personnes ont été prises en charge au CSAPA pour leur consommation de cannabis au cours de l'année en 2016. (32)

Pour s'intéresser à l'impact du cannabis sur les troubles psychotiques, il convient de s'intéresser à la consommation de cannabis dans la jeune population.

**ESCAPAD** est une enquête menée en France à l'occasion de la journée défense et citoyenneté lors de laquelle les jeunes de 17 ans sont interrogés sur leur consommation de drogue. Les résultats de la dernière étude ESCAPAD datent de 2017 où 46 054 jeunes ont répondu à un questionnaire anonyme.

Concernant la consommation de cannabis, les résultats de l'enquête montrent qu'en 2017, 4 adolescents de 17 ans sur 10 ont déjà fumé du cannabis dans leur vie. Ce chiffre est en baisse depuis 2014, date à laquelle a eu lieu la dernière enquête ESCAPAD.

Concernant le type de cannabis consommé, il se trouve qu'environ deux tiers de ces jeunes consomment plutôt de l'herbe.

	Résine	Herbe	Autre*
Garçons	34,8	62,9	2,3
Filles	27,8	71,3	1,0
Ensemble	31,6	66,7	1,7

Figure 8 : Type de cannabis fumé chez les adolescents de 17 ans en 2017 (%)

Source : enquête ESCAPAD 2017, OFDT (33)

L'enquête ESCAPAD utilise un outil de repérage des mésusages du cannabis appelé le **CAST** « Cannabis Abuse Screening Test », et composé de 6 questions (Annexe 1). A 17 ans, 7,4 % (environ 60 000 jeunes) des adolescents ont un risque élevé d'usage problématique de cannabis.

On observe avec cette enquête, que les jeunes en apprentissage ou sortis du système scolaire consomment plus régulièrement du cannabis que les lycéens. (33)

	Élèves	Apprentis	Sortis du système scolaire
Tabac quotidien	22,0	47,3	57,0
Alcool régulier	7,5	18,4	12,6
Cannabis régulier	6,0	14,3	21,1

Figure 9 : Usages réguliers selon la situation scolaire des adolescents (%)

Source : Enquête ESCAPAD 2017, OFDT (33)

L'expérimentation du cannabis débute le plus souvent au collège. En 4<sup>e</sup>, un élève sur dix déclare en avoir déjà fumé au moins une fois.

Au niveau européen, la consommation est moins fréquente en Europe du Nord qu'en Europe de l'Ouest ou du Sud.

### I.3.2. Législation du cannabis en France et en Europe

Le cannabis contenu dans la plante *Cannabis sativa* contient plusieurs types de composants. Les plus connus sont le  $\Delta 9$ -THC ou  $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol et le CBD ou cannabidiol qui ont une législation différente.

Le  $\Delta$ 9-THC est une molécule classée comme stupéfiants en France contrairement au CBD. Le  $\Delta$ 9-THC est donc réglementé en France et en Europe car il est responsable des effets psychotropes.

En revanche, de nombreux produits à base de chanvre sont autorisés lorsqu'ils proviennent des graines (ou chènevis) et de la tige de la plante car ils sont dépourvus de  $\Delta$ 9-THC et donc d'effets psychotropes. Il s'agit de produit à base de cannabidiol ou CBD tels que compléments alimentaires, huiles essentielles, cigarettes à vapotage. Pour cela, la plante dont est extrait le CBD ne doit pas comporter un taux de THC supérieur à 0,2 % selon la législation française. (35)

Un projet d'arrêté est en cours et devrait être publié fin 2021 et début 2022 pour autoriser la culture, l'importation, l'exportation, l'utilisation industrielle et commerciale de toutes les parties de la plante de chanvre (pour l'instant seules les graines et la tige sont autorisés) sous certaines conditions. La condition est comme nous l'avons vu précédemment que la plante de chanvre ne contienne pas plus de 0,2 % de THC. Aussi, les autorités imposent une clarté dans la publicité des produits à base de CBD afin de ne pas faire d'amalgame avec la consommation de cannabis sous forme de stupéfiant. (35)

Enfin, on retrouve également le CBD dans certains médicaments autorisés en France comme Epidiolex® (épilepsie) et dans les médicaments utilisés pour l'expérimentation du cannabis médical. Dans ces derniers médicaments, le CBD peut être plus ou moins associé à du  $\Delta$ 9-THC. (36)

### ❖ **En France**

Selon le code de la santé publique en France, l'article R5132-86 mentionne « *sont interdits la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi du cannabis, de sa plante et de sa résine, des produits qui en contiennent ou de ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine* » mais « *des dérogations aux dispositions énoncées ci-dessus peuvent être accordées à des fins de recherche et de contrôle ainsi que de fabrication de dérivés autorisés par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* ». (37)

Toujours d'après cet article (37) « *ne sont pas interdites les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi, lorsqu'elles portent sur des spécialités pharmaceutiques contenant l'une des substances mentionnées ci-dessus et faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en France* ». Il s'agit notamment du cas des médicaments utilisés dans l'expérimentation du cannabis à l'officine que nous verrons dans la dernière partie.

D'après l'arrêté du 22 février 1990 (38) fixant la liste des substances classées comme stupéfiants, le cannabis ainsi que la résine de cannabis est considéré comme un stupéfiant en France.

L'usage de stupéfiants est passible d'une peine maximum d'un an d'emprisonnement et de 3750 euros d'amende (d'après l'article L3421-1 du code de la santé publique (39)). Cette peine peut être portée à 5 ans d'emprisonnement et à une amende de 75 000 euros si l'infraction a été commise dans l'exercice de ses fonctions par une personne dépositaire de l'autorité publique ou chargée d'une mission de service public, ou par le personnel d'une entreprise de transport (39). L'utilisateur de stupéfiant est également obligé d'accomplir un stage de

sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants à titre de peine complémentaire dans un délai de 6 mois à compter de la date de condamnation qui peut être exécuté à ses frais (40).

Concernant la sécurité routière, un conducteur sous l'emprise de stupéfiant constitue un délit donc la sanction maximale encourue est de 2 ans d'emprisonnement et 4500 euros d'amende (41). Des tests salivaires sont disponibles pour contrôler l'usage de stupéfiants.

### ❖ *En Europe*

Deux conventions internationales imposent une législation européenne en matière de cannabis. Il s'agit de la convention unique sur les stupéfiants de 1961 et la convention de 1988 contre le trafic illicite de produits stupéfiants et de substances psychotropes. (42) Ces deux conventions imposent aux pays membres de l'Union européenne d'interdire la production, le trafic, la cession et la détention de stupéfiants afin d'interdire tout trafic de stupéfiant. En revanche, l'usage de stupéfiants n'est pas interdit dans ces conventions donc chaque état européen à le choix de la réglementation en matière de consommation de stupéfiants. Certains pays différencient l'usage de cannabis et l'usage d'autres stupéfiants et d'autres pays ne les différencient pas.

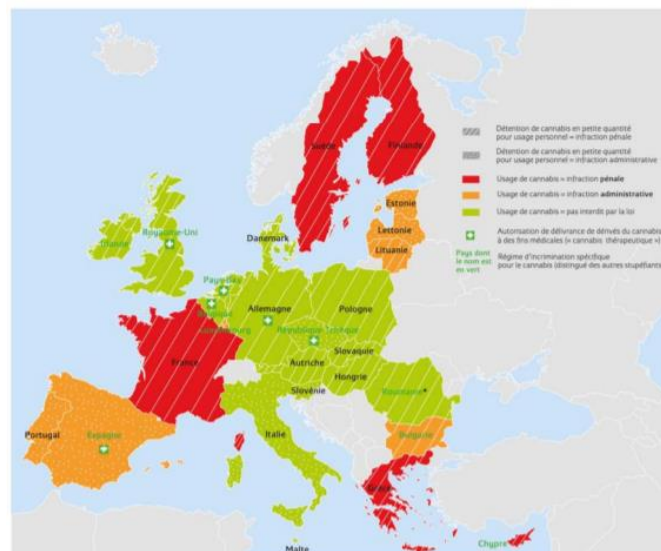


Figure 10 : Législation de l'usage et de la détention de cannabis dans l'UE au 1er août 2012

Source : OI. Législations relatives à l'usage et à la détention de cannabis : définitions et état des lieux en Europe. [Internet] Observatoire français des drogues et des tendances addictives. (42)

Parmi les 27 états membres de l'union européenne, certains considèrent l'usage de cannabis comme une infraction pénale avec de possibles peines de prison (France, Grèce, Suède, Finlande et Chypre). D'autres considèrent l'usage de cannabis comme une infraction administrative avec de possibles sanctions administratives telles que des amendes ou des réductions d'aides financières (Portugal, Espagne si usage dans des lieux publics, Luxembourg, Bulgarie, Estonie, Lettonie, Lituanie). Enfin, dans les 15 autres pays de l'UE, l'usage de cannabis n'est pas interdit mais sa détention en petites quantités pour un usage personnel constitue une infraction pénale ou administrative (les quantités autorisées varient d'un pays à l'autre). Parmi les 27 pays de l'UE, 7 pays ne considèrent ni l'usage de cannabis

ni sa détention en petites quantités comme une infraction pénale mais seulement administrative, c'est le cas du Portugal, Espagne, Slovénie, Estonie, République tchèque, Italie et Lettonie. (42)

Un projet (43) concernant le cannabis récréatif est à l'étude au Luxembourg et il a été proposé lors de l'accord de coalition 2018-2023. Ce projet est proposé pour lutter contre la criminalité associée aux stupéfiants, tel que le cannabis.

En Allemagne, (44) la nouvelle coalition gouvernementale souhaite également légaliser le cannabis. Cette mesure fait suite à la recrudescence de nouveaux cannabinoïdes de synthèse avec un fort taux de THC pouvant mettre en danger la santé des utilisateurs. Le gouvernement souhaite contrôler la composition des produits et contrôler leur qualité. L'achat dans des magasins spécialisés de quantités contrôlées de cannabis seraient autorisées à des fins de consommation personnelle.

### I.3.3. Botanique de la plante *Cannabis sativa*

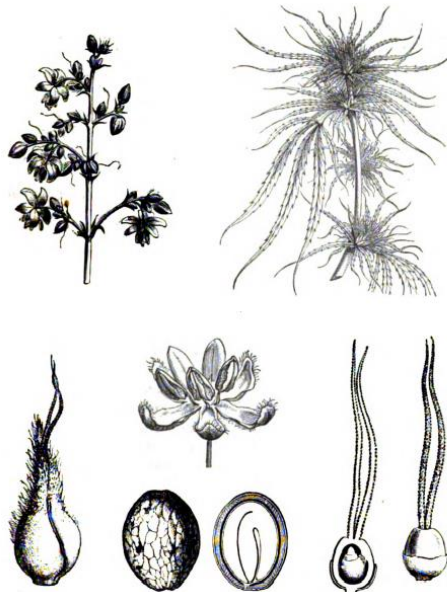


Figure 11 : Illustration botanique de *Cannabis sativa*

Source : Baillon H. Traité de botanique médicale, phanérogamique. Librairie Hachette et Cie.; 1884. 796 p. (45)

Le cannabis appelé également « chanvre » appartient à la famille des Cannabacées. Il s'agit d'une plante herbacée à tige cannelée et à feuilles opposées palmatiséquées. Les plants sont dioïques et dépassent souvent 2 mètres de hauteur. Il existe des plants mâles et des plants femelles, les fleurs mâles sont groupées en panicules et les fleurs femelles sont en cymes compactes, entremêlées de bractées. Le fruit est un petit akène ovoïde, lisse, grisâtre, appelé le chènevis. (46)

Les sommités fleuries des plants femelles servent à obtenir le haschich. On observe des poils sécréteurs sur les tiges, les feuilles et les sommités fleuries sécrétant une résine. (47)

Dans les régions tempérées, cette plante est cultivée pour ses fibres textiles à partir de sa tige afin de faire des cordages ou de l'isolation thermique. Dans les régions chaudes, le chanvre ne produit que très peu de fibres et en réponse à la sécheresse, il produit une résine présente



abondamment dans les feuilles et les sommités florales. Cette résine contient de nombreux cannabinoïdes tels que le  $\Delta 9$ -THC (constituant psychoactif), le  $\Delta 8$ -THC (moins psychoactif), le cannabidiol ou CBD, le cannabinoïde ou CBN (non psychoactif mais anti-inflammatoire), les acides  $\Delta 8$  et  $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinoliques qui seront transformés en  $\Delta 9$ -THC après combustion. (31)

### I.3.4. Types et modes de consommation

#### ❖ Types

Il existe différents types de cannabis et ils font tous parti du genre botanique *Cannabis Sativa L.* Puis des sous espèces ont été découvertes : *Cannabis sativa sativa*, *Cannabis sativa indica* et *Cannabis sativa ruderalis* (48)

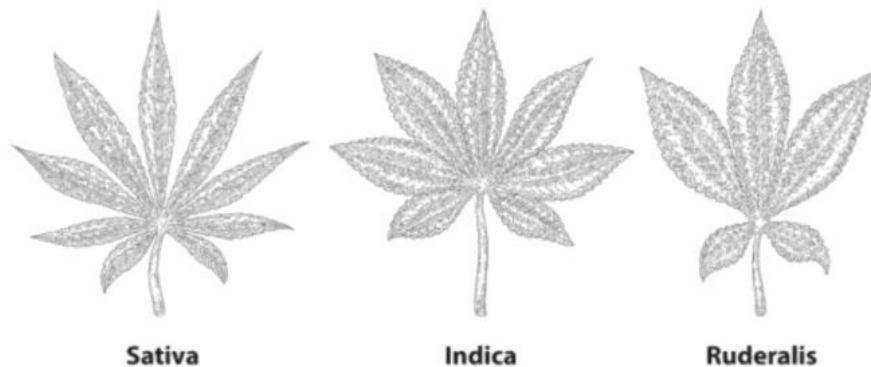


Figure 12 : Sous espèces de cannabis

Source : Leinow L, Birnbaum J, M.D MHM. CBD: A Patient's Guide to Medicinal Cannabis--Healing without the High. North Atlantic Books; 2017. 353 p. (48)

Le *Cannabis sativa sativa* est cultivé dans des conditions chaudes et humides (Colombie, Mexique, Thaïlande, l'Asie du Sud-Est). Les plantes sont de grandes tailles et se caractérisent par des feuilles étroites, éloignées les unes des autres. Cette sous espèce a généralement des taux élevés de THC et des taux faibles en CBD (49). Les effets sont plutôt excitants avec une stimulation de la créativité et de la concentration, et parfois une augmentation de l'anxiété ou de la paranoïa. (48)

Le *Cannabis sativa indica* est aussi appelé chanvre indien car il est majoritairement présent sur le sous-continent indien (Inde, Afghanistan, Pakistan, Népal). Il est cultivé dans des régions plus froides et à des altitudes plus élevées que le *Cannabis sativa sativa*. La plante a des feuilles plutôt larges. Cette sous espèce a des taux de CBD plus élevés que *Cannabis sativa sativa* et favorise la relaxation. Les effets sont plutôt calmants, anxiolytiques. (48,49)

Le *Cannabis sativa ruderalis* est aussi appelé chanvre sauvage, on le retrouve principalement en Europe de l'Est (au sud de la Sibérie ou dans d'autres régions de Russie) dans des conditions climatiques rudes et des régions froides. Il se caractérise par des tailles de feuilles variées. Il est intéressant en thérapeutique car il a une faible teneur en THC. Les effets psychoactifs sont donc plutôt limités. (48,49)

### ❖ Modes de consommation

Plusieurs produits sont présents sur le marché et on les différencie en fonction de leur composition en  $\Delta$ 9-THC et en cannabidiol.

**L'herbe de cannabis** dans laquelle le  $\Delta$ 9-THC a une teneur moyenne de 11% (selon les chiffres en 2018 (32)) est également appelée : marijuana au Mexique, beuh ou weed en France. Elle est obtenue à partir d'un mélange de sommités fleuries et de feuilles séchées réduites ensuite en poudre. Cette herbe est destinée à être fumée soit pure soit mélangée à du tabac. (50)

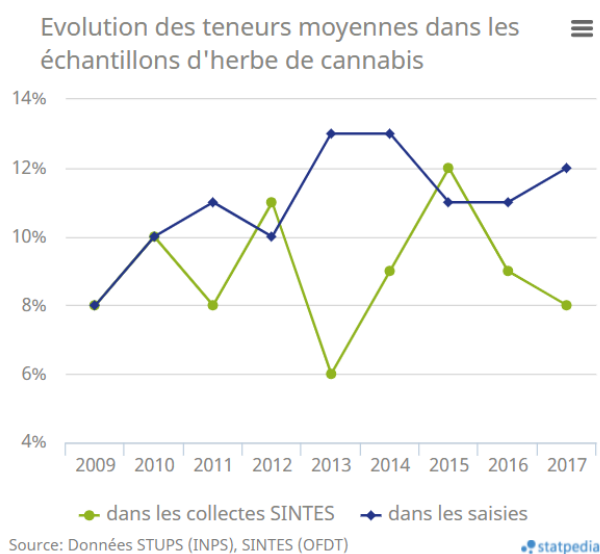


Figure 13 : Evolution des teneurs moyennes dans les échantillons d'herbe de cannabis  
Source : Cannabis - Synthèse des connaissances [Internet]. Observatoire français des drogues et des tendances addictives (51)

La **résine** appelée également haschisch ou shit, contient souvent plus de  $\Delta$ 9-THC (la moyenne est de 26.5% en 2018 (32)). La résine est obtenue par battage et tamisage de feuilles et de sommités fleuries sèches qui sont ensuite compressées en barrette. Ce type de cannabis est fumé après mélange avec du tabac ou bien il peut être ingéré dans des préparations culinaires.(52)

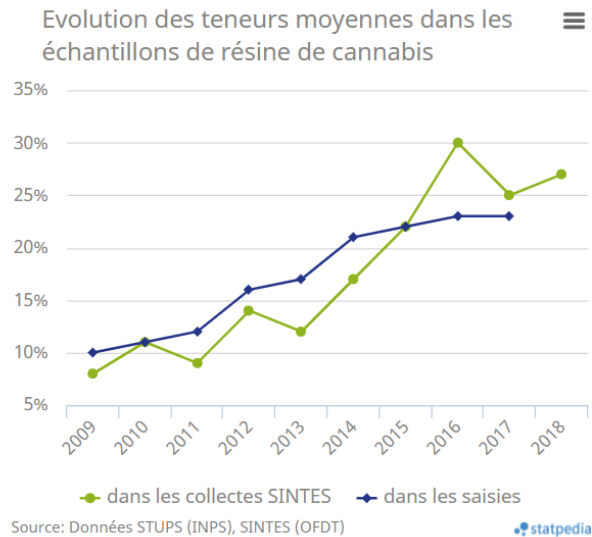


Figure 14 : Evolution des teneurs moyennes dans les échantillons de résine de cannabis  
 Source : Cannabis - Synthèse des connaissances [Internet]. Observatoire français des drogues et des tendances addictives (51)

L'**huile** obtenue à partir de la distillation de la résine ou des feuilles ou à partir de l'extraction par des solutions alcooliques. Elle est hautement puissante car elle contient parfois plus de 40 % de  $\Delta 9$ -THC. (53)

#### ❖ **Des produits de plus en plus concentrés**

De nouveaux produits très concentrés en  $\Delta 9$ -THC sont apparus récemment. Il s'agit de la « skunk » qui est une variété de cannabis originaire des Etats-Unis et du Pays Bas. La skunk a des taux de THC aux alentours de 20% ce qui en fait un produit hautement hallucinogène. (54)

Les manifestations psychiques du cannabis diffèrent en fonction de la tolérance de chacun, de la dose administrée, de la fréquence de consommation.

Les manifestations diffèrent aussi en fonction du mode d'administration car lorsque l'herbe ou la résine est fumée, les cannabinoïdes deviennent actifs grâce à la chaleur. Le produit sera plus actif lorsqu'il est fumé que lorsqu'il est ingéré sous forme de space cake par exemple.

Le métabolisme de chacun entre aussi en compte ainsi que l'association à d'autres substances (alcool ou autres drogues).

Toutes ces variabilités inter individuelles doivent être prise en compte dans les études suivantes et dans la relation cannabis et psychose. Aussi, il faut prendre en compte qu'au fur et à mesure des années, des produits fortement dosés en  $\Delta 9$ -THC (certains échantillons de résine contiennent jusqu'à 31% de THC et 22% pour l'herbe) (55) sont de plus en plus sur le marché et consommés par des usagers de plus en plus jeunes ce qui accentue ses effets sur le cerveau humain.

Une étude de EISOHLY (56) a étudié les changements de puissance du cannabis au cours des années aux Etats-Unis (entre 1995 et 2014). Pour cela, ils ont analysé des échantillons de produits illicites du cannabis qui ont été confisqués par la Drug Enforcement Administration.

Blandine DOMINICE | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2022

L'analyse a été faite grâce à la chromatographie en phase gazeuse sur exactement 38 681 échantillons. Dans l'ensemble, la puissance du cannabis a constamment augmenté en passant de 4 % en 1995 à 12 % en 2014. De plus, la teneur en cannabidiol a diminué en passant de 28 % à moins de 15 % ce qui a donc augmenté la teneur en  $\Delta$ 9-THC et donc le rapport  $\Delta$ 9-THC/CBD (il est passé de 14 fois plus de  $\Delta$ 9-THC en 1995 à 80 fois plus en 2014). Cette augmentation de puissance augmente le risque d'effets néfastes lors de consommation de cannabis notamment chez les adolescents.

### **I.3.5. Composition du cannabis**

Nous allons décrire dans cette partie, les deux principaux composants les plus étudiés du cannabis, le  $\Delta$ 9-THC et le CBD.

#### **❖ Pharmacocinétique du $\Delta$ 9-THC**

Le composant psychoactif du cannabis est le  $\Delta$ 9-THC. Son absorption est rapide lorsque le cannabis est fumé et sa concentration maximale est atteinte en 3 à 10 minutes. La concentration maximale est moins élevée lorsqu'il est ingéré et elle est obtenue moins rapidement. (57)

Après obtention de la concentration maximale, les effets psychotropes diminuent en général 2-3 heures après l'administration. (58)

Le  $\Delta$ 9-THC se distribue bien dans les organes bien vascularisés (poumons, cœur, cerveau, foie), il traverse la barrière foeto-placentaire et peut passer dans le lait maternel d'où l'importance de rappeler l'abstinence complète chez la femme enceinte et allaitante.

Le  $\Delta$ 9-THC étant une molécule lipophile, il va s'accumuler dans le tissu adipeux et constituer une réserve dans l'organisme (on le retrouve surtout accumulé dans le foie et le cerveau). Il est ensuite métabolisé en 11-OH-THC ou 11-hydroxy-THC (composé psychoactif) et en 11-COOH-THC ou 11-carboxy-THC (non psychoactif) qui sera ensuite excrété dans les fèces et les urines.

L'élimination est assez longue puisque le  $\Delta$ 9-THC s'accumule dans les tissus adipeux et peut avoir une activité qui persiste durant plusieurs semaines après l'administration. Le THC peut être également détectable dans le sang plus de 24h après l'administration. (57)

Certains métabolites sont retrouvés dans les urines jusqu'à deux semaines après la consommation. (59)

#### **❖ Pharmacocinétique du CBD**

Comme pour le THC, le CBD aura une absorption plus rapide lorsqu'il est inhalé et la concentration maximale est plus élevée que lors d'ingestion.

Le CBD est également lipophile et subit un effet de premier passage hépatique lorsqu'il est administré par voie orale. Tout comme le THC, le CBD se distribue rapidement au niveau des poumons, cœur, cerveau, foie et s'accumule dans les tissus adipeux.

Il est métabolisé au niveau hépatique par l'intermédiaire d'une hydroxylation en 7-hydroxy-cannabidiol et les métabolites sont éliminés par excrétion fécale et urinaire. (57)

### I.3.6. Effets du cannabis

Les effets du cannabis dépendent de la nature de la consommation. Ils peuvent être aiguë et provoquer une ivresse cannabique mais ils peuvent également persister dans le temps chez des consommateurs réguliers.

#### ❖ *La consommation aiguë de cannabis ou ivresse cannabique*

L'intoxication aiguë au cannabis intervient le plus souvent lors d'usage de cannabis « en groupe » et à des fins récréatives. Cette intoxication est surtout due au  $\Delta^9$ -THC. Elle est dose dépendante et ses effets sont fonction du niveau de tolérance de l'utilisateur.

Les effets psychoactifs du cannabis sont ressentis immédiatement après avoir fumé et le pic d'intoxication survient après environ 30 minutes jusqu'à plusieurs heures. Les effets recherchés (phase de bien-être) d'une consommation de cannabis sont une ivresse légère, une euphorie et une somnolence.

Lorsque l'intoxication aiguë est importante, la phase de bien être est suivie d'une phase « **d'ivresse cannabique** ». Elle se caractérise par des hallucinations, une euphorie, un endormissement, une anxiété, une irritabilité, une exacerbation des sens et parfois des troubles de la mémoire ainsi qu'une désorientation spatio-temporelle. Les sujets présentent également une désinhibition, une labilité de l'humeur avec accès hypomaniaques et parfois des fous rires inexplicables, de la dépression.

Lorsque l'intoxication est très importante, on peut observer des troubles du langage, une bradypnée, une faiblesse musculaire, des troubles de la motricité, une mydriase. Parfois l'ivresse cannabique peut aller jusqu'aux délires, prendre une allure maniaque ou dissociative.

Il peut y avoir également un syndrome de dépersonnalisation qui se traduit par une attaque de panique ou « **bad trip** ». Il peut se produire lors de consommation aiguë, en général dans la demi-heure qui suit la prise et il diminue deux heures après environ. Ce syndrome est décrit comme une importante angoisse associée à une fatigue, des insomnies, des sensations de déjà vu, une dépression. Il est parfois confondu avec une décompensation de la schizophrénie. (26)

Au niveau des fonctions cognitives, une intoxication aiguë au cannabis provoque des difficultés d'attention et de traitement de l'information qui réapparaissent après environ 1 mois d'abstinence. On peut également apercevoir une altération de la mémoire de travail mais cela revient le plus souvent à la normale après abstinence. Enfin, la planification des tâches et la prise de décision (vitesse de réponse, précision) est altérée et la prise de risque augmente avec des doses importantes. Les consommateurs de cannabis les moins expérimentés auront des effets d'autant plus néfastes concernant l'attention et la concentration. (60)

#### ❖ *Effets résiduels du cannabis*

Les concentrations en cannabis régressent très lentement dans le corps humain à cause de sa lipophilie. On peut donc observer des effets persistants même après abstinence au cannabis.

Les effets résiduels persistent après une abstinence au cannabis de minimum 7 heures et peuvent être présents jusqu'à 20 jours après.

Les troubles de l'attention, de la concentration, de l'inhibition et l'impulsivité peuvent persister jusqu'à élimination complète du THC ainsi que de ses métabolites. (60)

#### ❖ **Consommation chronique de cannabis ou effets à long terme**

A partir de 21 jours d'abstinence au cannabis, les effets aigus et résiduels du cannabis ont disparu. Mais lors de consommation chronique et intensive, on observe une persistance de certains troubles cognitifs même après 3 semaines d'abstinence.

Les troubles de l'attention, de la concentration et de la mémoire sont restaurés après arrêt de la consommation mais les difficultés à prendre des décisions ainsi qu'à planifier peuvent persister. (60)

#### ❖ **Le syndrome amotivationnel**

Chez les usagers chroniques de cannabis, on observe souvent la survenue d'un syndrome amotivationnel. Il comprend notamment des difficultés au niveau professionnel ou scolaire, une désinsertion et dénutrition, des troubles intellectuels, des troubles affectifs avec des difficultés à nouer des relations avec autrui.

Parfois, on observe un état dépressif ou un déficit psychotique hétérotypique (démence précoce) (26)

#### ❖ **Les troubles psychotiques induits par le cannabis**

Les troubles psychotiques induits par le cannabis sont décrits comme des épisodes brefs allant de quelques semaines à trois mois. On les observe chez des consommateurs chroniques de cannabis. Les symptômes peuvent être des hallucinations visuelles, une confusion, des troubles du comportement, de l'agressivité. Ces symptômes sont le plus souvent résolus après la mise en place d'un traitement neuroleptique.

Selon le DSM-5 (61), on parle de **pharmacopsychose** induite par le cannabis lorsqu'il y a présence de délires et/ou d'hallucinations et lorsqu'ils se sont développés pendant ou peu après la consommation de cannabis. Elle provoque une détresse significative et des problèmes sociaux et professionnels. On peut incriminer le cannabis seulement si le trouble en question ne peut pas être expliqué par un autre trouble psychotique non induit par le cannabis. En revanche, si les symptômes durent plus d'un mois, un autre diagnostic doit être posé.

La psychose cannabique peut prendre la forme d'une **psychose toxique** qui dure quelques jours et se traduit par une confusion et une désorientation essentiellement. Elle peut aussi prendre la forme d'une **psychose fonctionnelle** qui peut durer jusqu'à deux semaines et qui se caractérise par une paranoïa, une dépersonnalisation, une désorganisation de la pensée, parfois des hallucinations visuelles et auditives. La psychose toxique peut toucher n'importe quel individu ayant une vulnérabilité psychologique ou non, en aigu ou en chronique alors que la psychose fonctionnelle concerne en général les consommateurs ayant une vulnérabilité et des traits dits schizotypiques. (26)

## **I.4. Les troubles psychotiques**

Les troubles psychotiques sont définis dans le DSM-5 (62) comme des troubles se caractérisant par les symptômes suivants : idées délirantes, hallucinations, pensée désorganisée, comportement anormal, symptômes négatifs (diminution des expressions émotionnelles et de la motivation). Les troubles pouvant être classés comme troubles psychotiques sont la schizophrénie, le trouble de la personnalité schizotypique, les troubles psychotiques induits par une substance.

Dans cette partie, nous allons décrire seulement les troubles psychotiques les plus étudiés pour leur relation avec la consommation de cannabis, à savoir la schizophrénie et la personnalité schizotypique.

### **I.4.1. Trouble de la personnalité schizotypique**

Nous allons décrire dans cette partie le trouble de la personnalité schizotypique qui concerne environ 4% de la population générale (63).

Le trouble de la personnalité schizotypique est décrit dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ou DSM-5. Les symptômes de ce trouble sont des difficultés sociales, à nouer des relations avec par exemple une absence d'amis proches et une anxiété importante lorsque la personne est en société. Il peut également se manifester par des dérèglements cognitifs, croyances étranges, des comportements excentriques, des idées de méfiance ou de persécution. (64)

Ce syndrome est répandu chez les parents de patients atteints de schizophrénie (65). C'est pour cette raison que ce trouble est largement étudié afin de le relier à une composante génétique de la schizophrénie et de mettre en évidence une certaine vulnérabilité à la schizophrénie déjà préexistante.

D'après l'étude de la famille Roscommon (65), les parents de patients schizophrènes de l'échantillon présentent plus de troubles de la pensée, de comportements étranges, de problèmes professionnels et d'isolement social que les parents des témoins non schizophrènes.

Ce syndrome peut aussi être nommé phénomène de schizotypie ou bien responsabilité latente de la schizophrénie par les chercheurs. Ce dernier terme le rapproche d'autant plus de la pathologie de la schizophrénie avec laquelle il est très proche et vers laquelle il peut très souvent aboutir.

La consommation de cannabis pourrait également en être la cause de survenue, c'est pour cela que les chercheurs s'y sont beaucoup intéressés. Les résultats montrent que la prévalence du trouble de la personnalité schizotypique augmente significativement lors de grandes consommations de cannabis et cette relation est dose-dépendante (66). Davis et al. (66) suggèrent que la consommation de cannabis est associée aux troubles positifs de la personnalité schizotypique (paranoïa, troubles de la perception, pensées étranges) mais également aux symptômes négatifs de ce trouble (anxiété sociale, manque d'affect).

Il est à noter qu'environ 20 à 30% des personnes ayant un trouble schizotypique développent ensuite une schizophrénie (67). Les Danois ont effectué une étude de cohorte (68) qui s'intéresse au taux de conversion du trouble de la personnalité schizotypique en schizophrénie lors de consommation de substance. Dans cette étude, les Danois ont utilisé les registres

nationaux et identifié toutes les personnes nées au Danemark du 1<sup>er</sup> janvier 1981 au 10 août 2014 avec un diagnostic de trouble schizotypique et sans diagnostic antérieur de schizophrénie, ce qui correspondait à 2539 personnes. Parmi elles, il y avait 57 % d'hommes et 43 % de femmes et l'âge moyen de premier diagnostic de trouble schizotypique était de 20,9 ans.

Les résultats montrent que le taux de conversion après 20 ans chez les usagers de cannabis est de 58,2% alors que chez les non-usagers de drogues il est de 30,6%. Cette étude tend donc à prouver que le cannabis est un facteur de risque de conversion de trouble schizotypique en schizophrénie.

Enfin, Fridberg et al. montrent dans leur étude (69) que les utilisateurs de cannabis présentent une trouble schizotypique plus fréquemment que les non usagers. Mais cette étude met en évidence que c'est un nombre élevé d'années de consommation de cannabis qui augmenterait le risque d'avoir un trouble schizotypique.

#### **I.4.2. La schizophrénie**

On estime à 500 000, le nombre de personnes souffrant de schizophrénie en France, ce qui correspond à 0.7% de la population française. Cette pathologie touche plus souvent les hommes que les femmes (60% d'hommes contre 40% de femmes).

Les premiers symptômes de la schizophrénie apparaissent assez tôt, le plus souvent au moment de l'adolescence entre 15 et 25 ans. (70)

Effectivement, à cet âge-là, le cerveau subit de nombreux changements. Les neurones et les régions cérébrales se réorganisent comme nous l'avons vu dans la première partie avec la période critique.

De ce fait, l'adolescence est une période particulièrement à risque pour déclencher une schizophrénie. Mais de nombreux autres facteurs entrent en compte comme la génétique mais également l'environnement avec comme nous allons le voir, la consommation de cannabis.

##### **❖ Symptômes**

La schizophrénie est une psychose chronique avec des symptômes dits « positifs » ou « négatifs ».

Les symptômes « positifs » ou « productifs » peuvent être des hallucinations visuelles ou auditives, des idées délirantes (persécution, paranoïa), des troubles de la pensée (impression de pensée imposée ou de vol de la pensée), comportements inadaptés. (71)

Les symptômes négatifs se caractérisent par une indifférence affective, une apathie, une anhédonie (diminution de la capacité à ressentir des émotions agréables), un retrait social, une baisse de volonté et de motivation. (71)

On observe parfois une dépersonnalisation, c'est à dire, l'impression pour la personne de ne plus être soi-même et que son corps est dissocié de sa personne ou une déréalisation (sentiment d'étrangeté du monde qui nous entoure). (72)



On peut observer également des troubles cognitifs tels que des troubles du cours de la pensée, troubles du langage, de la communication, des troubles de la mémoire, défaut d'organisation, de planification.(71) (73)

Le diagnostic de la schizophrénie repose sur plusieurs de ces symptômes associés à une altération du fonctionnement professionnel ou social, selon le DSM-5 (5<sup>e</sup> édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) (74).

Pour diagnostiquer une schizophrénie, il faut deux ou plus des symptômes suivants pendant une période significative : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement désorganisé ou catatonique (perturbation psychomotrice avec passivité du sujet et repli de l'individu, immobilité voire stupeur), symptômes « négatifs » ou « déficitaires ».

### ❖ *Mécanisme pathologique*

La première hypothèse sur le mécanisme pathologique de la schizophrénie est le dérèglement de la transmission dopaminergique. Les symptômes positifs de la schizophrénie sont dus à une hyperactivité dopaminergique au niveau du système mésolimbique alors que les symptômes négatifs sont dus au contraire à un déficit en dopamine au niveau méso-cortical.

Une autre hypothèse serait la génétique puisque d'après les études, la présence d'une personne schizophrène apparentée au premier degré tels que parents ou frères et sœurs multiplie le risque de développer une schizophrénie par 10.

Enfin, d'autres hypothèses ont été étudiées, telles que les complications pendant la grossesse (infections, toxoplasmose, le virus de l'herpès, l'influenza), des facteurs sociaux (isolement, traumatisme dans l'enfance et précarité) ainsi que la consommation de substances et notamment de cannabis que nous allons étudier plus amplement dans la prochaine partie. (75)

### ❖ *Traitements*

Comme nous l'avons vu, la dopamine est impliquée dans la pathologie de la schizophrénie et les niveaux doivent être régulés. Les médicaments utilisés sont donc des neuroleptiques antagonistes compétitifs des récepteurs D2 dopaminergiques.

Les antipsychotiques sont connus pour avoir de nombreux effets secondaires. En bloquant la libération dopaminergique de la voie nigrostriatale par exemple, ils sont responsables de troubles de la motricité que l'on appelle « syndrome pseudo-parkinsonien induit par les neuroleptiques ». Il se traduit par une rigidité musculaire, une rareté des mouvements, des tremblements. Pour régler ce trouble, on associe aux neuroleptiques des médicaments anticholinergiques (le blocage dopaminergique entraîne une plus forte activité des neurones cholinergiques au niveau du striatum).

Aussi, au niveau de la voie tubéro-infundibulaire, la dopamine inhibe habituellement la sécrétion de prolactine par l'anté-hypophyse. En bloquant les récepteurs D2, ces médicaments sont responsables d'une augmentation de libération de prolactine entraînant des aménorrhées ou galactorrhées chez la femme et des gynécomasties chez l'homme.

Il existe des antipsychotiques dits « atypiques » qui bloquent les récepteurs D2 donc ils sont anti productifs mais ils bloquent en même temps les récepteurs 5HT<sub>2A</sub> (qui permettent habituellement de diminuer la libération de dopamine par contrôle) ce qui augmente la

libération de dopamine et améliore les symptômes déficitaires. Ces antipsychotiques sont plutôt bien tolérés et il s'agit par exemple de la clozapine, la rispéridone et l'olanzapine. (76)

### ❖ **Mauvaise observance au traitement**

Tous ces effets secondaires observés imputables aux traitements peuvent entraîner une mauvaise observance de la part des patients. Il semble qu'avec les nouveaux traitements atypiques, moins d'effets secondaires sont observés car ils ménagent les voies nigro-striée et tubéro-infundibulaire.

Selon une étude menée au Maroc (77) en 2017, 40 % des patients schizophrènes inclus dans l'étude ne sont pas observants à leurs traitements. Trois facteurs étudiés dans cette étude semblent significatifs pour prédire cette mauvaise observance thérapeutique et il s'agit d'une moins bonne conscience de leur trouble, des effets secondaires des médicaments ainsi que des antécédents d'addiction. Nous allons voir notamment dans la prochaine partie que la consommation de cannabis est prédictive d'une mauvaise observance thérapeutique de la part des patients schizophrènes.

Une étude (78) s'est intéressée à l'observance thérapeutique en général de patients présentant des troubles psychotiques (schizophrénie et autres troubles) afin de déterminer les facteurs de mauvaises observances. Cette étude a été menée dans 7 hôpitaux psychiatriques où ils ont évalué chaque semaine l'état mental, le fonctionnement social, les effets secondaires et l'observance des médicaments de chaque patient. Parmi les facteurs de risque, la toxicomanie, l'admission involontaire en service psychiatrique, les comportements agressifs, l'absence d'obtention d'un diplôme scolaire ont été identifiés à fort risque de mauvaise observance thérapeutique. Aussi les patients traités par un antipsychotique atypique ont une meilleure observance que ceux sous antipsychotiques typiques (réputés pour avoir plus d'effets secondaires). Ceux qui ont une bonne observance ont significativement plus de chance d'amélioration de leurs symptômes que les autres.

Nous allons voir, dans la deuxième partie, grâce aux données de la littérature que le cannabis exerce une forte influence sur l'observance thérapeutique des patients souffrant de troubles psychotiques ainsi que sur le taux de rechute de la maladie.

## II. Influence de la consommation de cannabis sur les troubles psychotiques : les données de la littérature

---

Dans la littérature, nous trouvons de nombreux articles et études démontrant une influence de la consommation de cannabis sur les troubles psychotiques. Le trouble le plus étudié est la schizophrénie. Cette pathologie se révèle le plus souvent à l'adolescence entre 15 et 25 ans (79). L'adolescence est une période critique durant laquelle le cerveau subit des remaniements avec des phases de maturation du cerveau et des réorganisations des régions cérébrales comme nous l'avons vu précédemment. Une consommation de cannabis à cet âge-là peut donc avoir des effets néfastes sur le bon développement cérébral et des effets irréversibles à terme.

Ce problème est d'autant plus important que nous savons que 7 % des jeunes de 17 ans sont des consommateurs réguliers de cannabis et que 4 adolescents de 17 ans sur 10 ont déjà fumé du cannabis dans leur vie comme nous l'avons vu précédemment. (33) Il s'agit de la substance psychotrope illicite dont la consommation est la plus précoce avec un âge moyen de première consommation de 15,3 ans. Cela s'explique certainement par son usage festif qui se fait surtout en groupe par des adolescents en quête de sociabilité et d'appartenance à un groupe.

La consommation de cannabis est très fréquente chez les personnes souffrant de schizophrénie. Selon une étude de Koskinen (4), 1 patient schizophrène sur 4 présente un trouble de l'usage de cannabis et c'est particulièrement fréquent chez les jeunes et chez les hommes.

Cela s'explique notamment par les nombreux effets secondaires des traitements antipsychotiques que nous avons vu tels que gain de poids, gynécomastie et trouble de la motricité qui peuvent entraîner un arrêt du traitement par le patient. Le cannabis ayant un effet sédatif et anxiolytique, les patients schizophrènes pourraient en somme préférer l'utilisation de substances afin de calmer leurs angoisses par exemple. Nous allons détailler dans cette partie l'association entre l'usage notamment précoce de cannabis lors de l'adolescence et la survenue ou l'aggravation de troubles psychotiques tels que la schizophrénie. Cependant, nous allons voir qu'il est difficile de définir s'il s'agit :

- D'une prédisposition sous-jacente à la schizophrénie qui conduirait à la consommation de cannabis ;
- D'une consommation précoce de cannabis qui provoquerait un début de schizophrénie ?

Plusieurs hypothèses ont été émises quant à la relation entre troubles psychotiques et consommation de cannabis. Le système endocannabinoïde et la génétique semblent jouer un rôle important ainsi que des neurotransmetteurs tels que la dopamine ou le glutamate. Aussi, nous allons voir que des facteurs aggravants sont à prendre en compte tels que l'âge de début de consommation et la puissance du cannabis consommé.

### II.1. Schizophrénie et système endocannabinoïde : hypothèse cannabinoïde

Comme nous l'avons vu précédemment, le cannabis va agir sur le système endocannabinoïde lorsqu'il est consommé. L'étude d'un lien entre la survenue d'une schizophrénie et une

perturbation du système endocannabinoïde est importante pour pouvoir comprendre le rapport entre schizophrénie et consommation de cannabis.

#### ❖ **Anandamide**

Giuffrida et al. (80) ont effectué une étude sur le taux d'anandamide cérébrospinal chez des patients schizophrènes par rapport à des volontaires sains. Pour cela des échantillons de liquide céphalo-rachidien (LCR) ont été prélevés et analysés. Les résultats montrent que les taux d'anandamide sont 8 fois plus élevés dans le LCR des schizophrènes aigus (sans traitements antipsychotiques) que chez les volontaires sains. En revanche, ils ont analysé le LCR de patients schizophrènes traités par des antipsychotiques agissant sur la dopamine et les taux d'anandamide étaient relativement semblables à celui des volontaires sains

Giuffrida en a fait la conclusion qu'il pourrait y avoir une corrélation entre activation des récepteurs dopaminergiques et synthèse d'anandamide et que les neuroleptiques en bloquant les récepteurs dopaminergiques permettent de normaliser les taux d'anandamide plutôt élevés dans la schizophrénie. Cette étude a permis de mettre en évidence que les taux d'anandamide chez les schizophrènes aigus non traités sont négativement corrélés avec les symptômes psychotiques ce qui suggère que l'anandamide pourrait jouer un rôle adaptatif dans la schizophrénie aigue.

#### ❖ **Récepteur cannabinoïde CB1**

La liaison entre le récepteur cannabinoïde CB1 et la survenue d'une schizophrénie a été étudiée dans plusieurs expériences.

Wong et al. (81) ont tenté de mettre en évidence cette relation par l'intermédiaire d'un radioligand PET [<sup>11</sup>C]OMAR qui a une affinité pour le récepteur CB1. Pour cela, des patients témoins sains et des patients schizophrènes ont effectué une tomographie par émission de positons couplée à un scanner. Une augmentation de la liaison du ligand au récepteur CB1 a été observée chez les patients schizophrènes dans la majorité des régions cérébrales. Le rôle du récepteur CB1 est donc pointé du doigt dans la pathologie de la schizophrénie.

Des études ont essayé de mettre en évidence le rôle du récepteur CB1 dans la schizophrénie en utilisant des antagonistes du récepteur CB1 chez des sujets schizophrènes. C'est le cas de l'étude de Black MD (82) qui utilise l'antagoniste du récepteur CB1 AVE1625. Après administration de l'antagoniste, on observe une diminution des déficits cognitifs de la schizophrénie comme les troubles de la mémoire de travail par exemple. Aussi cet antagoniste diminue les effets secondaires des antipsychotiques lorsqu'il est associé puisqu'il a permis de diminuer le gain de poids ainsi que les effets secondaires extrapyramidaux.

#### ❖ **Libération de GABA**

Le récepteur CB1 est fortement exprimé dans le cortex préfrontal et lorsqu'il est activé, il est utile pour le contrôle de la libération d'un neurotransmetteur inhibiteur, le GABA. La schizophrénie est, elle aussi, caractérisée par une diminution de l'acide gamma-aminobutyrique ou GABA.

Eggan et al. (83) dans leur étude ont tenté de montrer la relation entre ces deux phénomènes. Pour cela, ils ont utilisé des échantillons de cerveau post-mortem de sujets atteints de schizophrénie et de sujets témoins du même âge, sexe et intervalle post-mortem. Ils ont également évalué des cerveaux provenant de singes exposés à l'halopéridol, olanzapine ou à un placebo. Ils ont examiné les niveaux corticaux d'ARNm et de la protéine CB1R de ces échantillons et ils ont observé que les niveaux d'ARNm de CB1R sont significativement inférieurs à raison de 14.8% chez les schizophrènes. Les niveaux de protéines CB1R sont également diminués. En revanche, chez les singes traités par des antipsychotiques, les taux d'ARNm et de protéines ne sont pas affectés. Cela suggère que le CB1R est altéré dans la schizophrénie ce qui altère également la libération de GABA car le CB1R sert à contrôler les niveaux de GABA. Le GABA est essentiel pour permettre de développer de bonnes fonctions cognitives comme la mémoire de travail, ce qui expliquerait les troubles cognitifs retrouvés dans la schizophrénie.

### ❖ *Influence sur le 2-AG*

Concernant l'endocannabinoïde 2-AG, il est métabolisé par l' $\alpha$ - $\beta$ -hydrolase domaine 6 ou ABHD6.

Une étude (84) s'est intéressée aux niveaux de transcriptions de cette enzyme chez des sujets schizophrènes. Pour cela, une PCR quantitative est effectuée sur des échantillons de cerveau post-mortem de sujets schizophrènes et de sujets sains. On observe des taux d'ARNm de l'enzyme ABHD6 élevés chez les sujets schizophrènes jeunes et avec une durée de maladie courte au moment du décès (durée de la maladie inférieure à 15 ans). On peut donc en déduire que des niveaux plus élevés d'enzyme ABHD6 peuvent être retrouvés chez les schizophrènes et donc induire un métabolisme plus important du 2-AG qui sera en plus faible quantité chez le schizophrène.

### *En résumé*

Toutes ces études montrent bien que le système endocannabinoïde est perturbé chez le patient schizophrène. Les principaux ligands du système endocannabinoïde sont l'anandamide et le 2-AG et il semblerait que chez les sujets schizophrènes, le 2-AG soit plus métabolisé que chez les sujets sains. D'après ces études, le fonctionnement du récepteur CB1 est perturbé dans la schizophrénie ce qui altère les processus d'inhibition par l'intermédiaire du GABA. Enfin il semble que les taux d'anandamide sont également plus élevés chez les patients schizophrènes.

Sachant que comme nous l'avons vu, le cannabis et particulièrement le THC a une forte affinité pour les récepteurs cannabinoïdes et mime les effets de l'anandamide, ces études tendent à prouver une influence du cannabis sur la pathologie de la schizophrénie à la suite d'une perturbation de ce système endocannabinoïde.

### Hypothèse cannabinoïde

- Métabolisme plus important du 2-AG chez les sujets schizophrènes
- Fonctionnement du récepteur CB1 perturbé chez le schizophrène
- Taux d'anandamide plus élevés chez les sujets schizophrènes

## II.2. Influence du type et du mode de consommation de cannabis

Dans la plante *Cannabis sativa*, c'est le  $\Delta$ 9-THC qui provoque les effets psychotomimétiques et exerce une influence sur les troubles psychotiques. Les effets provoqués par le cannabis sur des volontaires sains (85) ressemblent fortement aux symptômes de la schizophrénie puisqu'on observe des symptômes dits positifs tels que méfiance, délire paranoïaque et grandiose, désorganisation de la pensée et altération de la perception mais aussi des symptômes dits négatifs tels que des problèmes affectifs, un retrait émotionnel, un retard psychomoteur, un manque de spontanéité. On observe également un déclin des fonctions cognitives tels qu'un déficit de l'apprentissage, une altération de la mémoire de travail, de la mémoire à court terme, des fonctions exécutives, des difficultés de prise de décision, des troubles de l'attention et de la perception du temps.

### ❖ Effets psychotiques du THC

Pour prouver ce lien, D'Souza a effectué une expérience en administrant du  $\Delta$ 9-THC par voie IV à des individus sains pour observer les effets qui en découlent. Les résultats montrent que le  $\Delta$ 9-THC a provoqué des symptômes positifs et négatifs schizophréniques tels que perception altérée, augmentation de l'anxiété, euphorie, mémoire de travail et fluidité verbale altérées. (85)

Un an plus tard, D'Souza a également effectué la même expérience sur des patients schizophrènes stables traités par des antipsychotiques (86). Il se trouve que le  $\Delta$ 9-THC a augmenté de manière transitoire les difficultés d'apprentissage, les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, l'akathisie (difficulté à rester assis et besoin de se déplacer), la rigidité et la dyskinésie (difficulté de mouvement). On observe également des altérations de la perception et des troubles de la vigilance. En comparant ces effets avec ceux d'individus sains, ils ont pu établir que les patients atteints de schizophrénie sont plus vulnérables aux effets du  $\Delta$ 9-THC que les sujets sains malgré un traitement à base d'antipsychotiques.

Certains utilisent l'IRM pour montrer les effets du THC sur les régions cérébrales. Dans l'étude d'Atakan et al. (87), ils ont administré à des volontaires sains, ayant une faible expérience avec du cannabis, 10 mg de THC ou bien un placebo, par voie orale. Puis, ils ont observé grâce à une IRM, l'activation des différentes régions cérébrales pendant qu'ils effectuaient une tâche go/no-go (activité dans laquelle le participant doit répondre à un stimulus en ignorant les autres). Les sujets ont ensuite été groupés en individus transitoirement psychotiques (TP) et non psychotiques (NP) en fonction des symptômes psychotiques aigus qu'ils présentaient.

A l'IRM, on observe qu'après administration de THC, les sujets TP présentent un déficit d'activation par rapport aux sujets NP dans certaines régions cérébrales. Parmi ces régions cérébrales, il y a le gyrus parahippocampique gauche qui est étroitement lié à l'hippocampe et au système limbique, sa perturbation peut entraîner des troubles de la mémoire, d'apprentissage ou troubles émotionnels. L'activation est aussi perturbée au niveau du gyrus temporal moyen et au niveau du cervelet.

Nous savons que d'après certaines études (88), l'épaisseur corticale et la gyrification est perturbée chez les schizophrènes. Nous savons également que le cervelet est une petite structure au niveau du tronc cérébral impliquée dans les fonctions cognitives qui se trouve perturbée dans la schizophrénie d'après certaines études. (89)

Ces régions semblent donc être impliquées dans les effets du THC sur la pathologie de la schizophrénie, d'autant plus qu'à leur niveau, on observe que le THC a des effets opposés d'activation par rapport au groupe d'individus ayant reçu un placebo.

### ❖ **Effets protecteurs du CBD**

L'autre composant de la plante cannabis, le CBD semble au contraire avoir des effets protecteurs et apaisant sur les troubles psychotiques.

McGuire (90) a observé les propriétés potentiellement antipsychotiques du CBD. Pour cela, ils ont administré du CBD à des patients atteints de schizophrénie (déjà traités par antipsychotiques) à raison de 1000 mg/ jour pendant 6 semaines ou un placebo. Plusieurs paramètres ont été évalués avant et après le traitement expérimental avec des échelles utilisées pour évaluer les symptômes psychotiques tels que l'échelle du syndrome positif et négatif (PANSS), de la brève évaluation de la cognition dans la schizophrénie (BACS), de l'échelle d'évaluation globale du fonctionnement (GAF) et des échelles d'amélioration et de gravité des impressions cliniques globales (CGI-I et CGI-S).

Les patients du groupe ayant reçu du CBD présentent moins de symptômes psychotiques positifs (PANSS : -1.4) que le groupe placebo et ils sont plus susceptibles d'être évalués comme améliorés (CGI-I = -0.5) ou n'étants pas gravement malades (CGI-S = -0.3) par le clinicien. Le groupe CBD présente également une plus grande amélioration des performances cognitives (BACS = + 1.31) et du fonctionnement global (GAF = + 3) que le groupe placebo. Enfin le CBD ne présente pas d'effets secondaires plus importants puisqu'ils sont similaires entre le groupe CBD et le groupe placebo.

Leweke (91) a voulu mettre en avant l'effet du cannabidiol sur le système endocannabinoïde en évaluant son effet sur l'anandamide et donc sur les symptômes de la schizophrénie. Il faut savoir que le cannabidiol augmente les taux d'anandamide en inhibant sa dégradation. Comme nous l'avons vu précédemment, une augmentation des taux d'anandamide dans le LCR de patients schizophrènes a été corrélée négativement aux symptômes psychotiques (80). Donc le cannabidiol pourrait permettre de diminuer les symptômes psychotiques de la schizophrénie si cette hypothèse est correcte. Leweke a effectué un essai clinique en comparant les effets du cannabidiol et les effets d'un antipsychotique largement utilisé, l'amisulpride.

Les résultats montrent que les patients traités par cannabidiol et ceux traités par amisulpride ont tous une amélioration clinique des symptômes psychotiques et aucune différence d'effets cliniques n'a été observé entre les deux groupes. En revanche, au niveau des effets

secondaires produits par les deux types de traitement, il semble que le cannabidiol entraîne moins de symptômes extrapyramidaux, moins de gain de poids et moins d'augmentation de prolactine que l'amisulpride. Ces effets secondaires sont très fréquemment retrouvés chez les patients traités par amisulpride et entraîne très souvent une mauvaise observance au traitement de la part des patients. Donc le cannabidiol semble être mieux toléré et pourrait être une bonne réponse à la mauvaise observance médicamenteuse.

Cette étude a également permis de mettre en évidence le mécanisme pharmacologique par lequel le cannabinoïde exerce son effet antipsychotique. Il semblerait que le cannabidiol inhibe l'activité FAAH (une enzyme permettant la dégradation de l'anandamide) et donc améliore la signalisation intrinsèque de l'anandamide. Cette découverte pourrait aider à trouver des traitements alternatifs contre la schizophrénie tel que des inhibiteurs sélectifs de FAAH.

### ❖ **Effets opposés du THC et du CBD**

Des études montrent que le CBD inhibe les effets psychotomimétiques du THC. C'est le cas de l'étude d'Englund (92) dans laquelle des volontaires sains ont reçu 600 mg de CBD par voie orale ou bien un placebo, puis ils ont tous reçu ensuite 1.5 mg de THC par voie intraveineuse. On retrouve alors moins de symptômes psychotiques positifs dans le groupe CBD par rapport au groupe placebo ce qui laisse penser à une certaine protection du CBD contre les troubles psychotiques. La paranoïa post-THC était plus faible dans le groupe CBD mais aussi la mémoire épisodique (mémoire consciente qui permet de se rappeler d'évènements passés) était moins altérée dans le groupe CBD.

Morgan et al. (93) ont analysé des échantillons de cheveux de 140 sujets et évalué les niveaux de  $\Delta 9$ -THC et de CBD. Parmi ces individus, trois groupes se dessinent : le groupe « THC seul », le groupe « THC + CBD » et le groupe « sans cannabinoïdes » dans les cheveux. Le groupe « THC seul » est celui pour lequel on aperçoit le plus grand nombre de symptômes positifs schizophréniques par rapport aux deux autres groupes. Aussi par rapport au groupe « sans cannabinoïdes », c'est celui qui décrit le plus de délires paranoïaques.

Il semblerait donc que les produits les plus dangereux et nocifs pour la santé mentale sont les produits riches en  $\Delta 9$ -THC et très faibles en CBD.

Enfin, certaines études utilisent l'imagerie par résonance magnétique pour observer les effets opposés du  $\Delta 9$ -THC et du CBD.

Bhattacharyya et al. (94) ont utilisé la technique de l'IRM sur 15 hommes volontaires sains. Ces sujets ont eu une exposition antérieure minimale au cannabis et leurs fonctions cognitives ont été évaluées : la mémoire verbale, l'inhibition de réponse, le traitement sensoriel et la visualisation de visages craintifs. Ils ont été scannés trois fois : après administration de  $\Delta 9$ -THC, de CBD ou d'un placebo.

Lors de la tâche de mémoire verbale, on observe que le CBD et le  $\Delta 9$ -THC ont des effets opposés d'activation par rapport au placebo dans le striatum. Le striatum est une région du cerveau qui participe à des fonctions cognitives telles que la motivation, la prise de décision.

Il y a également des effets opposés dans l'hippocampe lors de la tâche d'inhibition de réponse, et dans l'amygdale lors de la visualisation de visages craintifs.

Aussi, cette étude avait pour but de déterminer si un prétraitement à base de CBD pouvait prévenir les symptômes psychotiques aigus induits par le  $\Delta 9$ -THC. Pour cela, 6 volontaires



sains ont reçu par voie IV du  $\Delta$ 9-THC soit après un placebo soit après un prétraitement à base de CBD et ils ont été également scannés grâce à l'IRM.

On observe qu'en cas de prétraitement à base de CBD, les symptômes psychotiques aigus provoqués par le  $\Delta$ 9-THC sont évités.

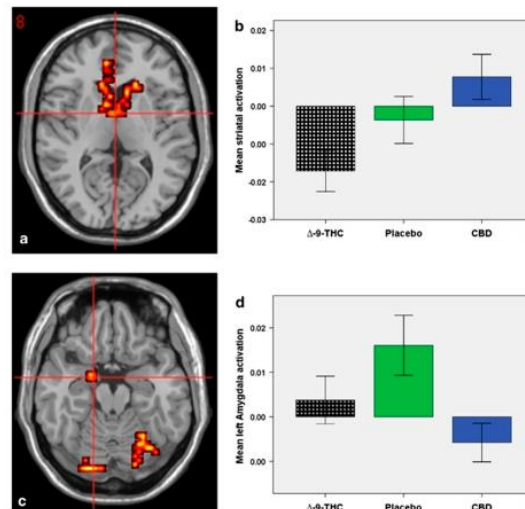


Figure 15 : Effets opposés du THC et du CBD sur une IRM

Source : Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, et al. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. févr 2010;35(3):764-74. (94)

Les régions cérébrales mises en évidence dans cette étude et dans lesquelles les deux cannabinoïdes ont des effets opposés sont le striatum, le cortex préfrontal cingulaire antérieur/médial, le cortex préfrontal latéral, le gyrus parahippocampique, l'amygdale, les cortex temporal et occipital. Ces régions correspondent aux régions cérébrales dans lesquelles sont présents les récepteurs CB1 en grandes quantités donc il semblerait que le  $\Delta$ 9-THC et le CBD ont des effets opposés également sur ses récepteurs. Mais il s'agit aussi des régions particulièrement importantes pour les fonctions cognitives et le système de la récompense.

En résumé, cette étude montre que l'administration de THC provoque des symptômes psychotiques et anxieux contrairement au CBD qui lui, atténue plutôt l'anxiété. Le  $\Delta$ 9-THC atténue l'activité du striatum et plus cette activité est atténuée, plus les symptômes psychotiques sont importants. Au niveau de l'amygdale, le  $\Delta$ 9-THC augmente l'activation ce qui entraîne une augmentation de l'anxiété contrairement au CBD qui atténue la réponse amygdalienne.

#### ❖ « Puissance » du cannabis et fréquence de consommation

Une étude (95) a été faite sur des patients âgés de 18 à 65 ans ayant été admis dans les services psychiatriques du sud de Londres lors de leur premier épisode psychiatrique et suivis par la suite pendant 2 ans. Les utilisateurs ont été classés en fonction de leur mode de consommation et notamment la « puissance » (forte concentration en THC) du cannabis consommé. Les résultats de l'étude montrent que le risque le plus élevé de rechute de la

psychose après le premier épisode concerne les utilisateurs à haute fréquence de cannabis de haute puissance de type skunk (une forme de cannabis fortement dosée). Aussi chez ces utilisateurs, la rechute était plus précoce après le premier épisode et nécessitait le plus souvent une hospitalisation et des soins plus intenses que les utilisateurs ayant arrêté leur consommation après le premier épisode ou bien consommateurs de type haschich.

Il semblerait donc qu'il existe une relation **dose-réponse** entre la dose de  $\Delta 9$ -THC et la sévérité des symptômes psychotiques ainsi qu'une certaine protection concernant le CBD.

Une autre étude (96) s'est penchée sur le sujet de l'adhésion au traitement antipsychotique après un premier épisode psychotique en cas de consommation de cannabis. Cette étude montre que la proportion de patients non adhérents à leurs médicaments antipsychotiques est plus élevée chez ceux qui continuent à consommer régulièrement du cannabis à haute puissance de type skunk par rapport aux non-consommateurs. En revanche, ils n'observent pas d'augmentation significative chez ceux qui consomment du cannabis de type haschich ou ceux qui consomment de manière irrégulière. La comparaison a été faite dans cette étude avec la consommation régulière de cigarettes, d'alcool ou d'autres substances illicites et aucune différence n'a été observée avec ces substances-là concernant l'adhérence au traitement.

Il semble donc que l'utilisation continue de cannabis fortement dosé après l'apparition d'une psychose peut conduire à une mauvaise observance médicamenteuse. Il est très important de miser sur la prévention et sur l'encouragement à un arrêt de la consommation de cannabis lors d'admission de patients pour un premier épisode psychotique.

D'autant plus, que ces dernières années, le mode de consommation de cannabis a évolué. Il semble que le cannabis contenant de fortes concentrations de THC soit de plus en plus disponible (56). Une étude s'est intéressée aux habitudes de consommation de patients ayant eu un premier épisode psychotique et admis dans les hôpitaux psychiatriques de Londres (97) et a observé que les patients atteints d'un premier épisode psychotique sont plus susceptibles que les témoins sains de consommer du cannabis tous les jours et principalement du cannabis puissant de type skunk. Cette étude a permis également de mettre en évidence que les personnes qui ont consommé du cannabis avant l'âge de 15 ans ont un risque légèrement supérieur de développer des troubles psychotiques par rapport à ceux qui n'en ont jamais consommé. Il semble donc que l'âge de début de consommation de cannabis est un critère à prendre en compte dans la survenue des troubles psychotiques.

Enfin, concernant la fréquence de consommation, cette étude montre que les personnes qui consomment tous les jours du cannabis ont trois fois plus de risque d'avoir un trouble psychotique que ceux qui n'en ont jamais consommé.

Il semblerait que la présence de cannabis très fortement dosé dans le sud de Londres au moment de cette étude ait pu entraîner une plus grande proportion de premier cas de psychoses à la suite d'une consommation de cannabis.

En résumé, les consommateurs de cannabis hautement puissant (type skunk) et ayant eu un premier épisode psychotique ont des rechutes plus fréquentes de la psychose, mais aussi plus précoces après le premier épisode psychotique et cela demande des hospitalisations et soins plus intenses. Aussi ces utilisateurs de cannabis de forte puissance ont tendance à être plus souvent non observants à leur traitement antipsychotique entraînant alors plus de rechutes et d'aggravations de la pathologie psychotique. De plus, les patients ayant eu un premier épisode psychotique ont plus souvent tendance à consommer du cannabis de forte puissance, tous les

jours ce qui augmente le risque de psychose. Enfin, l'âge précoce de début de consommation (avant 15 ans) est un facteur de risque de troubles psychotiques, nous allons le détailler par la suite.

### **En résumé**

D'après toutes ces études développées, le cannabis augmente en puissance au fur et à mesure des années avec de forts taux de THC et de faibles taux de CBD. Il semble également que le THC et le CBD ont des effets opposés. Le CBD serait protecteur des effets psychotiques du THC ce qui fait de l'augmentation de puissance du cannabis un problème de santé publique majeur.

Plusieurs facteurs entrent en compte dans l'influence du cannabis sur les troubles psychotiques et notamment le mode de consommation, le type de cannabis consommé ainsi que la fréquence de consommation.

Mais bien d'autres facteurs peuvent influencer tels que la génétique, l'environnement social et professionnel mais également l'âge de début de consommation comme nous allons le voir par la suite.

#### **Type et mode de consommation de cannabis**

- Au fur et à mesure des années, il y a une augmentation du taux de THC et une diminution du taux de CBD dans le cannabis consommé
- Le CBD est protecteur des effets psychotiques du THC
- Plus la consommation de cannabis est fréquente, plus le risque de psychose est élevé

### **II.3. Schizophrénie et cannabis : hypothèse dopaminergique**

Un neurotransmetteur serait particulièrement responsable de la survenue de troubles psychotiques et il s'agit de la dopamine, qui, comme nous l'avons vu précédemment est perturbé chez les patients atteints de schizophrénie. La libération de dopamine est également perturbée lors d'addictions à des substances par l'intermédiaire du système de la récompense.

De nombreuses études se sont donc intéressées à la relation cannabis et dopamine afin de comprendre pourquoi le cannabis peut influencer les troubles psychotiques.

#### **❖ Dopamine et saillance**

La dopamine est impliquée dans la saillance motivationnelle. Ce phénomène est ce qui permet à une personne de déterminer quel stimulus capte son attention et entraîne un comportement adéquat en réponse.

Dans la schizophrénie, les patients montrent très souvent une saillance dite aberrante qui serait liée au dysfonctionnement de la neurotransmission de la dopamine au niveau du

striatum (98). En pratique, cette saillance aberrante se traduit par de la paranoïa, des délires de persécution, des idées de référence car le patient schizophrène considère des stimuli habituellement non pertinents comme très importants.

D'autres régions cérébrales sont impliquées dans cette saillance aberrante notamment dans la saillance motivationnelle qui implique la dopamine, puisque les patients schizophrènes (en comparaison à des témoins sains) ont un défaut d'activation des tâches de récompense telles que l'anticipation de la récompense, la réception de la récompense et l'erreur de prédiction, au niveau de l'aire tegmentale ventrale, le striatum ventral bilatéral, l'hippocampe et le cortex cingulaire antérieur (98).

Sous l'influence du cannabis, on observe que des stimuli habituellement banals semblent apparaître comme importants, ainsi que des altérations de la perception, ce qui laisse penser à une modification de la saillance.

Une étude (99) s'est intéressée aux effets du  $\Delta$ 9-THC et du CBD sur la fonction cérébrale pendant le traitement de la saillance attentionnelle. Pour cela, ils ont sélectionné 15 volontaires sains ayant une consommation antérieure minimale de cannabis. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle a été utilisée après administration de  $\Delta$ 9-THC, de CBD ou bien d'un placebo. Pendant l'imagerie, un exercice était proposé aux volontaires, à savoir de détecter un ensemble de stimuli visuels bizarres afin de voir s'ils arrivent à développer une attention particulière à des stimuli peu fréquents parmi des stimuli fréquents.

Concernant le groupe  $\Delta$ -9-THC, le temps de réponse est réduit pour les stimuli fréquents et peu fréquents par rapport au groupe placebo et au groupe CBD. Le temps de réponse du groupe CBD par rapport au groupe placebo était aussi diminué pour tous les types de stimuli. En revanche, on observe dans le groupe  $\Delta$ 9-THC, un effet plus important sur le temps de réponse lors du stimulus standard que lors du stimulus excentrique. Le CBD lui a un effet plus important sur les stimuli plutôt excentriques que standards.

Ces résultats montrent que le  $\Delta$ -9-THC peut perturber la saillance normale d'un individu en bonne santé, ce qui pourrait expliquer en partie la survenue de certains effets psychotiques.

#### ❖ **Niveaux de dopamine après inhalation de THC**

Les études sur la relation entre libération de la dopamine et consommation de cannabis sont partagées. Certaines études tendent à prouver que la consommation de THC augmente les niveaux de dopamine mais d'autres études n'aboutissent pas à cette conclusion. L'hypothèse serait que la consommation de THC chez un individu psychotique joue sur les niveaux de dopamine.

#### *Diminution de la dopamine après absorption de $\Delta$ 9-THC :*

- L'étude de Bloomfield (100) démontre que les consommateurs de cannabis synthétisent moins de dopamine que les sujets témoins au niveau du striatum et des structures limbiques. La capacité de synthèse de dopamine est négativement corrélée à des niveaux élevés de consommation de cannabis et positivement corrélée à l'âge de début de consommation. L'âge de début de consommation est donc important à prendre en compte.

*Absence de lien entre niveaux de dopamine et absorption de  $\Delta 9$ -THC :*

- Stokes et al. (101) ont cherché à savoir si des doses récréatives de THC pouvait induire une plus grande libération de dopamine au niveau du striatum. On observe bien que le THC augmente les symptômes psychotiques mais encore une fois on n'observe pas d'augmentation de la libération de dopamine pour une consommation de cannabis dite récréative (équivalente à une cigarette de cannabis standard).

*Augmentation de la dopamine après absorption du  $\Delta 9$ -THC:*

- Une étude de Voruganti (102) a effectué une tomographie par émission de photons du cerveau à un patient schizophrène de 38 ans non-consommateur de drogues et le patient a ensuite fumé du cannabis. La comparaison des deux séries d'image montre une augmentation des niveaux de dopamine lors de consommation de cannabis. De plus, chez cette personne le cannabis a d'abord eu un effet calmant mais il a été suivi d'une aggravation des symptômes psychotiques quelques heures après.
- Bossong (103) grâce à l'utilisation d'un traceur de récepteurs dopaminergiques, met en évidence que l'inhalation de  $\Delta 9$ -THC augmente les niveaux de dopamine au niveau du striatum chez des sujets sains.

#### ❖ **Systeme endocannabinoïde et système dopaminergique**

Enfin, une étude (104) met en évidence le mécanisme par lequel les taux de dopamine serait modifiés lors de consommation de cannabis. Ils utilisent pour cela un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes CB1, le SR141716A, et compare son effet à celui de la naloxone qui agit sur les récepteurs opioïdes. Chez le rat, on observe que la dopamine est augmentée lors d'administration de  $\Delta 9$ -THC mais qu'elle est partiellement ou entièrement inhibée lors d'un pré-traitement à base de SR141716A. En revanche la naloxone, elle, n'a provoqué aucune différence sur les effets du  $\Delta 9$ -THC sur la libération de dopamine. Il semble donc que la modification des niveaux de dopamine provoquée par le  $\Delta 9$ -THC fait intervenir les récepteurs cannabinoïdes CB1 et non pas les récepteurs opioïdes.

#### **En résumé**

Les résultats des études sont donc partagés concernant le rôle de la dopamine dans la liaison cannabis et schizophrénie.

Plusieurs études mettent en évidence le rôle du cannabis dans la mise en place d'une saillance aberrante étant étroitement liée avec des symptômes psychotiques. Certaines études montrent une augmentation des taux de dopamine après consommation de THC et une aggravation des symptômes psychotiques alors que d'autres études mettent en évidence une aggravation des symptômes psychotiques après consommation de THC sans modification des niveaux de dopamine.

Enfin, l'utilisation d'antagonistes des récepteurs cannabinoïdes CB1 met en évidence le lien entre libération de dopamine et système endocannabinoïde lors d'administration de THC.

Un autre neurotransmetteur a été étudié et serait susceptible d'être à l'origine de cette même liaison. Il s'agit du glutamate.

### **Hypothèse dopaminergique**

- Le cannabis augmente les taux de dopamine
- Le système endocannabinoïde joue un rôle dans cette élévation des taux de dopamine
- Un dysfonctionnement de la transmission dopaminergique entraîne une saillance aberrante

## **II.4. Schizophrénie et cannabis : le rôle du glutamate et des récepteurs NMDA**

Comme nous l'avons vu précédemment dans la partie traitant du système endocannabinoïde, les niveaux de glutamate et de GABA sont régulés par l'intermédiaire de ce système. Le cannabis agit sur les récepteurs CB1 et CB2 et inhibe la libération de GABA et de glutamate. Alors, les chercheurs ont tenté de faire le lien entre la déplétion en glutamate, en GABA et la schizophrénie.

### **❖ Les récepteurs NMDA**

Le glutamate est un neurotransmetteur exciteur qui se fixe sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate ou récepteur NMDA (récepteurs canaux). À la suite de cette fixation, le canal s'ouvre et un potentiel d'action est produit. Lorsque ce récepteur NMDA est directement activé par le glutamate, le signal est exciteur et il stimule la libération d'autres neurotransmetteurs. En revanche, il peut être connecté à un neurone (par exemple dopaminergique) par l'intermédiaire d'un interneurone GABA et dans ce cas le glutamate stimulera la libération de GABA qui est inhibiteur, cela se traduira dans notre exemple par une diminution de la libération de dopamine (105).

Le NMDA ou acide N-méthyl-D-aspartique est un agoniste de ces récepteurs NMDA qui imite l'action du glutamate. Dans le système nerveux central, le récepteur NMDA permet la régulation de la plasticité synaptique, de l'apprentissage, de la mémoire et de la cognition. Tout dysfonctionnement de ce récepteur peut chambouler la neurotransmission et notamment déréguler la dopamine au niveau des régions striatales et préfrontales chez les patients schizophrènes.

### **❖ Les antagonistes des récepteurs NMDA**

De nombreux chercheurs ont soutenu l'idée que les récepteurs NMDA étaient impliqués dans la pathologie de la schizophrénie (106). Plusieurs études ont été effectuées avec des antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate ou NMDA.

Morgan et al. (107) dans leur étude, ont administrés à des volontaires sains de la kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA. Il se trouve que la kétamine a produit une altération dose-dépendante de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail. Elle induisait également des symptômes schizophréniques et de dissociation. Les effets de la kétamine sont

donc très semblables aux symptômes schizophréniques ce qui laisse penser qu'un chamboulement des récepteurs NMDA pourrait être à l'origine de la schizophrénie.

En 1991, Javitt et al. (108) ont publié un article concernant la phencyclidine. Il s'agit, comme la kétamine, d'un antagoniste des récepteurs NMDA. Appelée également « poussière d'ange », la phencyclidine (PCP) induit des symptômes similaires aux symptômes de la schizophrénie. La PCP se lie au récepteur PCP qui est associé au récepteur d'acides aminés excitateurs NMDA et induit une inhibition non compétitive de la neurotransmission normalement induite par les récepteurs NMDA. Cela suggère donc que la pathologie de la schizophrénie pourrait être provoquée par un dysfonctionnement de la neurotransmission normalement médiée par les récepteurs NMDA.

### ❖ L'hypothèse glutamatergique

L'hypothèse d'une perturbation ou une diminution de la transmission glutamatergique dans la schizophrénie est bien mise en évidence par ces études à l'aide d'antagonistes des récepteurs NMDA. Certaines études cherchent à prouver également que le THC a un effet perturbateur sur la transmission glutamatergique. C'est le cas de l'étude de Colizzi et al. (109) qui fait une revue systématique de nombreuses preuves démontrant que le THC déprime la transmission glutamatergique par l'intermédiaire des récepteurs CB1. D'après cette étude, cette perturbation de la transmission glutamatergique serait à l'origine de la perturbation de la transmission dopaminergique décrite précédemment.

Après administration de THC, il y a une inhibition de la libération de GABA et une inhibition de la libération de glutamate. La diminution de la libération de glutamate diminue le signal excitateur du glutamate sur l'activation des interneurons GABA qui inhibent habituellement les neurones dopaminergiques. Cela aboutit à une moindre inhibition de la libération de dopamine. La régulation de la dopamine se retrouve alors chamboulée. (105)

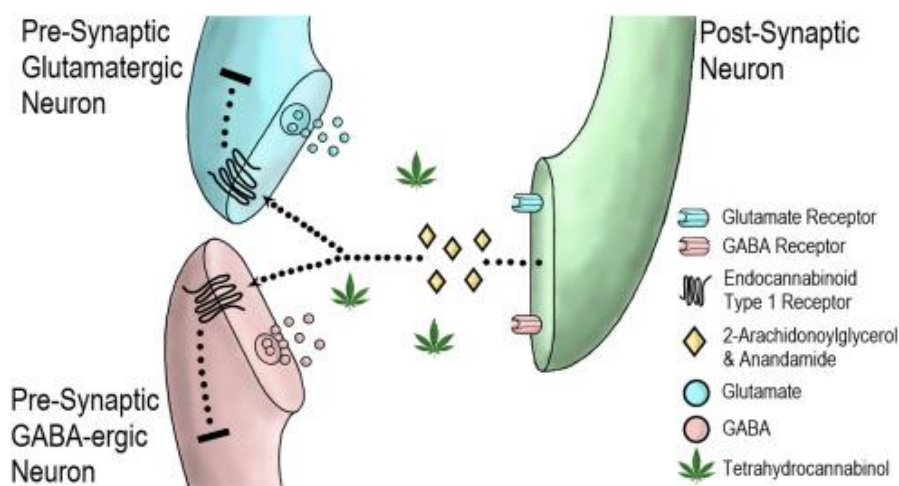


Figure 16 : Effets du cannabis sur une synapse (110)

Source : Bloomfield MAP, Hindocha C, Green SF, Wall MB, Lees R, Petrilli K, et al. The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies. *Pharmacology & Therapeutics*. 1 mars 2019;195:132-61.

## **En résumé**

En temps normal, le système endocannabinoïde (notamment le récepteur CB1) contrôle les récepteurs NMDA pour éviter une suractivation et protéger les cellules neuronales contre l'excitotoxicité provoquée par les acides aminés excitateurs tel que le glutamate. On appelle cela la neuroprotection. Donc si des cannabinoïdes tels que le THC sont administrés, ils peuvent interagir avec le système endocannabinoïde en chamboulant la transmission glutamatergique. Cela induit une perturbation de l'activité des récepteurs NMDA provoquant alors comme nous l'avons vu des troubles psychotiques.

Ce système glutamatergique et NMDA est impliqué dans les phénomènes de plasticité, ce qui explique pourquoi le cerveau adolescent en perpétuel remaniement grâce à ces phénomènes de plasticité, est le plus sensible aux effets du cannabis.

### **Glutamate et récepteurs NMDA**

- Le récepteur NMDA est important pour la plasticité synaptique, la régulation de la dopamine
- Les antagonistes des récepteurs NMDA induisent des symptômes psychotiques
- Le THC perturbe la transmission glutamatergique par l'intermédiaire des récepteurs CB1

## **II.5. Schizophrénie et cannabis : cause génétique**

Il semblerait que la modification des niveaux de dopamine dépend de la génétique de chacun, c'est certainement pour cela qu'il existe une vulnérabilité génétique et que toutes les études ne vont pas dans le même sens concernant la dopamine.

### **❖ Implication du gène DRD2**

Le récepteur de la dopamine D2 a deux isoformes connus D2L (plutôt postsynaptique) et D2S (plutôt présynaptique, il régule la synthèse et la libération de dopamine grâce à son rôle d'autorécepteur). Un gène DRD2 code pour ces 2 isoformes. Ce gène DRD2 présente des polymorphismes génétiques qui sont très étudiés pour leur rôle dans les psychoses (111), (112), (113).

L'étude de Colizzi et al. (114) a étudié la variation génétique de DRD2 rs1076560. Certaines personnes sont porteuses d'un allèle T (timine) et d'autres d'un allèle G (guanine) au niveau du gène DRD2. L'allèle T diminue le rapport D2S/D2L ce qui entraîne une expression préfrontale présynaptique de D2 moins importante et donc augmente les niveaux de dopamine striatale contrairement à l'allèle G.

La variation génétique DRD2 rs1076560 est une variation de nucléotide par l'intermédiaire d'un épissage alternatif au niveau de l'intron 6 de DRD2 (la guanine G étant remplacée par la timine T). L'étude de Colizzi cherche à savoir si l'allèle T rs1076560 prédirait un risque de



psychose lors de consommation de cannabis ou une schizotypie chez des sujets sains. Dans cette étude, il s'agissait de géotyper des patients ayant eu un premier épisode psychotique et des sujets sains pour la variation de DRD2 rs1076560.

Concernant le groupe de sujets sains, la schizotypie a été évaluée ainsi que les performances cognitives grâce au schizotypal personality questionnaire. Les résultats montrent que les consommateurs de cannabis porteurs de l'allèle T ont :

- Une probabilité 3 fois plus élevée de souffrir d'un trouble psychotique que les porteurs de l'allèle G (la probabilité est même 5 fois plus élevée chez les utilisateurs quotidiens de cannabis).
- Une schizotypie plus importante et une mémoire de travail réduite par rapport aux sujets non-consommateurs de cannabis porteurs de T, aux sujets consommateurs porteurs de l'allèle G et aux sujets non-consommateurs porteurs de l'allèle G.

Il semblerait donc que la variation génétique au niveau de DRD2 peut influencer le rôle du cannabis dans la survenue de troubles psychotiques. Mais d'autres variations génétiques sont mises en cause.

#### ❖ *Variation génétique de l'enzyme COMT*

D'après certaines études, les porteurs de l'allèle COMT valine 158 sont plus susceptibles d'avoir des symptômes psychotiques et de développer un trouble schizophréniforme lors de consommation de cannabis (115).

La COMT (catéchol-o-méthyl-transférase) est une enzyme qui métabolise la dopamine dans le cortex préfrontal. Les personnes ayant un génotype Val/Val au locus 158/108 métabolise mieux la dopamine donc elle sera présente en quantité plus faible au niveau du cortex préfrontal chez ces individus par rapport à ceux qui ont un génotype Met/Met. La dopamine est importante au niveau du cortex préfrontal car elle permet un contrôle cognitif (capacité d'organiser le comportement en accord avec ses objectifs) (116). Cette baisse de dopamine dans le cortex préfrontal laisse à penser que les individus ayant un génotype Val/Val auraient des altérations des fonctions cognitives au niveau du cortex préfrontal (117).

Une étude (118) s'est intéressée au polymorphisme Val158Met dans le gène COMT chez des jeunes patients hospitalisés. Pour cela, le mode de consommation ainsi que les génotypes COMT ont été analysés chez 80 patients hospitalisés pour un trouble du spectre de la schizophrénie et 77 patients hospitalisés pour un trouble non psychotique.

Les résultats montrent que les porteurs du génotype Val/val développent des troubles psychotiques à un âge plus précoce que les porteurs Met lors de consommation de cannabis. Cette étude met également en évidence que les sujets qui ont consommé du cannabis à un âge précoce présenteront des troubles psychotiques à un âge plus précoce également. Cette étude prouve qu'une consommation de cannabis à un âge où la maturation cérébrale n'est pas terminée peut entraîner des conséquences notamment chez ceux qui présentent une prédisposition génétique.

Aussi, Vinkers (119) montre une interaction entre consommation de cannabis, génotype COMT et maltraitance infantile. Les individus val/val sont plus susceptibles de développer des troubles psychotiques lorsqu'ils ont des antécédents de consommation de cannabis et de mauvais traitements ou abus dans l'enfance que les génotypes met/met. Ce qui prouve une

nouvelle fois que le polymorphisme COMT val(158)met serait un facteur de risque génétique de troubles psychotiques lors de consommation de cannabis.

Quant à la découverte sur la maltraitance infantile, nous pouvons affirmer que l'environnement d'une personne joue un rôle sur le développement de troubles psychotiques ultérieurs.

### ❖ **Prédispositions familiales aux troubles psychiatriques**

Enfin, pour clore ce chapitre sur les causes génétiques, l'étude d'Arendt (120) a tenté de mettre en évidence les prédispositions familiales aux troubles psychiatriques. Pour cela, un échantillon de personnes nées au Danemark entre le 1<sup>er</sup> janvier 1955 et le 1<sup>er</sup> juillet 1990 (le nombre était de 2 276 309 personnes) a été utilisé et ont bénéficié d'un suivi entre 1994 et 2005. Il se trouve que dans cet échantillon, 609 personnes ont reçu un traitement pour une psychose induite par le cannabis (soit 0.03% de l'échantillon) et 6476 personnes ont reçu un traitement pour un trouble du spectre de la schizophrénie (soit 0.28% de l'échantillon). Les antécédents familiaux de ces personnes ont été étudiés et lorsqu'un membre de la famille avait des antécédents de traitements pour un trouble psychotique, le sujet était considéré comme ayant une prédisposition aux troubles psychiatriques.

Au niveau des résultats de cette étude, on observe que les enfants dont la mère est atteinte de schizophrénie courent un risque 5 fois plus élevé de développer une schizophrénie et 2.5 fois plus de risque de développer une psychose induite par le cannabis que les autres enfants.

### **En résumé**

La génétique est donc impliquée dans la survenue ou non de troubles psychotiques liés à une consommation de cannabis. Certains individus sont plus susceptibles que d'autres de développer une psychose en fonction de leur polymorphisme génétique au niveau du gène DRD2 et du gène COMT. Ces variations génétiques modulent la plupart du temps les niveaux de dopamine ce qui prouve encore une fois l'importance de ce neurotransmetteur dans le lien psychose et cannabis. Mais encore une fois, les résultats des études sont partagés. Concernant le gène DRD2, on observe une augmentation de la dopamine striatale et concernant le gène COMT, il se produit une diminution de la dopamine au niveau du cortex préfrontal. La prévention concernant les risques de la consommation de cannabis dans la survenue ou l'aggravation des symptômes psychotiques chez ces sujets prédisposés génétiquement à la schizophrénie ou aux psychoses induites par le cannabis, doit être d'une importance capitale.

#### **Influence de la génétique**

- Des variations génétiques du gène DRD2 et du gène COMT peuvent prédisposer à des troubles psychotiques lors de consommation de cannabis
- Les descendants de sujets schizophrènes ont davantage de risque de développer des psychoses

## II.6. Influence de l'âge de début de consommation

Le début de l'adolescence est la période la plus critique pour la maturation cérébrale et la maturation de l'inhibition comportementale. Pendant ces périodes, toutes modifications des transmissions neuronales notamment glutamatergique, gabaergique et dopaminergique provoquées par le cannabis peut perturber les circuits neuronaux et leur maturation. Le problème est d'autant plus important pour les utilisateurs de cannabis commençant leur consommation précocement.

C'est ce qu'a mis en évidence l'étude de Reynolds (121) sur des souris adolescentes qui ont reçu des amphétamines. On observe dans cette étude qu'une exposition répétée aux amphétamines pendant la période critique du début de l'adolescence entraîne des altérations des performances de réponse à des stimulus chez l'adulte et une réduction du renouvellement de la dopamine. Alors que l'on n'observe aucunes altérations pour la même consommation d'amphétamines à des fins récréatives chez l'adulte sans consommation antérieure à l'adolescence.

Ces constatations sur le cerveau adolescent montrent que l'environnement dans lequel évolue l'adolescent peut modifier son bon développement cérébral et qu'il est important aussi de miser sur la prévention vis à vis de la consommation de drogues. L'adolescence est une période au cours de laquelle la recherche de sensations fortes peut pousser à utiliser des substances addictives.

### ❖ *Etude des conscrits suédois*

Une des premières études publiées à propos de la relation consommation de cannabis à l'adolescence et risque de schizophrénie est l'étude de cohorte des conscrits suédois en 1969-1970. Cette étude publiée en 1987 a montré que le risque de schizophrénie chez les grands consommateurs de cannabis (plus de 50 consommations de cannabis) était 6 fois plus élevé que chez les non consommateurs (3). Une étude plus approfondie de cette étude de cohorte a été effectuée par Zammit et al. (122) en prolongeant la période de suivi de 15 ans à 27 ans des conscrits militaires (population masculine suédoise âgée de 18 à 20 ans et engagée dans la formation militaire obligatoire). Cela concerne au total 50 087 hommes suédois. Les données les concernant ont été extraites de la précédente étude soit leur usage autodéclaré de cannabis ou d'autres drogues, ainsi que des caractéristiques sociales et psychologiques. Les admissions à l'hôpital pour schizophrénie ou autres psychoses ont été analysées.

Parmi les sujets de l'étude, 0,71% ont reçu un diagnostic de schizophrénie à la fin de l'étude, soit en 1996.

Concernant les données recueillies, plusieurs facteurs de confusion se posaient et ont été pris en compte tel qu'un comportement perturbé, un score de QI faible, une vie plutôt citadine, la consommation de tabac, une mauvaise intégration sociale. Les variables les plus marquantes étaient le score de QI, une mauvaise intégration sociale et un comportement perturbé. Ils ont été ajustés pour obtenir les résultats de l'étude.

Concernant la consommation de cannabis, 10,8 % de l'échantillon de l'étude a déjà consommé du cannabis et parmi ces personnes, 73 % d'entre eux ont développé une schizophrénie.

Cette étude montre que plus la consommation de cannabis est fréquente, plus le pourcentage de sujets développant une schizophrénie est important (cf. tableau ci-dessous). Il existe donc une relation dose-dépendante significative entre fréquence de consommation de cannabis et risque de schizophrénie.

Tableau 1 - Fréquence de consommation de cannabis et risque de schizophrénie à tout moment chez les sujets qui ont déjà consommé du cannabis avant l'étude

Fréquence de consommation de cannabis	% de sujets développant une schizophrénie
Aucune consommation	0,6
Une fois	0,3
2-4 fois	0,6
5-10 fois	1,1
11-50 fois	1,9
Plus de 50 fois	3,8

Parmi les patients de la cohorte, certains consommaient seulement du cannabis (3,3 %) et d'autres avaient expérimenté d'autres substances. Chez ceux qui consommaient seulement du cannabis, 1,1 % d'entre eux ont développé une schizophrénie. Pour les autres, l'utilisation concomitante de stimulants en plus du cannabis, ne modifiait pas significativement la relation dose-dépendante entre fréquence de consommation du cannabis et schizophrénie.

En conclusion de cette étude, la consommation de cannabis à un jeune âge est associée à un fort risque de développer une schizophrénie. Ce risque augmente de manière dose-dépendante avec l'augmentation de la fréquence de consommation de cannabis.

#### ❖ **Influence de la consommation précoce de cannabis**

Louise Arseneault et al. (123) ont effectué une étude sur la consommation de cannabis chez les adolescents comme facteur de risque de troubles du spectre de la schizophrénie chez l'adulte. Dans cette étude, ils prennent en compte la présence d'antécédents de symptômes psychotiques au cours de l'enfance (la vérification est faite à l'âge de 11 ans) qui seraient donc antérieurs à la consommation de cannabis.

Ils ont analysé l'âge de début de consommation et la fréquence de consommation d'un groupe de personnes nées à Dunedin en 1972-1973 et ayant tous des symptômes psychiatriques à l'âge de 26 ans de type schizophrénie et dépression selon les critères du DSM-IV. Ils les ont donc suivis de la naissance à 26 ans et le taux de suivi était de 96%. Dans cette population, trois groupes se sont dessinés. Le premier groupe (groupe témoin) n'ayant « jamais » consommé de cannabis ou bien « une ou 2 fois » seulement à 15 et 18 ans (65,1%). Le deuxième groupe composé de consommateurs ayant débuté à l'âge de 18 ans (31,1%), déclarant une consommation « 3 fois ou plus » pour la première fois à l'âge de 18 ans. Enfin

le troisième groupe est composé de consommateurs ayant débuté leur consommation pour la première fois à l'âge de 15 ans (3,8%) à raison de « 3 fois ou plus » à l'âge de 15ans et tous ont continué à 18 ans.

Les analyses de cette étude montrent que les consommateurs de cannabis de 15 ans ont 4 fois plus de risque d'avoir un diagnostic de trouble schizophréniforme à l'âge de 26 ans que les témoins du premier groupe.

Les consommateurs de 15 ans et 18 ans présentent plus de symptômes schizophréniques que les témoins du premier groupe à l'âge de 26 ans.

Il semble donc que la consommation de cannabis à l'adolescence augmente le risque d'avoir des symptômes de schizophrénie à l'âge adulte.

Ce risque reste accru même après avoir admis un début des symptômes psychotiques avant la consommation de cannabis. Cette étude tendrait à prouver donc que la consommation de cannabis n'est pas secondaire à la psychose préexistante.

Elle met également en évidence que la consommation précoce de cannabis (à l'âge de 15 ans) est responsable d'un plus grand risque de développer une schizophrénie que la consommation plus tardive (à 18 ans) donc les plus jeunes consommateurs de cannabis sont donc les plus à risque car leur consommation est la plus ancienne.

La plupart des jeunes consomment du cannabis sans effets néfastes sur la santé mais cette étude montre qu'une petite proportion de ces jeunes (ici 1/10<sup>e</sup> des consommateurs à l'âge de 15 ans ont développé un trouble schizophrénique à l'âge de 26 ans) est vulnérable et en subit les conséquences. La prévention par les parents, enseignants, professionnels de santé concernant les risques de la consommation de cannabis auprès des adolescents doit être particulièrement développée.

#### ❖ ***Influence du cannabis sur l'âge de début de psychose***

Une autre étude (124) s'est intéressée à comparer l'âge d'apparition de la psychose chez des individus consommateurs de cannabis et chez des individus non-consommateurs tout en contrôlant les facteurs de confusion c'est-à-dire l'utilisation d'autres substances.

Pour cela, un échantillon de 625 patients admis au centre de prévention et d'intervention de la psychose à Melbourne en Australie, ayants eu un premier épisode psychotique et âgé de 14 à 29 ans a été sélectionné. Parmi ces patients sélectionnés, certains ont un trouble de l'usage de cannabis et d'autres non mais aucun ne présentent de troubles de l'usage d'autres substances.

Les résultats montrent que les trois quarts de l'échantillon de patients présente un trouble de l'usage de cannabis et chez 87,6% de ces patients, la consommation de cannabis a commencé avant le début de la psychose. Concernant l'âge d'apparition de la psychose, on n'observe pas de différence significative dans cette étude entre ceux qui consomment du cannabis et ceux qui n'en consomment pas. En revanche, chez ceux qui ont consommé tôt du cannabis (c'est-à-dire à partir de 14 ans ou moins), l'âge d'apparition de la psychose était plus précoce par rapport à ceux qui ne consomment pas. Ces résultats montrent une nouvelle fois qu'une consommation de cannabis précoce peut avoir des effets sur la maturation cérébrale en cours et provoquer une apparition de symptômes psychotiques plus précoce.

D'autres études ont émis la même hypothèse d'un lien entre consommation précoce de cannabis et apparition plus précoce de troubles psychotiques. Stefanis (125) observe dans leur étude un décalage de 7 à 8 ans entre l'âge d'apparition de la consommation de cannabis et l'âge d'apparition de la psychose qui peut être influencé par le mode de consommation. Cette étude met en revanche en évidence que l'exposition cumulative au cannabis est plus pertinente que l'âge de début de consommation de cannabis car on observe un même décalage dans cet échantillon qui va de 12 à 19 ans. Mais une exposition plus précoce de cannabis entraîne de toute manière une plus grande exposition cumulative.

### ❖ **Consommation de cannabis et déclin des capacités cognitives**

Comme nous l'avons vu précédemment, la consommation de cannabis induit des troubles cognitifs transitoires en relation avec la dose consommée qui peuvent se manifester par des troubles de la mémoire de travail, mais aussi de la mémoire à court terme, des troubles de l'attention. Parfois certains troubles cognitifs sont persistants même plusieurs jours après la consommation en question. Une étude de cohorte prospective (126) a été effectuée sur 1037 individus suivis de la naissance à l'âge de 38 ans à Dunedin. La consommation de cannabis a été évaluée à 18, 21, 26, 32 et 38 ans et des tests neuropsychologiques ont été effectués à 13 ans (avant le début de la consommation) et à 38 ans (après consommation persistante de cannabis).

Un déclin neuropsychologique est observé notamment chez les consommateurs persistants de cannabis au cours des années. Chez les consommateurs persistants à plusieurs âges, on observe une baisse du QI plus importante (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 2 : Consommation de cannabis et modification du QI

<b>Consommation de cannabis</b>	<b>Modification du QI</b>
Jamais utilisé	+ 0.05
Dépendance au cannabis (à 1 âge)	- 0.11
Dépendance au cannabis (à 2 âges)	- 0.17
Dépendance au cannabis (à 3 âges)	- 0.38

**1 âge, 2 âges, 3 âges** : cela signifie que la dépendance au cannabis était présente ou non à 18, 21, 26, 32 et/ou 38 ans.

Les résultats restent relativement identiques même après avoir exclu certains biais tels qu'une consommation dans les dernières 24 heures ou lors de la semaine précédant les tests qui fausserait donc les résultats, mais aussi une co-consommation et dépendance au tabac, à des drogues dures, à l'alcool, une schizophrénie avérée.

Un questionnaire leur a été proposé à l'âge de 38 ans afin d'évaluer si les déficits neuropsychologiques étaient problématiques dans la vie quotidienne. On observe plus de troubles de l'attention et de la mémoire lorsqu'il y a eu une consommation plus persistante et une dépendance au cannabis.

Chez les consommateurs ayant débuté à l'adolescence, le déclin est d'autant plus important. On observe d'abord que les utilisateurs ayant déclaré une consommation avant l'âge de 18 ans ont tendance à devenir des consommateurs persistants. Les utilisateurs adolescents ont une baisse de QI plus importante que ceux qui ont consommé seulement à l'âge adulte (on n'observe pas de différence de QI chez eux).

A l'arrêt de la consommation de cannabis, le fonctionnement neuropsychologique n'est pas complètement restauré chez les consommateurs persistants de cannabis à l'adolescence.

On peut en déduire grâce à cette étude, que des troubles cognitifs sont observés chez les consommateurs de cannabis même après arrêt lorsque la consommation a débuté à l'adolescence. Ces troubles cognitifs sont très similaires aux troubles cognitifs observés dans la schizophrénie.

### ❖ **Altérations du cerveau adolescent par le cannabis**

Pour observer cette hypothèse, des expériences animales ont été effectuées.

Dans l'étude d'Aguilar et al. (127), ils ont réussi à développer un modèle de susceptibilité à la schizophrénie chez des rongeurs et ils ont pu observer les effets des cannabinoïdes sur des rongeurs adolescents.

Sur les rats sensibles à la schizophrénie, l'exposition aux cannabinoïdes à l'adolescence a augmenté significativement le nombre de rats ayant un phénotype hyperdopaminergique de type schizophrénie après la puberté. En revanche sur les rats non sensibles, on n'observe aucune différence. Les altérations retrouvées sur les rats sensibles sont principalement des altérations du fonctionnement des interneurons de la parvalbumine dans l'hippocampe (la parvalbumine est prédominante dans les interneurons GABAergiques inhibiteurs).

Mais quelles sont les autres altérations observées sur le cerveau d'un adolescent consommant du cannabis ? Wilson dans son étude (128) a utilisé la technique de l'imagerie par résonance magnétique et la tomographie par émission de positons sur 57 sujets volontaires afin de mesurer le volume du cerveau entier, de la matière grise et blanche, des ventricules latéraux de chacun. On observe que les sujets ayant commencé à consommer du cannabis avant 17 ans ont un volume du cerveau entier et un pourcentage de matière grise corticale moindre par rapport à ceux qui ont commencé à consommer plus tard.

Cette notion de déficit en matière grise chez les consommateurs de cannabis est mentionnée dans de nombreuses études. Philippe R.Szeszko (129) a montré que les patients ayant connu un premier épisode de schizophrénie et ayant des antécédents de consommation de cannabis ont moins de matière grise cingulaire antérieure que les mêmes patients qui n'ont jamais consommé de cannabis ainsi que les volontaires sains.

Nous pouvons le constater dans l'illustration 15, sur laquelle nous voyons l'influence de la consommation de cannabis sur les volumes de matière grise du gyrus cingulaire antérieur. Sur cette illustration, les lignes horizontales représentent les valeurs moyennes de volume de matière grise. Nous pouvons apercevoir que les patients schizophrènes non-consommateurs de cannabis et les patients sains ont relativement le même volume de matière grise tandis que les patients schizophrènes consommateurs de cannabis ont un déficit en matière grise.

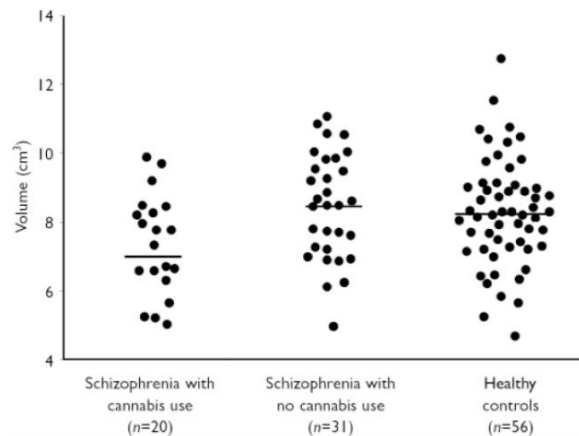


Figure 17 : Influence de la consommation de cannabis sur les volumes de matière grise

Source : Szeszko PR, Robinson DG, Sevy S, Kumra S, Rupp CI, Betensky JD, et al. Anterior cingulate grey-matter deficits and cannabis use in first-episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 2007;190(MAR.):230-6. (129)

L'absence de différence significative entre les patients schizophrènes n'ayant jamais eu d'antécédents de consommation de cannabis et les volontaires sains, laisse à penser que le déficit en matière grise ne provient pas de la pathologie de la schizophrénie ici mais essentiellement de la consommation de cannabis. Parfois, les déficits de matière grise observés dans la pathologie de la schizophrénie peuvent prendre du temps à se mettre en place après les premières années de maladie, cela doit être pour cette raison que l'on n'observe aucune différence.

### **En résumé**

L'âge de début de consommation de cannabis est important à prendre en compte car nous voyons bien que les consommateurs précoces et adolescents ont plus de risques de développer des troubles psychotiques que les consommateurs plus tardifs. Aussi, nous apercevons que les consommateurs les plus précoces auront également une déclaration de la maladie psychiatrique plus précoce, ce qui aboutit à une durée plus longue de la maladie. Enfin, nous pouvons voir que le cerveau adolescent est vulnérable et peut être altéré lors de consommation de cannabis, avec des déficits en matière grise et des perturbations des réseaux de neurotransmission.

Les déficits en matière grise chez les patients schizophrènes consommant du cannabis sont très souvent responsables de mauvaises prises de décisions et peuvent devenir un cercle vicieux en entraînant un besoin de consommation de drogues. Le problème qui se pose est donc de savoir si le déficit de volume de matière grise pousse les patients à consommer du cannabis ou si c'est la consommation de cannabis qui entraîne ces déficits.

Cette relation cause ou conséquence est source de questionnement de la part de nombreux chercheurs : est-ce la consommation de cannabis qui entraîne des troubles psychotiques ou bien l'existence de troubles psychotiques qui entraîne une consommation de cannabis.



### **Influence de l'âge de début de consommation**

- La consommation de cannabis à l'adolescence augmente le risque d'avoir des symptômes de schizophrénie à l'âge adulte
- Une consommation précoce de cannabis entraîne une apparition précoce de la psychose
- Une consommation précoce de cannabis peut aboutir à un déclin des capacités cognitives
- Chez les consommateurs précoces, un déficit en matière grise et des altérations des réseaux de neurotransmission sont observés

### **II.7. Relation cause ou conséquence ?**

Comme nous l'avons vu précédemment, la consommation de cannabis est très répandue chez les individus souffrant de troubles psychotiques. Alors les troubles psychotiques sont-ils la cause ou la conséquence d'une consommation de cannabis ?

Ferdinand. F (130) a effectué une étude au Pays-Bas, un pays dans lequel le cannabis est illégal mais où sa consommation est tolérée dans les endroits privés (domicile, coffee shops, ...). Ils ont fait une étude de suivi pendant 14 ans de 1580 enfants initialement âgés de 4 à 16 ans et choisis au hasard. La consommation de cannabis est évaluée au cours de la vie et les symptômes psychotiques sont diagnostiqués par l'intermédiaire du CIDI (Composite International Diagnostic Interview). Il s'agit d'un questionnaire permettant d'évaluer les troubles mentaux selon les critères de la CIM-10 et du DSM-IV. Les personnes qui n'avaient pas de symptômes psychotiques avant de consommer du cannabis ont 2,81 fois plus de risque de développer de futurs symptômes psychotiques en consommant du cannabis que ceux qui n'en consomment pas. Aussi, ceux qui ne consomment pas de cannabis mais qui ont des symptômes psychotiques ont 1,7 fois plus de risque de consommer du cannabis dans le futur que ceux qui n'ont pas de symptômes psychotiques. D'après cette étude, il semble que la relation causale soit bidirectionnelle entre cannabis et psychose.

Certains patients schizophrènes admettent qu'ils consomment du cannabis car cela apaise leur anxiété. Ces patients sont généralement non observants à leur traitement antipsychotique qui présente de nombreux effets secondaires mais nous allons voir que d'après plusieurs études, la consommation de cannabis entraîne également des rechutes plus fréquentes de la pathologie, des hospitalisations plus fréquentes et un problème d'observance à leur traitement chez les patients psychotiques.

### **II.8. Mauvaise observance et décompensation de la psychose sous cannabis**

Dans cette partie, nous évaluons cette fois l'influence qu'une consommation de cannabis peut avoir sur une psychose déjà existante et diagnostiquée.

Les traitements antipsychotiques sont des traitements plus ou moins tolérés par les patients. Effectivement, comme nous l'avons vu précédemment, ils sont responsables de nombreux effets secondaires. De nombreux patients schizophrènes ont des problèmes d'observance vis-à-vis de leur traitement.

### ❖ *Étude Anglaise*

Dans le sud de Londres, 245 patients âgés de 18 à 65 ans ayant eu un premier épisode psychotique ont été suivis pendant 2 ans par la suite (131). La consommation de cannabis après ce premier épisode a été évaluée par l'intermédiaire d'entretiens de suivi en face à face. Les données concernant les rechutes ont été obtenues par un suivi clinique et l'observance du traitement également. La rechute était définie par les cliniciens comme « une admission en unité d'hospitalisation psychiatrique après exacerbation des symptômes dans les 2 ans qui suivent le premier épisode psychotique et la première admission en service psychiatrique ». Les résultats montrent que 37% des patients inclus dans l'étude ont eu une rechute de leur pathologie au cours des 2 années de suivi après leur premier épisode psychotique. Au niveau de l'adhésion au traitement antipsychotique, 45% des patients de l'étude ont une adhésion régulière, 42 % une adhésion irrégulière et 14% sont non observants. La plupart des patients étaient non-consommateurs de cannabis après le début de la psychose (60%), dont certains qui n'avaient jamais été consommateurs réguliers (40%) et d'autres d'anciens consommateurs réguliers (20%). Le reste des patients a été classé soit en consommateurs intermittents de cannabis (15%) soit en consommateurs continus de cannabis (26%).

En comparant les patients qui ont rechuté à ceux qui n'ont pas rechuté, on s'aperçoit que ceux qui ont rechuté, sont plutôt des consommateurs continus de cannabis et sont soit non adhérents soit adhérents irréguliers à leur traitement ce qui renforce d'autant plus le risque de rechute. Donc il semblerait que la non-adhérence et la consommation de cannabis soient des facteurs de risque de rechute de la psychose. Un autre constat est que la non-adhérence au traitement entraîne une médiation de l'effet de la consommation de cannabis sur le risque de rechute et l'aggrave notamment. Ce qui signifie que plus un sujet non observant consomme de manière continue du cannabis, plus le risque de rechute sera important. D'après l'étude, la non-adhésion au traitement renforce l'effet de la consommation continue de cannabis sur le risque de rechute d'environ 26%, le nombre de rechutes 36%, le temps jusqu'à ce qu'une rechute se produise à 28% et l'indice d'intensité des soins de 20%.

En conclusion de cette étude, on observe bien que la consommation continue de cannabis après l'apparition d'une psychose est reliée à un risque de rechute de la psychose avec hospitalisation mais aussi à une non-observance des traitements de la part des patients. Et la non-observance du traitement antipsychotique renforce l'effet de la consommation continue de cannabis sur le risque de rechute, mais également le nombre de rechutes, le temps entre deux rechutes.

### ❖ *Études portugaises*

Une étude au Portugal (132) a observé les tendances de consommation de cannabis de patients admis dans les hôpitaux publics portugais pour troubles psychotiques. Pour cela, ils ont analysé toutes les hospitalisations survenues entre 2000 et 2015 afin d'identifier le nombre de diagnostic de maladies psychiatriques et s'il y avait présence ou non de consommation de

cannabis. Au cours des années, le nombre d'hospitalisations avec un diagnostic primaire de maladie psychiatrique (ou de schizophrénie) associée à une consommation de cannabis a été multiplié par 29,4 (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 3 : Nombre d'hospitalisations en psychiatrie après consommation de cannabis lors des années 2000 et 2015

Nombre d'hospitalisations/an avec diagnostic de maladie psychiatrique et consommation de cannabis	2000	2015
	20	588

Au cours de la période d'étude, on observe une augmentation constante du nombre d'hospitalisations. La plupart des hospitalisations concernait des patients de sexe masculin (89,8 %).

Le Portugal a opéré en 2000 une réforme pénale sur les drogues. La consommation et la détention de stupéfiants en petite quantité (à des fins d'usage personnel) ne constituait plus un délit, passible de peines d'emprisonnement (133). Entre 2000 et 2015, on observe ainsi une augmentation de la disponibilité du cannabis au cours des années. Ces résultats montrent que le cannabis pourrait être responsable de l'augmentation des hospitalisations pour troubles psychotiques au Portugal.

Une étude (134) a essayé d'analyser les risques d'une consommation de cannabis sur la non-observance médicamenteuse des patients hospitalisés atteints de schizophrénie. Pour cela, un échantillon de patients hospitalisés entre 2010 et 2014 et âgés de 18 à 65 ans ont été inclus dans l'étude. Ils ont tous eu un diagnostic primaire de schizophrénie ou autres troubles psychotiques selon la CIM-9 et ont été classés en sous-groupes en fonction de leur non-observance à leur traitement médicamenteux.

Cette étude montre que 26 % des patients hospitalisés atteints de schizophrénie sont non-observants à leur traitement. La présence de troubles liés à l'usage de cannabis est un facteur de risque significatif de non-observance médicamenteuse chez les patients schizophrènes.

Parmi les patients de l'étude, ceux qui présentaient une comorbidité du type troubles de l'usage de cannabis et schizophrénie étaient surtout des jeunes adultes (62,4%), des hommes (80,5%) et des familles à faible revenu (48,6%).

Cette étude montre bien qu'il existe un cercle vicieux dans cette relation schizophrénie et cannabis. Les sujets schizophrènes ont tendance à avoir une mauvaise observance à leur traitement et le cannabis aggrave donc leur situation la plupart du temps. Il semblerait également que l'environnement social et la consommation d'autres substances influencent cette relation.

### **Mauvaise observance et décompensation de la maladie**

- La non-adhérence au traitement antipsychotique et la consommation de cannabis sont des facteurs aggravants de rechute de la psychose
- La consommation de cannabis augmente le risque d'être non adhérent au traitement antipsychotique
- Au cours des années, il y a une augmentation des hospitalisations pour psychose associée à une consommation de cannabis

## **II.9. Biais des études : autres substances et environnement social**

La consommation d'autres substances et l'environnement social peuvent faire évoluer et influencer la relation consommation de cannabis et psychose.

### **❖ Impact de l'environnement social**

Des études ont été faites sur le risque de psychose après consommation de cannabis et maltraitance infantile ou traumatismes. Une étude de cohorte (135) effectuée en Grèce, a recueilli des données sur la consommation de cannabis des sujets inclus dans l'étude à l'âge de 19 ans et sur la maltraitance infantile à l'âge de 7 ans.

Les symptômes psychotiques ont été évalués grâce aux CAPE ou Community Assessment of Psychic Experiences.

Le Composite International Diagnostic Interview (CIDI) a été utilisé pour évaluer les symptômes à différents moments de la vie des sujets, les mauvais traitements et la consommation de cannabis au cours de la vie.

Les résultats montrent que la maltraitance infantile (mauvais traitements sexuels ou physiques au cours de l'enfance) augmente significativement les effets psychotiques du cannabis. Donc l'environnement joue un rôle important dans cette relation cannabis et psychose.

Les consommateurs de cannabis, notamment précoces, ont des risques de décrochage scolaire et difficultés sociales. Une étude de cohorte (136) a suivi un groupe d'enfants néo-zélandais de leur naissance jusqu'à l'âge de 18 ans. On observe que les utilisateurs précoces de cannabis (avant 16 ans) ont significativement plus de risques de consommer ultérieurement d'autres substances, risque de délinquance juvénile, chômage, décrochage scolaire, et enfin risque de maladies psychotiques que les autres enfants.

Cette étude pointe du doigt le désavantage social que peuvent avoir certains jeunes avec de mauvaises expériences au cours de leur enfance ce qui peut les avoir poussés à consommer du cannabis par la suite. La consommation précoce de cannabis ne fait qu'aggraver le problème puisqu'elle est souvent associée à de mauvaises fréquentations, de mauvaises relations avec les autres, un éloignement, qui entraîne d'autant plus de risques psychosociaux ensuite.

### ❖ **Utilisation de substances par les schizophrènes**

L'utilisation de substances par les patients atteints de schizophrénie est très répandue. Une étude (137) a cherché à estimer les taux de prévalence d'utilisation de substances chez des patients diagnostiqués schizophrènes ou ayant eu un premier épisode psychotique. Les données ont été recueillies grâce à plusieurs sites internet et bases de données bibliographiques comme Medline, EMBASE, PsycINFO et CINAHL entre 1990 et 2017 inclus. Au total, 123 articles ont été inclus dans l'étude ce qui correspond à un échantillon de 165 811 personnes (cela regroupe des études épidémiologiques, études nationales de registre de cas, études de cohorte, études cliniques de patients hospitalisés). Les résultats de prévalence sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Prévalence d'utilisation de substances par les patients psychotiques

<b>Types de substances utilisées</b>	<b>Prévalence</b>
Toutes substances	41,7 %
Cannabis	26,2 %
Alcool	24,3 %
Stimulants (Amphétamine, cocaïne ou autre stimulant)	7,3 %

Il semble donc que les patients atteints de schizophrénie ont une forte prévalence d'utilisation de substances. Quasiment 1 personne sur 2 a recours à l'utilisation de substance. Dans cette étude, on s'aperçoit également que les patients utilisateurs de substances ont tendance à avoir un âge plus précoce d'apparition de la schizophrénie. Au fil du temps, la prévalence des drogues illicites a tendance à augmenter au cours des années mais pas pour les autres substances, qui reste plutôt inchangée.

Cela montre que les troubles d'utilisation de substances chez les patients schizophrènes sont un problème majeur puisqu'ils durent dans le temps et sont difficiles à traiter.

### ❖ **Psychoses induites par des substances**

Une étude (138) a été effectuée au Danemark entre 1994 et 2016 pour comparer l'incidence de psychoses induites par le cannabis à l'incidence de psychoses induites par d'autres substances. Pour cela, les chercheurs se sont aidés des données de diagnostics psychiatriques issues du registre central de recherche psychiatrique danois.

Les résultats montrent que le taux d'incidence (nombre de cas pour 100 000 personnes-années) est passé de 2,8 pour 100 000 en 2006 à 6,1 pour 100 000 en 2016 donc l'incidence a augmenté au cours des années. Aussi, au fil des années le double diagnostic : schizophrénie et troubles d'usage de cannabis a augmenté également. En revanche, au fil des années, le taux d'incidence de psychose induite par la consommation d'alcool a diminué.

Il semble qu'en 2016, le cannabis est la substance la plus responsable de psychose induite par une substance. Cela pourrait être dû au fait que la teneur en THC dans le cannabis a augmenté au cours des années. L'augmentation de l'incidence des psychoses induites par le

cannabis pourrait avoir un lien avec l'évolution du mode de consommation du cannabis au cours des années. Il se pourrait également que cela s'explique par le fait que le cannabis reste la substance illégale la plus fréquemment consommée.

#### ❖ **Effets du cannabis sur les personnes à « fort risque de psychose »**

Certaines personnes sont dites à « risque ultra-élevé » de psychose. Une étude (139) a cherché à connaître l'influence de la consommation de cannabis sur la transition vers la psychose.

La pathologie de la schizophrénie est caractérisée par des troubles cognitifs, ces troubles apparaissent le plus souvent avant le premier épisode psychotique. Ces symptômes constituent la phase prodromique de la psychose. Les personnes présentant ces symptômes sont considérées à « ultra-haut risque de psychose » (UHR de psychose) et le risque de transition vers une psychose dans un délai d'un an est compris entre 20 et 40%. (140)

Un échantillon de 182 personnes (139) à ultra haut risque de psychose a été utilisé et la consommation de cannabis a été évaluée chez chaque personne et suivie pendant 2 ans. Parmi l'échantillon, 73,2 % des sujets ont signalé une consommation de cannabis au cours de leur vie. Parmi ces personnes, 73,1 % avaient cessé de consommer avant l'apparition de la psychose (souvent à cause d'effets secondaires observés). Chez les autres personnes « utilisateurs à vie », leur fréquence de consommation et l'âge de début de consommation ont été analysés. On observe une transition vers une psychose le plus souvent chez des utilisateurs fréquents, des utilisateurs précoces, ou ceux qui ont une consommation continue sans arrêts.

Parmi les individus choisis dans l'étude, on n'observe pas plus de transition vers une psychose chez les consommateurs de cannabis par rapport aux non-consommateurs. (Cf. Tableau 5)

Tableau 1 : Consommation de cannabis et % de transition vers une psychose

<b>Types de sujets à haut risque</b>	<b>% de transition vers une psychose</b>
Non consommateurs de cannabis	18,8 %
Consommateurs de cannabis	12,7 %

En revanche, on observe plus de transition vers une psychose chez ceux qui consomment avant l'âge de 15 ans et de manière fréquente que chez les autres consommateurs plus tardifs et plus occasionnels. (Cf. Tableau 6)

Tableau 2 : Mode de consommation et % de transition vers une psychose

<b>Mode de consommation</b>	<b>% de transition vers une psychose</b>
Usage fréquent et précoce (avant 15 ans)	25 %
Usage peu fréquent et tardif	5 %

Donc c'est la consommation précoce, fréquente et continue qui semble donner le plus de transition vers une psychose chez les patients à haut risque psychotique.

### **En résumé**

Pour conclure sur cette partie, nous pouvons observer que chez les patients schizophrènes, un mauvais environnement social accentue les risques d'une consommation de cannabis sur les effets psychotiques.

Aussi, nous pouvons voir que les patients schizophrènes ont tendance à consommer des substances et notamment du cannabis. Chez les personnes vulnérables aux troubles psychotiques dits à « haut risque de psychose », la consommation de cannabis accentue les risques de transition vers une psychose chronique.

#### **Environnement social et autres substances**

- Un mauvais environnement social et la maltraitance infantile augmentent les effets d'une consommation de cannabis sur les troubles psychotiques
- L'utilisation de substances est particulièrement fréquente chez les patients schizophrènes
- Chez les patients à ultra haut risque de psychose, la consommation de cannabis précoce, fréquente et continue aboutit très souvent à une transition vers une psychose.

Après avoir développé ces nombreuses hypothèses, nous pouvons affirmer qu'il existe bien un lien entre la consommation de cannabis et l'aggravation ou la survenue de troubles psychotiques. Nous pouvons surtout mettre en avant l'importance de l'âge de début de consommation. Cette relation causale existante entre cannabis et psychose semble être bidirectionnelle. La prévention à propos des risques d'une consommation de cannabis est capitale auprès des jeunes adolescents. La consommation de cannabis doit être contre indiquée chez des patients à risque de psychose ou ayants des troubles psychotiques. Nous allons décrire dans la prochaine partie, l'expérimentation du cannabis médical qui est mise en œuvre en France et nous allons voir que l'existence de troubles psychotiques contre indique la prise de cannabis thérapeutique.

### III. Accompagnement du pharmacien d'officine

---

La consommation de cannabis est un problème de santé publique majeur et peut être responsable de nombreuses conséquences comme nous l'avons vu. Il est très important de repérer précocement un usage problématique du cannabis, voire un trouble de l'usage et de pouvoir accompagner le patient dans son cheminement vers la réduction ou l'arrêt de la consommation.

#### III.1. Stratégie de repérage précoce d'un usage problématique de cannabis

En 2014, la Haute Autorité de Santé (HAS) a mis en place un outil d'aide au repérage précoce et des recommandations de bonnes pratiques d'intervention des professionnels de santé concernant l'alcool, le cannabis et le tabac chez l'adulte (Annexe 2). Cet outil permet de détecter plus facilement un trouble d'usage du cannabis et d'intervenir afin d'accompagner le patient et de favoriser l'arrêt de la consommation.(141)

Les professionnels de santé concernés par ces bonnes pratiques sont les médecins généralistes, les pédiatres, les sage-femmes, les infirmiers, les dentistes, mais aussi les pharmaciens d'officine. Il s'agit donc essentiellement des professionnels de santé dit de « premier recours ».

Les étapes de cette stratégie sont :

- La première étape de **repérage précoce**. Lors de ce repérage précoce, la première phase est la déclaration de sa consommation par le patient et l'évaluation du risque du patient.
- La seconde étape consiste en une **intervention brève** de la part du pharmacien :
  - Restitution des tests de repérage ;
  - Échange dans un style motivationnel sur sa consommation.
- La troisième étape est **d'aider le patient** dans sa réduction ou arrêt de substances et/ou de **l'orienter** vers des structures appropriées.

#### ❖ *Les questionnaires de repérage*

Pour repérer un éventuel risque encouru à la suite d'une consommation de substances, il existe des questionnaires d'aide au repérage.

#### **CAST Cannabis Abuse Screening Test** (Annexe 1)

Recommandé par l'HAS, ce questionnaire pose des questions sur la fréquence de consommation, les effets de la consommation ainsi que ses conséquences sur les habitudes de vie de la personne, la réduction ou l'arrêt de la consommation. Le nombre de réponses positives permet de décider de la nature de l'intervention par le professionnel de santé. Ce dernier devra présenter les risques encourus par la consommation si le score est d'une réponse positive, effectuer une intervention brève s'il y a deux réponses positives, demander de l'aide à un autre professionnel de santé ainsi qu'une consultation d'addictologie s'il existe trois réponses positives.



## **ASSIST (Alcohol, Smocking and Substance Involvement Screening Test)**

Ce questionnaire permet d'évaluer le risque de la consommation de 9 substances à la fois à l'aide de seulement 8 questions portants sur les 3 derniers mois (Annexe 3).

En fonction du score obtenu, le professionnel de santé pourra décider du type d'intervention nécessaire.

### **❖ Recherche de facteurs de risque**

Le professionnel de santé doit aussi repérer les éventuels facteurs de gravité de la consommation de cannabis, à savoir la présence de troubles psychotiques, une consommation en « automédication », anxiolytique par exemple, des problèmes sociaux ou professionnels.

Pour ce qui est de la consommation de cannabis, il n'existe pas vraiment de seuil de risque comme pour l'alcool. Selon la HAS, la fréquence de consommation d'un joint par semaine nécessite une intervention brève.

### **❖ Intervention Brève**

Une fois que la personne a répondu au questionnaire proposé, le professionnel de santé doit lui annoncer les résultats et l'informer sur les risques encourus par la consommation de cannabis. Un échange est ensuite proposé afin d'évaluer le risque individuel encouru par le sujet en fonction de sa situation (situation professionnelle, conduite ou non), sa santé (présence d'une grossesse, de troubles psychotiques).

Au cours de cet échange, il faut aborder plusieurs sujets, à savoir les effets ressentis lors d'une consommation de cannabis, une éventuelle diminution ou un arrêt de la consommation.

Le but est d'abord d'échanger de manière non conflictuelle sur la consommation de cannabis. En fonction des échanges, le professionnel :

- **Respecte le choix de ne pas arrêter** et reste disponible pour en parler ultérieurement.
- **Respecte le choix de réduire sa consommation** et lui propose des conseils pour diminuer la fréquence de consommation en changeant quelques habitudes de vie. Par exemple, développer d'autres activités, éviter les situations qui amènent à consommer, diminuer la quantité.
- **Accompagne le choix de la personne d'arrêter** en lui proposant des objectifs réalistes à atteindre, un suivi régulier ou une orientation.

L'arrêt ou la réduction de la consommation doit nécessiter une motivation de la part du patient, pour évaluer si c'est le bon moment. Le professionnel de santé peut utiliser des échelles allant de 0 à 10.

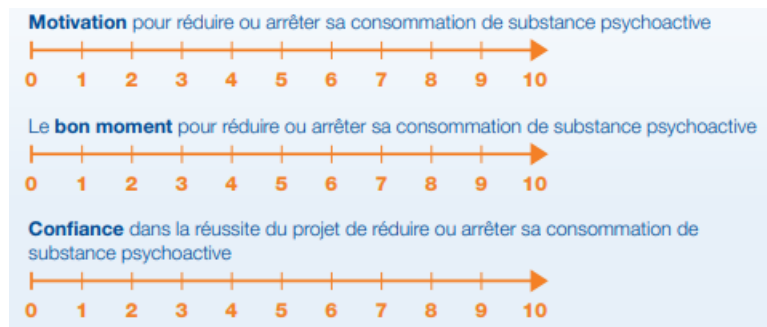


Figure 18 : Echelles d'évaluation

Source : HAS – Outil d'aide au repérage précoce et intervention brève (141)

Enfin, on peut lui conseiller des sites ou brochures, associations d'aide. En cas de trouble de l'usage, il faudra l'orienter vers un autre spécialiste (médecin ou une structure spécialisée en addictologie).

### III.2. Addiction au cannabis ou trouble de l'usage de cannabis

**Un usage de substance** est défini comme une utilisation de substances psychoactives n'entraînant pas de conséquences pour le consommateur. Les seules conséquences que l'on peut observer sont des problèmes avec la justice si la substance est illicite.

En revanche, **un usage nocif** due à un usage répétée d'une substance se caractérise par des conséquences sur la santé de l'individu ainsi que des conséquences néfastes sur sa vie professionnelle et personnelle. On parle alors de troubles d'usage de la substance (Annexe 4). (26)

On diagnostique un **trouble d'utilisation du cannabis** (Annexe 5) lorsque l'utilisation du cannabis est responsable d'une souffrance selon le DSM-5 et où on observe au moins deux des différents critères présents pendant une période minimum de 12 mois :

1. Le produit est pris en quantité plus importante et / ou pendant une période plus prolongée que prévu.
2. Un désir persistant se fait ressentir où l'on constate des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit.
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets.
4. Il y a un craving qui correspond à une envie intense de consommer le produit.
5. Il y a une utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison.
6. Il y a une utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par le produit consommé.
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit.

8. Il y a une utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
9. La personne continue d'utiliser le produit même si elle sait avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance.
10. Il y a une tolérance.
11. On parle de syndrome de sevrage si le produit est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

S'il y a la présence de 2 ou 3 de ces éléments, on dit que la dépendance est légère. En revanche, la dépendance est modérée avec 4 ou 5 critères et sévère s'il y a la présence de 6 critères ou plus. (142)

#### ❖ **Syndrome de sevrage de cannabis**

A l'arrêt d'une consommation de cannabis en quantité importante et fréquente (quotidiennement) et pendant une longue période (plusieurs mois), certaines personnes peuvent avoir un syndrome de sevrage. Ce syndrome est habituellement visible pendant la semaine qui suit la cessation de la consommation et on peut observer comme symptômes une irritabilité, une agressivité, une anxiété, des insomnies, une diminution de l'appétit, une agitation, une humeur dépressive, des tremblements, sueurs, frissons. Ces symptômes peuvent entraîner des conséquences sur la vie sociale ou professionnelle des patients. Ils peuvent durer environ 1 à 2 semaines après l'arrêt et jusqu'à 1 mois pour les problèmes d'insomnie. (143)

De manière concrète, on peut se demander si un individu est dépendant au cannabis lorsque sa consommation entraîne des problèmes au niveau social, au niveau professionnel, des problèmes judiciaires, lorsqu'il développe une tolérance au cannabis ou lorsqu'on observe des signes de sevrage, une consommation compulsive. (26)

### **III.3. Rôle du pharmacien d'officine**

Le pharmacien d'officine est rarement sollicité pour la consommation de cannabis. Il n'existe pas de médicaments spécifiques pour arrêter ou réduire la consommation de cannabis comme pour le tabac, l'alcool ou les opioïdes.

Il existe certains produits en relation avec le cannabis en pharmacie :

- **Des tests urinaires de détection de THC :**

En pharmacie, des tests urinaires de détection de THC sont disponibles à la vente. Ces tests coûtent en moyenne 6 euros et se présentent sous la forme d'une bandelette urinaire. Ils permettent de détecter une consommation de cannabis jusqu'à environ 3 à 5 jours après la consommation chez les consommateurs occasionnels et 30 à 70 jours chez les consommateurs réguliers (144). Ils sont demandés la plupart du temps en vue d'un dépistage

obligatoire de drogues dans le cadre d'une demande d'emploi par exemple ou bien par des parents d'adolescents afin de contrôler leur consommation de substances.

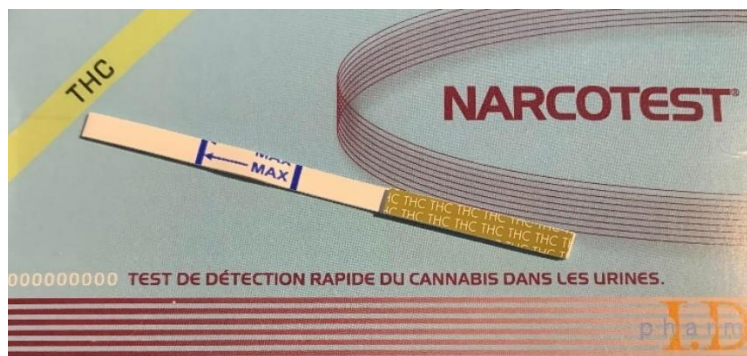


Figure 19 : Test urinaire de détection de THC

Source : illustration personnelle

- **Des compléments alimentaires à base de cannabidiol (CBD) :** (Voir ce qui est possible d'acheter en pharmacie, mettre image et prix)

Dans les boutiques de CBD ou sur internet, le cannabidiol est retrouvé sous forme d'huiles, de gélules, d'e-liquide, de cosmétiques, poudres, teintures, cire, pâte, produit alimentaire, traitements pour animaux.

En pharmacie, il est également possible d'acheter des produits composés de CBD. Par exemple, le laboratoire fabriquant la très connue crème Kamol® (crème chauffante décontractante musculaire) a fabriqué une gel Kamol® contenant du CBD (145) Cette crème est disponible en pharmacie à un prix d'environ 15-17 euros.



Figure 20 : Produit pharmaceutique au CBD

Source : internet, Kamol® CBD Gel, Disponible sur: <https://kamol.fr/kamol-cbd-gel/> [cité 3 avr 2022].  
(145)

Depuis le début de l'expérimentation nationale de cannabis médical, le pharmacien est de plus en plus questionné sur l'usage de cannabis dans le cadre thérapeutique.

Si l'expérimentation est concluante et que la dispensation des médicaments à base de cannabis est réalisée par le pharmacien d'officine, il existera un risque de mésusage identique aux médicaments ayant un effet psychoactif (morphine, codéine, benzodiazépines, ...).

### **III.3.1. Expérimentation de la délivrance du cannabis thérapeutique à l'officine**

En 2021, l'expérimentation de la délivrance du cannabis médical est lancée dans les officines participantes afin d'observer si le circuit de délivrance de cannabis à l'officine est réalisable à grande échelle. Cette expérimentation dure 2 ans, la liste des partenaires est présente sur le site de l'ANSM.

**Cinq indications thérapeutiques** peuvent donner accès au cannabis thérapeutique :

- Douleurs neuropathiques réfractaires aux médicaments disponibles
- Epilepsies sévères et pharmaco-résistantes
- Certains symptômes rebelles en oncologie
- Situations palliatives
- Sclérose en plaques et autres pathologies du système nerveux central présentant une spasticité douloureuse

La prescription initiale doit être faite par des médecins volontaires et formés, la délivrance par des pharmaciens formés également et un registre électronique de suivi des patients est mis en place. (146)

#### **❖ Les médicaments de l'expérimentation**

Les médicaments de l'expérimentation autorisés sont sous forme de fleurs séchées pour vaporisation grâce à un dispositif adapté (sans subir de combustion) ou sous forme d'huiles de cannabis pour la voie orale. Les comprimés sublinguaux ne sont proposés que si les autres formes ne sont pas disponibles sinon ils seront évités dans l'expérimentation.

Il existe pour chaque médicament un ratio THC/CBD et certains sont qualifiés de « CBD dominant », d'autres de « THC dominant » et d'autres de ratio « équilibré ». (146)

Le cannabis médical utilisé est cultivé sous serres et fait l'objet de contrôle de qualité similaire aux autres plantes médicinales et défini par l'agence européenne du médicament et par la pharmacopée européenne. Un dosage du THCA (acide tétrahydrocannabinolique), THC, CBDA (acide cannabidiolique) et CBD est réalisé.

#### **❖ Interactions médicamenteuses et effets secondaires**

Pour chaque patient, le rapport bénéfice/risque est évalué avant l'expérimentation. (147)

Il existe des **contre-indications** à l'inclusion dans l'expérimentation :

- L'existence d'antécédents de troubles psychotiques
- La présence d'une insuffisance hépatique sévère car il y a un risque d'accumulation hépatique

- Une maladie cardiovasculaire ou vasculocérébrale
- La grossesse ou l'allaitement sauf si le rapport bénéfice/risque est important

Aussi, la prudence doit être de rigueur en cas d'antécédents d'abus de drogue, d'association à des médicaments psychoactifs comme des sédatifs et des hypnotiques, de risque cardiovasculaire modéré, d'association à des substances hépatotoxiques. Enfin, chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place.

#### ❖ **Arrêt du traitement**

L'arrêt du traitement est nécessaire en cas d'apparition de changements de pensées, de difficultés à se concentrer, de pertes de mémoire, de pensées décousues, d'apparition d'idées délirantes et d'hallucinations, de changement d'humeur, d'apparition d'idées suicidaires.

L'arrêt est important en cas de survenue de lésions hépatiques (attention à l'association de ces traitements avec le valproate de sodium). Mais également en cas de survenue de nausées, vomissements, douleurs abdominales faisant penser à une hyperémèse cannabinoïde.

#### ❖ **La dispensation par le pharmacien d'officine**

Tout au long de la délivrance du cannabis thérapeutique à l'officine, le pharmacien a des règles à respecter ainsi qu'un devoir de conseil. (147) (148)

Pour le suivi de l'expérimentation, il existe un registre national électronique ReCann créé par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui permet d'enregistrer et de suivre les patients tout au long de l'expérimentation.

Concernant la délivrance, nous allons détailler les étapes importantes :

- 1- **S'engager** : le pharmacien d'officine choisit de s'engager après demande d'un patient (ou de son médecin) inclus dans l'expérimentation
- 2- **Se former** : le pharmacien pour délivrer du cannabis médical doit avoir effectué la formation préalable et être inscrit dans le registre de suivi des patients (ReCann)
- 3- **Commander et stocker les médicaments** :
  - Le patient doit présenter une ordonnance sécurisée
  - Le pharmacien vérifie que le patient et le médecin figure bien dans le registre.
  - Une fois les médicaments réceptionnés, le pharmacien doit les stocker dans un espace sécurisé (armoire fermée à clefs)
- 4- **Dispenser les médicaments** :
  - Le pharmacien vérifie les éventuelles interactions médicamenteuses
  - Il vérifie également l'absence de chevauchement, la date d'ordonnance (délai de carence de 3 jours)

- Si le patient présente des effets indésirables, le pharmacien doit le mentionner dans le registre
- Prodiguier des conseils sur les modalités de prise
- Inscrire les médicaments délivrés sur l'ordonnance, à l'ordonnancier, au registre comptable des stupéfiants, ainsi qu'au registre électronique de suivi de l'expérimentation (ReCann)
- L'ordonnance doit être conservée 3 ans comme pour les autres médicaments stupéfiants

Les professionnels de santé ont l'obligation de déclarer les effets indésirables au CRPV ou au CEIP-A (en cas d'abus) normalement pour tout médicament mais dans le cadre de l'expérimentation, les effets indésirables doivent être renseignés dans le registre de suivi pour un meilleur suivi et regroupement des informations. Ces données seront ensuite envoyées au centre CRPV ou CEIP-A dont dépend le patient et seront analysées et enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

### III.3.2. Le pharmacien : prévenir et repérer

#### ❖ *Prévention du mésusage de médicament contenant du cannabis*

Au niveau du médicament, le pharmacien d'officine a un rôle à jouer dans la prévention et le repérage des risques de mésusage des médicaments contenant du cannabis. Il est important d'avoir une alliance thérapeutique et prendre le temps d'avoir des entretiens au cours desquels, le pharmacien prendra le temps de :

- Vérifier les modalités de prises
- Discuter des chevauchements d'ordonnances
- Repérer les co-consommations problématiques licites (alcool, médicaments, ...) ou illicites
- Évoquer l'amélioration de la qualité de vie

#### ❖ *Prévention du mésusage de cannabis*

Le pharmacien d'officine est un acteur de santé des soins premiers et impliqué dans les actions de santé publique. Au comptoir, en cas de repérage d'une consommation de cannabis, il peut mettre en place les recommandations de l'HAS sur le RPIB cannabis : aborder, repérer, conseiller et orienter. Il peut ainsi orienter son patient :

- Vers son médecin généraliste
- Vers une structure spécialisée :
  - Les centres spécialisés d'accompagnement et de prévention en addictologie ou CSAPA existent sur l'ensemble du territoire français et possèdent une équipe pluridisciplinaire (médecins addictologues, psychologues, assistantes sociales...)

- Les centres hospitaliers ayant un service d'addictologie

#### ❖ ***Orientation des jeunes consommateurs***

Pour les jeunes consommateurs, le pharmacien d'officine peut aussi orienter le patient vers des lieux spécialisés tels que :

- Les consultations jeunes consommateurs ou CJC ont pour objectif d'accueillir des jeunes consommateurs ainsi que leur entourage afin d'échanger sur leur consommation de drogues (mais aussi sur leur situation sociale et/ou professionnelle) et de décider d'une prise en charge adaptée. Ces consultations s'adressent à des jeunes de 12 à 25 ans et sont gratuites et confidentielles.
- Les maisons des adolescents ou les points accueil écoute jeunes (PAEJ). Ces structures accueillent les jeunes en difficulté, les écoutent et jouent un rôle de prévention des comportements à risque.

#### ❖ ***Échanger de manière anonyme***

Si le patient rencontre des difficultés à affronter le regard d'autrui au sujet de sa consommation, il peut également appeler de manière anonyme et gratuite le service Drogues Info Service qui l'aidera et échangera avec lui au sujet de sa consommation par téléphone ou via le site internet [www.drogues-info-service.fr](http://www.drogues-info-service.fr).

Un autre site peut être conseillé aux consommateurs de cannabis, il s'agit du site [www.drogues.gouv.fr](http://www.drogues.gouv.fr) ou MILDECA (mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives). On retrouve sur ce site des informations concernant le cannabis, sa législation mais aussi un répertoire des aides par département.

Enfin, on peut conseiller un site spécialisé dans l'écoute des jeunes ou fil santé jeunes qui est également disponible par téléphone. L'appel est gratuit et anonyme, ils peuvent discuter avec des psychologues, des médecins à propos de difficultés sociales ou psychologiques mais aussi à propos de problèmes d'usage de substances. (149)



## Conclusion

---

Le cannabis est considéré par un grand nombre de personnes comme une drogue « récréative ». Son accessibilité et son utilisation très fréquente chez les adolescents en font une des drogues illicites les plus consommées en France. Sa consommation peut avoir de lourdes conséquences notamment chez des adolescents vulnérables au développement de psychoses.

Les patients psychotiques ont particulièrement tendance à consommer des drogues, notamment du cannabis. Cette substance peut accentuer la symptomatologie psychotique mais également les problèmes d'adhérence au traitement et augmenter le nombre de rechutes et d'hospitalisations.

S'il n'est pas prouvé encore que la consommation de cannabis déclenche des troubles psychotiques, il semble que le lien soit établi entre jeune âge de consommation de cannabis et survenue de ces troubles. Le cerveau des jeunes adultes n'étant pas complètement développé avant 25 ans, les troubles d'usage de cannabis doivent être détectés le plus rapidement possible pour mettre en place une prise en charge. Le pharmacien d'officine joue un rôle très important de prévention et de conseil à la fois auprès des plus jeunes mais également auprès de leur famille.

La légalisation du cannabis est une question qui ne cesse d'agiter les débats politiques dans de nombreux pays. Certains états ont franchi le cap de légaliser le cannabis mais en France pour l'instant il n'a été autorisé qu'à des fins thérapeutiques. Cette expérimentation en cours fixée pour une durée de 2 ans est très contrôlée et nous ne savons pas à l'heure actuelle si elle sera maintenue par la suite ou si elle sera étendue à grande échelle.

Les pharmaciens ont leur place dans l'accompagnement de cette expérimentation mais également dans le repérage et l'intervention brève auprès des patients consommateurs de cannabis, en particulier, des patients psychotiques. Si cette expérimentation aboutit à une mise en œuvre de la délivrance de cannabis médical sur tout le territoire français, le pharmacien d'officine aura un rôle à jouer dans la prévention des mésusages et devra être vigilant quant à l'existence de contre-indications tels que des troubles psychotiques.

Lancée le 26 mars 2021, l'expérimentation du cannabis à usage médical en France a débuté il y a maintenant 1 ans. Alors que les retours des patients semblent être globalement positifs (150), la légalisation du cannabis médical en France au terme de cette expérimentation reste en suspens. En cas de validation d'une AMM du cannabis dans le cadre d'un usage médical, le pharmacien aura une vigilance particulière quant au risque de mésusage, identique aux autres médicaments stupéfiants, ainsi qu'aux personnes ayant un trouble psychotique.

## Références bibliographiques

---

1. Usages du cannabis en France : premiers résultats du Baromètre santé de Santé publique France 2020 [Internet]. Santé Publique France. 2022 [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/usages-du-cannabis-en-france-premiers-resultats-du-barometre-sante-de-sante-publique-france-2020>
2. Moreau JJ. Du hachisch et de l'aliénation mentale: études psychologiques. Fortin, Masson; 1845. 454 p.
3. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 26 déc 1987;2(8574):1483-6.
4. Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*. nov 2010;36(6):1115-30.
5. Mermillod M. Réseaux de neurones biologiques et artificiels: Vers l'émergence de systèmes artificiels conscients ? Louvain-la-Neuve, Belgique: De Boeck Supérieur; 2016. 139 p.
6. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA, Nieoullon A. Neurosciences: à la découverte du cerveau. Montrouge: Éditions Pradel; 2016. xxv+987.
7. Loonis E. Notre cerveau et le plaisir : Pour comprendre les addictions. CreateSpace Independent Publishing Platform. 2015. 282 p.
8. Hebb DO. The organization of behavior: a neuropsychological theory. 1. issued in paperback. New York: Routledge; 2012. 21 p.
9. Krebs M-O, Demars F, Frajerman A, Kebir O, Jay T. Cannabis et neurodéveloppement. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 1 juin 2020;204(6):561-9.
10. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Coquery J-M, Gailly P, Tajeddine N. Neurosciences. Louvain-la-Neuve, Belgique: De Boeck Supérieur; 2019. 142 p.
11. Les phases critiques du développement cérébral [Internet]. MAAD DIGITAL. 2020 [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.maad-digital.fr/articles/les-phases-critiques-du-developpement-cerebral>
12. Fiche thématique : les fonctions cognitives [Internet]. Centre ressource réhabilitation. 2022 [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://centre-ressource-rehabilitation.org/fiche-thematique-les-fonctions-cognitives>
13. Hendelman, W. J. Atlas de neuroanatomie fonctionnelle: Première édition française. Canada: Les Presses de l'Université d'Ottawa ; 2013; 300 p.
14. Mémoire : Une affaire de plasticité synaptique [Internet]. Inserm. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/memoire/>
15. Pessiglione M. Comment le cerveau motive le comportement : du circuit de la récompense au système des valeurs. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. oct 2014;198(7):1283-96.

16. Les addictions [Internet]. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/le-cerveau-malade-et-ses-maladies-neurologiques/les-addictions/>
17. Mammifères et plantes psychoactives : les liaisons mystérieuses [Internet]. MAAD DIGITAL. 2018 [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.maad-digital.fr/articles/mammiferes-et-plantes-psychoactives-les-liaisons-mysterieuses>
18. Derkinderen P, Vidailhet M. Récepteurs de la dopamine dans le système nerveux. *La Lettre du Neurologue*. 2002;6(4):1-2.
19. Landragin F. La saillance : origines perceptives, applications linguistiques, enjeux interdisciplinaires. *semen*. 30 déc 2020;(49)
20. Leroy A. Étude du réseau de saillance dans la survenue des expériences intrusives dans la schizophrénie et le psychotrauma [Thèse de doctorat : Neurosciences]. Université de Lille; 2020.
21. Grandgenèvre P. Impact de la saillance cognitive et émotionnelle sur l'exploration visuelle dans la schizophrénie [Thèse de doctorat : Neurosciences]. Université du droit et de la santé de Lille; 2015.
22. Kapur S. Psychosis as a State of Aberrant Saliency: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia. *AJP*. 1 janv 2003;160(1):13-23.
23. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. août 1990;346(6284):561-4.
24. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*. mars 2018;19(3):833.
25. Scheen AJ, Seutin V, Gaal LFV. Le système endocannabinoïde dans le cerveau... et ailleurs. *Rev Med Liège*. 2008;63:364-71.
26. Reynaud M. *Traité d'addictologie*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2006. 800 p.
27. Costentin J. Neurobiologie des endocannabinoïdes — mise en relation avec les effets du tétrahydrocannabinol du chanvre indien. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 1 mars 2014;198(3):527-39.
28. Spanagel R. Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction: from mechanisms to interventions. *Dialogues Clin Neurosci*. sept 2020;22(3):241-50.
29. Cannabinoïdes de synthèse et «Spice»: fiche drogue [Internet]. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids\\_fr](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids_fr)
30. Authier N, Coudore F, Eschalié A. Cannabinoïdes et douleur - Cannabinoids and pain. *La lettre du pharmacologue*. 2003;17(4):118-22.
31. Cannabis : Quels effets sur le comportement et la santé ? rapport. Paris: Les éditions Inserm; 2001 p. 429. (Expertise collective).

32. Drogues, chiffres clés [Internet]. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. 2019 [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DCC2019.pdf>
33. Enquête ESCAPAD 2017 [Internet]. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. 2017 [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxssy2.pdf>
34. L'essentiel sur... les jeunes et le cannabis [Internet]. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/lessentiel-jeunes-cannabis>
35. CBD : notification du projet de nouvel arrêté [Internet]. Drogues.gouv.fr. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cbd-notification-projet-de-nouvel-arrete>
36. Drogues Info Service. Le dico des drogues - CBD (cannabidiol) [Internet]. Drogues Info Service. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/CBD-cannabidiol>
37. Article R5132-86 - Code de la santé publique [Internet]. Légifrance. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000027516352/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000027516352/)
38. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants [Internet]. Légifrance. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000533085/2015-09-30/>
39. Article L3421-1 - Code de la santé publique [Internet]. Légifrance. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043343299/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043343299/)
40. Article 131-35-1 - Code pénal [Internet]. Légifrance. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000032400802/2016-04-15](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032400802/2016-04-15)
41. Loi n° 2003-87 du 3 février 2003 relative à la conduite sous l'influence de substances ou plantes classées comme stupéfiants (1). [Internet]. Légifrance. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000235043/>
42. Observatoire français des drogues et des tendances addictives OI. Législations relatives à l'usage et à la détention de cannabis : définitions et état des lieux en Europe. :9.
43. Projet « cannabis récréatif » [Internet]. Le gouvernement luxembourgeois. 2021 [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <http://gouvernement.lu/fr/dossiers.html>
44. En Allemagne, la nouvelle coalition souhaite légaliser le cannabis [Internet]. Le Monde.fr. 2021 [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/international/article/2021/11/24/la-nouvelle-coalition-a-la-tete-de-l-allemande-souhaite-legaliser-le-cannabis\\_6103449\\_3210.html](https://www.lemonde.fr/international/article/2021/11/24/la-nouvelle-coalition-a-la-tete-de-l-allemande-souhaite-legaliser-le-cannabis_6103449_3210.html)
45. Baillon H. Traité de botanique médicale, phanérogamique. Librairie Hachette et Cie.; 1884. 796 p.
46. BOTINEAU. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Lavoisier; 2010. 1403 p.

47. Moquin-Tandon A. Elements de botanique médicale. Librairie J. - B. Baillière et Fils; 1861. 572 p.
48. Leinow L, Birnbaum J, M.D MHM. CBD: A Patient's Guide to Medicinal Cannabis--Healing without the High. North Atlantic Books; 2017. 353 p.
49. Duffy R. Cannabis: The Essential Guide. BX.Plans Ltd.; 2020. 94 p.
50. Jean B. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.). Lavoisier; 2009. 1289 p.
51. Cannabis - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. Observatoire français des drogues et des tendances addictives [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/#prod>
52. Richard D. Le cannabis et sa consommation. Armand Colin; 2009. 109 p.
53. Grotenhermen F. Cannabis en médecine: un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Editions Indica; 2009. 217 p.
54. Backes M. Cannabis médicinal. Hugo Publishing; 2016. 504 p.
55. Arnold-Richez F. L'expertise collective de l'Inserm sur le cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ? Le courrier des addictions. 2001;3(3):170.
56. ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S, Gon C, Chandra S, Church JC. Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995-2014): Analysis of Current Data in the United States. Biol Psychiatry. 1 avr 2016;79(7):613-9.
57. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. British Journal of Clinical Pharmacology. 2018;84(11):2477-82.
58. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. Clin Pharmacokinet. 1 avr 2003;42(4):327-60.
59. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Cannabis: fiche drogue | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu) [Internet]. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis/fr>
60. Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An Evidence Based Review of Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions. J Addict Med. 1 mars 2011;5(1):1-8.
61. Pearson NT, Berry JH. Cannabis and Psychosis Through the Lens of DSM-5. Int J Environ Res Public Health. nov 2019;16(21):4149.
62. American psychiatric association. Définition des troubles psychotiques selon le DSM-5. In: DSM-5®: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. p. 109-55.
63. Kirchner SK, Roeh A, Nolden J, Hasan A. Diagnosis and treatment of schizotypal personality disorder: evidence from a systematic review. NPJ Schizophr. 3 oct 2018;4(1):20.

64. American Psychiatric Association. Trouble de la personnalité schizotypique : critères diagnostiques (DSM-5). In: DSM 5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. p. 853-7.
65. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Walsh D. Schizotypal symptoms and signs in the Roscommon Family Study: Their factor structure and familial relationship with psychotic and affective disorders. *Archives of General Psychiatry*. 1995;52(4):296-303.
66. Davis GP, Compton MT, Wang S, Levin FR, Blanco C. Association between cannabis use, psychosis, and schizotypal personality disorder: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Schizophrenia Research*. 1 déc 2013;151(1):197-202.
67. Albert N, Glenthøj LB, Melau M, Jensen H, Hjorthøj C, Nordentoft M. Course of illness in a sample of patients diagnosed with a schizotypal disorder and treated in a specialized early intervention setting. Findings from the 3.5year follow-up of the OPUS II study. *Schizophr Res*. avr 2017;182:24-30.
68. Hjorthøj C, Albert N, Nordentoft M. Association of Substance Use Disorders With Conversion From Schizotypal Disorder to Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 1 juill 2018;75(7):733-9.
69. Fridberg DJ, Vollmer JM, O'Donnell BF, Skosnik PD. Cannabis users differ from non-users on measures of personality and schizotypy. *Psychiatry Res*. 30 mars 2011;186(1):46-52.
70. La schizophrénie - Chiffres clés [Internet]. Inicea. 2022 [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.inicea.fr/la-schizophrénie-chiffres-clés>
71. Guelfi J-D, Rouillon F, Mallet L. Manuel de psychiatrie. Elsevier Health Sciences; 2021. 1051 p.
72. Monestès J-L. La Schizophrénie: Mieux comprendre la maladie et mieux aider la personne. Odile Jacob; 2008. 201 p.
73. Izaute M, Bacon E. Mémoire et conscience du savoir dans la schizophrénie. *La lettre du psychiatre*. 2011;VII(2):48-51.
74. American Psychiatric Association. Critères diagnostiques du trouble de la schizophrénie. In: DSM-5®: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. p. 122-30.
75. La schizophrénie - La neurobiologie [Internet]. Inicea. 2022 [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.inicea.fr/la-schizophrénie-la-neurobiologie>
76. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. Louvain-la-Neuve: De Boeck supérieur; 2018. 207 p. (Prépa pharma).
77. El Ammouri A, Kisra H. Étude de l'observance thérapeutique chez une population de patients atteints de schizophrénie au Maroc. *L'Encéphale*. 1 déc 2017;43(6):522-7.
78. Janssen B, Gaebel W, Haerter M, Komaharadi F, Lindel B, Weinmann S. Evaluation of factors influencing medication compliance in inpatient treatment of psychotic disorders. *Psychopharmacology*. 2006;187(2):229-36.

79. Schizophrénie : Intervenir au plus tôt pour limiter la sévérité des troubles [Internet]. Inserm. 2020 [cité 27 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/schizophrénie/>
80. Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, et al. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology*. nov 2004;29(11):2108-14.
81. Wong DF, Kuwabara H, Horti AG, Raymond V, Brasic J, Guevara M, et al. Quantification of cerebral cannabinoid receptors subtype 1 (CB1) in healthy subjects and schizophrenia by the novel PET radioligand [<sup>11</sup>C]OMAR. *NeuroImage*. oct 2010;52(4):1505-13.
82. Black MD, Stevens RJ, Rogacki N, Featherstone RE, Senyah Y, Giardino O, et al. AVE1625, a cannabinoid CB1 receptor antagonist, as a co-treatment with antipsychotics for schizophrenia: improvement in cognitive function and reduction of antipsychotic-side effects in rodents. *Psychopharmacology (Berl)*. mai 2011;215(1):149-63.
83. Eggen SM, Hashimoto T, Lewis DA. Reduced cortical cannabinoid 1 receptor messenger RNA and protein expression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. juill 2008;65(7):772-84.
84. Volk DW, Siegel BI, Verrico CD, Lewis DA. Endocannabinoid metabolism in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Schizophr Res*. juin 2013;147(1):53-7.
85. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu Y-T, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*. août 2004;29(8):1558-72.
86. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry*. 1 mars 2005;57(6):594-608.
87. Atakan Z, Bhattacharyya S, Allen P, Martín-Santos R, Crippa JA, Borgwardt SJ, et al. Cannabis affects people differently: inter-subject variation in the psychotogenic effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol: a functional magnetic resonance imaging study with healthy volunteers. *Psychol Med*. juin 2013;43(6):1255-67.
88. Ohi K, Matsuda Y, Shimada T, Yasuyama T, Oshima K, Sawai K, et al. Structural alterations of the superior temporal gyrus in schizophrenia: Detailed subregional differences. *Eur Psychiatry*. mai 2016;35:25-31.
89. Andersen BB, Pakkenberg B. Stereological quantitation in cerebella from people with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. avr 2003;182:354-61.
90. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 1 mars 2018;175(3):225-31.
91. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 20 mars 2012;2:e94.

92. Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol.* janv 2013;27(1):19-27.
93. Morgan CJA, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry.* avr 2008;192(4):306-7.
94. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, et al. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology.* févr 2010;35(3):764-74.
95. Schoeler T, Petros N, Di Forti M, Klamerus E, Foglia E, Ajnakina O, et al. Effects of continuation, frequency, and type of cannabis use on relapse in the first 2 years after onset of psychosis: an observational study. *The Lancet Psychiatry.* 1 oct 2016;3(10):947-53.
96. Schoeler T, Petros N, Di Forti M, Klamerus E, Foglia E, Murray R, et al. Effect of continued cannabis use on medication adherence in the first two years following onset of psychosis. *Psychiatry Research.* 1 sept 2017;255:36-41.
97. Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraitetta S, Trotta A, Bonomo M, et al. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry.* mars 2015;2(3):233-8.
98. Leroy A, Thomas P, Jardri R. Activation cérébrale et récompense dans la schizophrénie : une méta-analyse des données d'IRM fonctionnelle. *European Psychiatry.* 1 nov 2015;30(8, Supplement):S113.
99. Bhattacharyya S, Crippa JA, Allen P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Fusar-Poli P, et al. Induction of psychosis by  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol reflects modulation of prefrontal and striatal function during attentional salience processing. *Arch Gen Psychiatry.* janv 2012;69(1):27-36.
100. Bloomfield MAP, Morgan CJA, Egerton A, Kapur S, Curran HV, Howes OD. Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. *Biol Psychiatry.* 15 mars 2014;75(6):470-8.
101. Stokes PRA, Mehta MA, Curran HV, Breen G, Grasby PM. Can recreational doses of THC produce significant dopamine release in the human striatum? *NeuroImage.* 15 oct 2009;48(1):186-90.
102. Voruganti LN, Slomka P, Zabel P, Mattar A, Awad AG. Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Res.* 1 oct 2001;107(3):173-7.
103. Bossong MG, van Berckel BNM, Boellaard R, Zuurman L, Schuit RC, Windhorst AD, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology.* févr 2009;34(3):759-66.
104. French ED.  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol excites rat VTA dopamine neurons through activation of cannabinoid CB1 but not opioid receptors. *Neuroscience Letters.* mai 1997;226(3):159-62.



105. Neurotransmetteurs et substances psychoactives : Glutamate [Internet]. MAAD DIGITAL. 2020 [cité 27 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.maad-digital.fr/dossiers/neurotransmetteurs-et-substances-psychoactives-3-glutamate>
106. Lotstra F. Psychiatrie biologique : Les modèles biologiques de la schizophrénie : mise à jour. *L'encéphale*. 2006;(32):446-51.
107. Morgan CJA, Mofeez A, Brandner B, Bromley L, Curran HV. Acute effects of ketamine on memory systems and psychotic symptoms in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(1):208-18.
108. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. oct 1991;148(10):1301-8.
109. Colizzi M, McGuire P, Pertwee RG, Bhattacharyya S. Effect of cannabis on glutamate signalling in the brain: A systematic review of human and animal evidence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1 mai 2016;64:359-81.
110. Bloomfield MAP, Hindocha C, Green SF, Wall MB, Lees R, Petrilli K, et al. The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies. *Pharmacology & Therapeutics*. 1 mars 2019;195:132-61.
111. Nicolini H, Cruz C, Camarena B, Orozco B, Kennedy J, King N, et al. DRD2, DRD3 and 5HT2A receptor genes polymorphisms in Obsessive-Compulsive Disorder. *Molecular psychiatry*. 1 janv 1997;1:461-5.
112. Noohi F, Boyden NB, Kwak Y, Humfleet J, Burke DT, Müller MLTM, et al. Association of COMT val158met and DRD2 G>T genetic polymorphisms with individual differences in motor learning and performance in female young adults. *J Neurophysiol*. 1 févr 2014;111(3):628-40.
113. Blum K, Braverman ER, Wu S, Cull JG, Chen TJH, Gill J, et al. Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Mol Psychiatry*. mai 1997;2(3):239-46.
114. Colizzi M, Iyegbe C, Powell J, Ursini G, Porcelli A, Bonvino A, et al. Interaction Between Functional Genetic Variation of DRD2 and Cannabis Use on Risk of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 1 sept 2015;41(5):1171-82.
115. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*. 15 mai 2005;57(10):1117-27.
116. Ott T, Nieder A. Dopamine and Cognitive Control in Prefrontal Cortex. *Trends in Cognitive Sciences*. 1 mars 2019;23(3):213-34.
117. Métabolisme dopaminergique et schizophrénie [Internet]. Caducee.net. [cité 27 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.caducee.net/actualite-medicale/2248/metabolisme-dopaminergique-et-schizophrénie.html>
118. Estrada G, Fatjó-Vilas M, Muñoz MJ, Pulido G, Miñano MJ, Toledo E, et al. Cannabis use and age at onset of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2011;123(6):485-92.

119. Vinkers CH, Van Gastel WA, Schubart CD, Van Eijk KR, Luykx JJ, Van Winkel R, et al. The effect of childhood maltreatment and cannabis use on adult psychotic symptoms is modified by the COMT Val158Met polymorphism. *Schizophrenia Research*. 1 oct 2013;150(1):303-11.
120. Arendt M, Mortensen PB, Rosenberg R, Pedersen CB, Waltoft BL. Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. nov 2008;65(11):1269-74.
121. Reynolds LM, Yetnikoff L, Pokinko M, Wodzinski M, Epelbaum JG, Lambert LC, et al. Early Adolescence is a Critical Period for the Maturation of Inhibitory Behavior. *Cereb Cortex*. 1 août 2019;29(9):3676-86.
122. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 23 nov 2002;325(7374):1199.
123. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. 23 nov 2002;325(7374):1212-3.
124. Schimmelmann BG, Conus P, Cotton SM, Kupferschmid S, Karow A, Schultze-Lutter F, et al. Cannabis use disorder and age at onset of psychosis--a study in first-episode patients. *Schizophr Res*. 1 juin 2011;129(1):52-6.
125. Stefanis NC, Dragovic M, Power BD, Jablensky A, Castle D, Morgan VA. Age at initiation of cannabis use predicts age at onset of psychosis: the 7- to 8-year trend. *Schizophr Bull*. mars 2013;39(2):251-4.
126. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2 oct 2012;109(40):E2657-2664.
127. Aguilar DD, Giuffrida A, Lodge DJ. Adolescent Synthetic Cannabinoid Exposure Produces Enduring Changes in Dopamine Neuron Activity in a Rodent Model of Schizophrenia Susceptibility. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1 avr 2018;21(4):393-403.
128. Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis*. 2000;19(1):1-22.
129. Szeszko PR, Robinson DG, Sevy S, Kumra S, Rupp CI, Betensky JD, et al. Anterior cingulate grey-matter deficits and cannabis use in first-episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 2007;190(MAR.):230-6.
130. Ferdinand RF, Sondeijker F, van der Ende J, Selten JP, Huizink A, Verhulst FC. Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction*. mai 2005;100(5):612-8.
131. Schoeler T, Petros N, Forti MD, Klamerus E, Foglia E, Murray R, et al. Poor medication adherence and risk of relapse associated with continued cannabis use in patients with first-episode psychosis: a prospective analysis. *The Lancet Psychiatry*. 1 août 2017;4(8):627-33.

132. Gonçalves-Pinho M, Bragança M, Freitas A. Psychotic disorders hospitalizations associated with cannabis abuse or dependence: A nationwide big data analysis. *Int J Methods Psychiatr Res.* 5 déc 2019;29(1):e1813.
133. Ivana Obradovic M de S-V. Dépénalisation des drogues au Portugal : bilan 20 ans après. Paris: Observatoire français des drogues et des tendances addictives; 2021 juin p. 25. Report No.: 2021-03.
134. Patel RS, Sreeram V, Vadukapuram R, Baweja R. Do cannabis use disorders increase medication non-compliance in schizophrenia?: United States Nationwide inpatient cross-sectional study. *Schizophrenia Research.* 1 oct 2020;224:40-4.
135. Konings M, Stefanis N, Kuepper R, de Graaf R, ten Have M, van Os J, et al. Replication in two independent population-based samples that childhood maltreatment and cannabis use synergistically impact on psychosis risk. *Psychol Med.* 1 janv 2012;42(1):149-59.
136. Fergusson DM, Horwood LJ. Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction.* mars 1997;92(3):279-96.
137. Hunt GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence.* 1 oct 2018;191:234-58.
138. Hjorthøj C, Larsen MO, Starzer MSK, Nordentoft M. Annual incidence of cannabis-induced psychosis, other substance-induced psychoses and dually diagnosed schizophrenia and cannabis use disorder in Denmark from 1994 to 2016. *Psychol Med.* mars 2021;51(4):617-22.
139. Valmaggia LR, Day FL, Jones C, Bissoli S, Pugh C, Hall D, et al. Cannabis use and transition to psychosis in people at ultra-high risk. *Psychological Medicine.* sept 2014;44(12):2503-12.
140. Mam-lam-Fook C, Danset-Alexandre C, Pedron L, Amado I, Gaillard R, Krebs M-O. Neuropsychology of subjects with ultra-high risk (UHR) of psychosis: A critical analysis of the literature. *L'Encéphale.* 1 mai 2017;43(3):241-53.
141. Outil d'aide au repérage précoce et intervention brève : alcool, cannabis, tabac chez l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2014 [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1795221/fr/outil-d-aide-au-reperage-precoce-et-intervention-breve-alcool-cannabis-tabac-chez-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1795221/fr/outil-d-aide-au-reperage-precoce-et-intervention-breve-alcool-cannabis-tabac-chez-l-adulte)
142. American psychiatric association. Critères diagnostiques du trouble d'utilisation du cannabis. In: *DSM-5®: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. p. 664-72.
143. American psychiatric association. Sevrage du cannabis : symptômes et critères diagnostiques. In: *DSM-5®: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. p. 675-6.
144. Tableau des durées de positivité [Internet]. Drogues Info Service. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-depistage-des-drogues/Tableau-des-durees-de-positivite>

145. Kamol® CBD Gel | Unique avec ~ 600 mg de CBD [Internet]. Kamol.fr [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://kamol.fr/kamol-cbd-gel/>
146. Dossier thématique - Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentation [Internet]. ANSM. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
147. Dossier thématique - Conditions de sécurisation de l'expérimentation [Internet]. ANSM. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/conditions-de-securisation-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
148. Etape de dispensation du cannabis médical par le pharmacien en PUI et le pharmacien d'officine [Internet]. ANSM. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/conditions-de-securisation-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
149. Cannabis, ce qu'il faut savoir [Internet]. Drogues Info Service. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur : [https://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/docs/spf\\_\\_\\_internet\\_recherche/26660/805\\_\\_PDF.txt](https://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/docs/spf___internet_recherche/26660/805__PDF.txt)
150. Tassain F. Cannabis médical : quelles avancées un an après ? Le Quotidien du Pharmacien. 2022;(3756):1.

## Annexes

---

Annexe 1. Questionnaire CAST.....	94
Annexe 2. Outil d'aide au repérage précoce et intervention brève.....	95
Annexe 3. Questionnaire ASSIST.....	97
Annexe 4. Définition d'un trouble de l'usage d'une substance selon le DSM-5.....	103
Annexe 5. Définition d'un trouble de l'usage de cannabis selon le DSM-5.....	107

## Annexe 1. Questionnaire CAST

Source : Questionnaire CAST [Internet] Addictauvergne [Cité 21 décembre 2021] Disponible sur : <http://addictauvergne.fr/addictauvergne/wp-content/uploads/2013/01/Questionnaire-CAST.pdf>

### Questionnaire « CAST » (Cannabis Abuse Screening Test)

---

- 1) Avez-vous déjà fumé du cannabis avant midi ?
- 2) Avez-vous déjà fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?
- 3) Avez-vous déjà eu des problèmes de mémoire à cause de votre consommation de cannabis ?
- 4) Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils déjà dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?
- 5) Avez-vous déjà essayé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis sans y arriver ?
- 6) Avez-vous déjà eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, crises d'angoisse, mauvais résultats à l'école...) ?

**Risque faible (score inférieur ou égal à 1)**

**Risque modéré (score égal à 2)** repérant largement les usages nocifs d'alcool et d'autres drogues, notamment le cannabis

**Risque élevé (score supérieur ou égal à 3)** repérant la gravité des consommations

---

## Annexe 2. Outil d'aide au repérage précoce et intervention brève

Source : Outil d'aide au repérage précoce et intervention brève : alcool, cannabis, tabac chez l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2014 [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1795221/fr/outil-d-aide-au-reperage-precoce-et-intervention-brève-alcool-cannabis-tabac-chez-l'adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1795221/fr/outil-d-aide-au-reperage-precoce-et-intervention-brève-alcool-cannabis-tabac-chez-l'adulte)



### Outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève

#### ALCOOL, CANNABIS, TABAC CHEZ L'ADULTE

Alcool, tabac et cannabis sont les 3 substances psychoactives les plus consommées en France. Le repérage précoce accompagné d'une intervention brève constitue une réponse individuelle à des consommations à risque de dommages physiques, psychiques ou sociaux.

#### REPÉRAGE PRÉCOCE

1a

Consommation déclarée → Évaluation du risque → Intervention brève → Accompagnement

Substance	Questions	Consommation à risque	Action en cas de consommation à risque	Action en cas d'absence de consommation à risque
 quantité et fréquence	Combien de verres standard par jour ?	> 2 verres/jour OU 	Évaluation du risque	 Renforcement des conduites favorables à la santé Voir cas particuliers
	Combien de verres standard par semaine ?	> 10 verres/semaine OU 		
	Combien de jours d'abstinence par semaine ?	< 2 jours/semaine		
	Fumez-vous du cannabis ?	Oui	Évaluation du risque	 Renforcement des conduites favorables à la santé Voir cas particuliers
	Fumez-vous du tabac ?	Oui		

**À quelle fréquence repérer ?**

- Au moins une fois par an si possible, et/ou à un moment opportun (tout changement bio-psychosocial).
- En cas de **risque situationnel** : grossesse, précarité, conduite de véhicules, poste de sécurité, conditions de stress psychosocial (échec scolaire, examens, changement de travail, retraite, divorce, deuil, etc.).

Plus les consommations sont précoces, intenses, régulières, multiples et en solitaire et plus le risque de dommages augmente. De nombreux outils spécifiques sont disponibles sur les sites de [Santé publique France](#), de la [Fédération Addiction](#), de la [Fédération Française d'Addictologie](#) et de l'[Association Addictions France](#).

#### REPÉRAGE PRÉCOCE

1b

Consommation déclarée → Évaluation du risque → Intervention brève → Accompagnement

**Questionnaire FACE** (Formule pour approcher la consommation d'alcool par entretien)

- À quelle fréquence consommez-vous des boissons contenant de l'alcool ?  
Jamais = 0 ; Une fois par mois ou moins = 1 ; Deux à 4 fois par mois = 2 ; Deux à 3 fois par semaine = 3 ; Quatre fois par semaine ou plus = 4 ; **Score :**
- Combien de verres standard buvez-vous, les jours où vous buvez de l'alcool ?  
1 ou 2 = 0 ; 3 ou 4 = 1 ; 5 ou 6 = 2 ; 7 à 9 = 3 ; 10 ou plus = 4 ; **Score :**
- Est-ce que votre entourage vous a fait des remarques concernant votre consommation d'alcool ?  
Non = 0 ; Oui = 4 ; **Score :**
- Vous est-il arrivé de consommer de l'alcool le matin pour vous sentir en forme ?  
Non = 0 ; Oui = 4 ; **Score :**
- Vous est-il arrivé de boire et de ne plus vous souvenir le matin de ce que vous avez pu dire ou faire ?  
Non = 0 ; Oui = 4 ; **Score :**

**Interprétation du score total ; hommes (H) / femmes (F)**  
 Risque faible ou nul : H moins de 5 ; F moins de 4 : renforcement des conduites favorables à la santé  
 Consommation occasionnelle probable : H 5 à 8 ; F 4 à 6 : intervention brève  
 Dépendance probable : H et F plus de 8 : proposer une consultation d'addictologie

**Pratiques à risque majorant les dommages**

- Consommation épisodique massive (binge drinking, biture expresso, ivresse aiguë) : à partir de 6 verres standard (soit 60g d'alcool) par occasion.
- Association avec le cannabis ou d'autres substances psychoactives.

**Zéro alcool chez la femme dès le projet de grossesse**  
[www.agf-pour-boba.fr](http://www.agf-pour-boba.fr)

**Situations particulières entraînant une majoration du risque de dommages**

- Toute consommation pendant la grossesse est à risque.
- Risque fœtal lié à la consommation d'alcool chez les femmes jeunes.
- Toute consommation régulière d'alcool en dessous de 25 ans est à risque.
- Interactions alcool-médicaments.
- Maladies chroniques et précautions par rapport à l'alcool.
- Consommation d'alcool par les patients âgés, affectés de troubles psychiatriques ou prenant des médicaments psychotropes.

Verre standard = 10 grammes d'alcool pur soit :  
 25 cl de boissons à 5° (bière, sodas alcoolisés [alcopops - prémix]),  
 10 cl de vin à 12°, 7 cl de vin ou à 18°, 3 cl d'alcool à 40° (whisky, vodka), 2,5 cl d'alcool à 45° (pestis, digestif)



### Questionnaire CAST (Cannabis Abuse Screening Test)

1. Avez-vous déjà fumé du cannabis avant midi ?
2. Avez-vous déjà fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?
3. Avez-vous déjà eu des problèmes de mémoire quand vous fumez du cannabis ?
4. Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils déjà dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?
5. Avez-vous déjà essayé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis sans y parvenir ?
6. Avez-vous déjà eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultat à l'école...) ?

Une réponse positive : information minimale sur les risques  
 Deux réponses positives au test doivent amener à s'interroger sérieusement sur les conséquences de la consommation : intervention brève.  
 Trois réponses positives ou plus doivent amener à proposer une consultation d'addictologie.

### Questionnaire tabac « Fumez-vous du tabac ? »

#### Conseil d'arrêt

« Voulez-vous un dépliant/brochure, ou l'adresse d'un site concernant les risques de la consommation de tabac, les bénéfices de l'arrêt et les méthodes de sevrage ? »

#### Proposer un accompagnement

« Avez-vous déjà envisagé d'arrêter de fumer ? »

« Voulez-vous qu'on prenne le temps d'en parler dans un e-prochaine consultation ? »

#### SI OUI

#### SI NON

« Avez-vous déjà fumé ? »

Si non, le patient n'a jamais fumé.

Si oui :

- « pendant combien de temps ? »

- « depuis quand avez-vous arrêté ? »

## REPÉRAGE PRÉCOCE



### Intervention brève concernant la réduction ou l'arrêt de consommation de substance(s) psychoactive(s)

- Restituer les résultats des questionnaires de consommation.
- Informer sur les risques concernant la consommation de substances.
- Évaluer avec le consommateur ses risques personnels et situationnels.
- Identifier les représentations et les attentes du consommateur.
- Échanger sur l'intérêt personnel de l'arrêt ou de la réduction de la consommation.
- Expliquer les méthodes utilisables pour réduire ou arrêter sa consommation.
- Proposer des objectifs et laisser le choix.
- Évaluer la motivation, le bon moment et la confiance dans la réussite de la réduction ou de l'arrêt de la consommation.
- Donner la possibilité de réévaluer dans une autre consultation.
- Remettre une brochure ou orienter vers un site, une application, une association, un forum...



→ Adopter une posture partenariale favorisant la confiance et les échanges (alliance thérapeutique).

→ Échanger avec le consommateur sur sa motivation, sa confiance dans la réussite de réduction ou d'arrêt de sa consommation et déterminer si c'est le bon moment, grâce à 3 échelles sur lesquelles il va se situer.

Motivation pour réduire ou arrêter sa consommation de substance psychoactive



Le bon moment pour réduire ou arrêter sa consommation de substance psychoactive



Confiance dans la réussite du projet de réduire ou arrêter sa consommation de substance psychoactive



## REPÉRAGE PRÉCOCE



### Accompagnement des consommateurs

Les professionnels de santé accompagnent les consommateurs de manière durable, afin de favoriser la réduction ou l'arrêt de consommation à long terme.

- Ils soutiennent l'effort de réduction des risques de dommages physiques, psychiques ou sociaux, dans une relation partenariale de confiance et d'échange.
- Ils soutiennent l'abstinence ou la modération et renforcent les autres conduites favorables à la santé (alimentation, exercice physique, etc.)
- En cas de reprise de la consommation, de survenue de dommages ou de dépendance, une consultation de type entretien motivationnel ou le recours à une consultation d'addictologie sont proposées.

→ La notion d'essai dans un changement de comportement est fondamentale pour ne pas attribuer l'échec au patient mais à des circonstances.



→ La rechute est davantage la règle que l'exception et chaque rechute rapproche le thérapeute et le patient du succès consolidé.

DROGUES-INFO-SERVICE.FR

01 80 00 12 34

ALCOOL-INFO-SERVICE.FR

01 80 00 12 34

tabac info service

agirpourbèbè



### Annexe 3. Questionnaire ASSIST

Source : Questionnaire ASSIST [Internet] Organisation mondiale de la santé, 2007 [Cité 21 décembre 2021] Disponible sur :

[https://www.who.int/substance\\_abuse/activities/assist\\_french.pdf](https://www.who.int/substance_abuse/activities/assist_french.pdf)

#### A. OMS - ASSIST V3.0, français

Interviewer I.....I Clinique I.....I  
Identité patient I.....I Date I.....I

##### INTRODUCTION (A lire au patient. Peut être adapté au contexte local)

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce bref entretien portant sur l'alcool, le tabac et d'autres drogues.

De nombreuses drogues, certains médicaments inclus, peuvent affecter votre santé. Pour bien vous soigner, il est important pour votre soignant d'avoir des informations précises sur vos consommations.

Les questions qui suivent portent sur vos consommations d'alcool, de tabac et d'autres drogues au cours de votre vie et des 3 derniers mois, indépendamment de la voie de consommation (fumé, avalé, sniffé, inhalé, injecté, pris sous forme de pilule, etc.) [montrer CARTE REPONSE - ASSIST].

Certaines des substances listées peuvent être prescrites par un médecin (comme par ex. des médicaments contre la douleur, des calmants, des somnifères, des coupe-faim, des stimulants). Pour cet entretien, nous ne prenons pas en compte les médicaments pris sur ordonnance médicale. Cependant, si vous avez pris ces médicaments pour des raisons autres que celles de la prescription ou que vous les avez pris plus fréquemment ou à plus haute dose que prescrit, je vous prie de me le faire savoir.

Soyez assuré que toutes les informations recueillies seront traitées de façon strictement confidentielle, y compris celles concernant les drogues illicites ou interdites.

**Note : Avant de poser les questions suivantes, donnez la CARTE REPONSE ASSIST au patient.**

##### Question 1

(S'il s'agit d'une passation lors d'un suivi, veuillez comparer les réponses du patient avec celles données lors de l'évaluation initiale. Toute différence devrait être investiguée.)

Parmi les substances suivantes, lesquelles avez-vous <u>déjà</u> consommées au cours de votre vie ?	NON	OUI
a. Tabac (cigarette, cigare, pipe, narguilé, tabac à chiquer, etc.)	0	3
b. Boissons alcooliques (bière, alcoolpop, vins, spiritueux, etc.)	0	3
c. Cannabis (marijuana, joint, herbe, hash, etc.)	0	3
d. Cocaïne (coke, crack, etc.)	0	3
e. Stimulants de type amphétamine (speed, pilules thaï, pilules coupe faim, ecstasy, etc.)	0	3
f. Solvants (colle, essence, diluant, etc.)	0	3
g. Calmants ou somnifères (Valium®, Seresta®, Dormicum®, Rohypnol®, Stilnox®, etc.)	0	3
h. Hallucinogènes (LSD, champignons, PCP, etc.)	0	3
i. Opiacés (héroïne, morphine, méthadone, codéine, buprénorphine, etc.)	0	3
j. Autres – spécifiez:	0	3

Si toutes les réponses sont négatives → demandez : « même lorsque vous étiez à l'école » ?

Si « non » à tous les items → arrêtez l'entretien

Si « oui » à l'un ou plusieurs de ces items → posez la Question 2 concernant ces substances.

© World Health Organization, 2007

1

### Question 2

Au cours des 3 derniers mois, combien de fois avez-vous consommé les substances que vous avez mentionnées (PREMIERE SUBSTANCE, DEUXIEME SUBSTANCE, etc.)?	Jamais	1 ou 2 fois	Mensuellement	Hebdomadairement	Chaque jour ou presque chaque jour
a. Tabac (cigarette, cigare, pipe, narguilé, tabac à chiquer, etc.)	0	2	3	4	6
b. Boissons alcooliques (bière, alcoolop, vin, spiritueux, etc.)	0	2	3	4	6
c. Cannabis (marijuana, joint, herbe, hash, etc.)	0	2	3	4	6
d. Cocaïne (coke, crack, etc.)	0	2	3	4	6
e. Stimulants de type amphétamine (speed, pilules thaï, pilules coupe faim, ecstasy, etc.)	0	2	3	4	6
f. Solvants (colle, essence, diluant, etc.)	0	2	3	4	6
g. Calmants ou somnifères (Valium®, Seresta®, Dormicum®, Rohypnol®, Stilnox®, etc.)	0	2	3	4	6
h. Hallucinogènes (LSD, champignons, PCP, etc.)	0	2	3	4	6
i. Opiacés (héroïne, morphine, méthadone, codéine, buprénorphine, etc.)	0	2	3	4	6
j. Autres – spécifiez:	0	2	3	4	6

Si « jamais » à tous les items de la Question 2 → passez à la Question 6.

Si une ou plusieurs substances de la Question 2 ont été utilisées au cours des 3 derniers mois, continuez avec les Questions 3, 4 et 5 pour chaque substance consommée.

### Question 3

Au cours des 3 derniers mois, combien de fois avez-vous eu un fort désir ou un besoin irrésistible de consommer (PREMIERE SUBSTANCE, DEUXIEME SUBSTANCE, etc.)?	Jamais	1 ou 2 fois	Mensuellement	Hebdomadairement	Chaque jour ou presque chaque jour
a. Tabac (cigarette, cigare, pipe, narguilé, tabac à chiquer, etc.)	0	3	4	5	6
b. Boissons alcooliques (bière, alcoolop, vin, spiritueux, etc.)	0	3	4	5	6
c. Cannabis (marijuana, joint, herbe, hash, etc.)	0	3	4	5	6
d. Cocaïne (coke, crack, etc.)	0	3	4	5	6
e. Stimulants de type amphétamine (speed, pilules thaï, pilules coupe faim, ecstasy, etc.)	0	3	4	5	6
f. Solvants (colle, essence, diluant, etc.)	0	3	4	5	6
g. Calmants ou somnifères (Valium®, Seresta®, Dormicum®, Rohypnol®, Stilnox®, etc.)	0	3	4	5	6
h. Hallucinogènes (LSD, champignons, PCP, etc.)	0	3	4	5	6
i. Opiacés (héroïne, morphine, méthadone, codéine, buprénorphine, etc.)	0	3	4	5	6
j. Autres – spécifiez:	0	3	4	5	6

2

#### Question 4

Au cours des 3 derniers mois, combien de fois votre consommation de (PREMIERE SUBSTANCE, DEUXIEME SUBSTANCE, etc.) a-t-elle entraîné des problèmes de santé ou des problèmes sociaux, légaux ou financiers?	Jamais	1 ou 2 fois	Mensuellement	Hebdomadairement	Chaque jour ou presque chaque jour
a. Tabac (cigarette, cigare, pipe, narguilé, tabac à chiquer, etc.)	0	4	5	6	7
b. Boissons alcooliques (bière, alcool, vin, spiritueux, etc.)	0	4	5	6	7
c. Cannabis (marijuana, joint, herbe, hash, etc.)	0	4	5	6	7
d. Cocaïne (coke, crack, etc.)	0	4	5	6	7
e. Stimulants de type amphétamine (speed, pilules thaï, pilules coupe faim, ecstasy, etc.)	0	4	5	6	7
f. Solvants (colle, essence, diluant, etc.)	0	4	5	6	7
g. Calmants ou somnifères (Valium®, Seresta®, Dormicum®, Rohypnol®, Stilnox®, etc.)	0	4	5	6	7
h. Hallucinogènes (LSD, champignons, PCP, etc.)	0	4	5	6	7
i. Opiacés (héroïne, morphine, méthadone, codéine, buprénorphine, etc.)	0	4	5	6	7
j. Autres – spécifiez:	0	4	5	6	7

#### Question 5

Au cours des 3 derniers mois, combien de fois n'avez-vous pas pu accomplir ce qui était normalement attendu de vous en raison de votre consommation de (PREMIERE SUBSTANCE, DEUXIEME SUBSTANCE, etc.) ?	Jamais	1 ou 2 fois	Mensuellement	Hebdomadairement	Chaque jour ou presque chaque jour
a. Tabac (cigarette, cigare, pipe, narguilé, tabac à chiquer, etc.)	0	5	6	7	8
b. Boissons alcooliques (bière, alcool, vin, spiritueux, etc.)	0	5	6	7	8
c. Cannabis (marijuana, joint, herbe, hash, etc.)	0	5	6	7	8
d. Cocaïne (coke, crack, etc.)	0	5	6	7	8
e. Stimulants de type amphétamine (speed, pilules thaï, pilules coupe faim, ecstasy, etc.)	0	5	6	7	8
f. Solvants (colle, essence, diluant, etc.)	0	5	6	7	8
g. Calmants ou somnifères (Valium®, Seresta®, Dormicum®, Rohypnol®, Stilnox®, etc.)	0	5	6	7	8
h. Hallucinogènes (LSD, champignons, PCP, etc.)	0	5	6	7	8
i. Opiacés (héroïne, morphine, méthadone, codéine, buprénorphine, etc.)	0	5	6	7	8
j. Autres – spécifiez:	0	5	6	7	8

Posez les Questions 6 et 7 concernant toutes les substances déjà consommées au cours de la vie (à savoir toutes celles avec réponse positive à la question 1)

#### Question 6

Est-ce qu'un ami, un proche ou quelqu'un d'autre s'est déjà dit préoccupé par votre consommation de (PREMIERE SUBSTANCE, DEUXIEME SUBSTANCE, etc.) ?	Non, jamais	Oui, au cours des 3 derniers mois	Oui, mais pas au cours des 3 derniers mois.
a. Tabac (cigarette, cigare, pipe, narguilé, tabac à chiquer, etc.)	0	6	3
b. Boissons alcooliques (bière, alcoolop, vin, spiritueux, etc.)	0	6	3
c. Cannabis (marijuana, joint, herbe, hash, etc.)	0	6	3
d. Cocaïne (coke, crack, etc.)	0	6	3
e. Stimulants de type amphétamine (speed, pilules thaï, pilules coupe faim, ecstasy, etc.)	0	6	3
f. Solvants (colle, essence, diluant, etc.)	0	6	3
g. Calmants ou somnifères (Valium®, Seresta®, Dormicum®, Rohypnol®, Stilnox®, etc.)	0	6	3
h. Hallucinogènes (LSD, champignons, PCP, etc.)	0	6	3
i. Opiacés (héroïne, morphine, méthadone, codéine, buprénorphine, etc.)	0	6	3
j. Autres – spécifiez:	0	6	3

#### Question 7

Avez-vous déjà essayé, sans succès, de contrôler, de diminuer ou d'arrêter votre consommation de (PREMIERE SUBSTANCE, DEUXIEME SUBSTANCE, etc.) ?	Non, jamais	Oui, au cours des 3 derniers mois	Oui, mais pas au cours des 3 derniers mois.
a. Tabac (cigarette, cigare, pipe, narguilé, tabac à chiquer, etc.)	0	6	3
b. Boissons alcooliques (bière, alcoolop, vin, spiritueux, etc.)	0	6	3
c. Cannabis (marijuana, joint, herbe, hash, etc.)	0	6	3
d. Cocaïne (coke, crack, etc.)	0	6	3
e. Stimulants de type amphétamine (speed, pilules thaï, pilules coupe faim, ecstasy, etc.)	0	6	3
f. Solvants (colle, essence, diluant, etc.)	0	6	3
g. Calmants ou somnifères (Valium®, Seresta®, Dormicum®, Rohypnol®, Stilnox®, etc.)	0	6	3
h. Hallucinogènes (LSD, champignons, PCP, etc.)	0	6	3
i. Opiacés (héroïne, morphine, méthadone, codéine, buprénorphine, etc.)	0	6	3
j. Autres – spécifiez:	0	6	3

### Question 8

	Non, jamais	Oui, au cours des 3 derniers mois	Oui, mais pas au cours des 3 derniers mois.
Avez-vous <u>déjà</u> pris de la drogue en injection ? (USAGE NON MEDICAL SEULEMENT)	0	2	1

**NOTE IMPORTANTE**  
Demandez aux patients qui se sont injectés des drogues durant les 3 derniers mois quelle a été la fréquence d'injection durant cette période, afin d'évaluer le niveau de risque et de déterminer les priorités d'intervention.

#### FREQUENCE D'INJECTION

Une fois par semaine ou moins  
OU  
moins de 3 jours de suite

#### RECOMMANDATIONS

Intervention brève incluant la carte « risques associés avec l'injection »

Plus d'une fois par semaine  
OU  
3 jours ou plus de suite

Évaluation approfondie et traitement plus intensif\*

#### Comment calculer un score pour une substance spécifique ?

Pour chaque substance (désignée de a. à j.) additionnez les scores obtenus pour les Questions 2 à 7. N'incluez pas le résultat de la Question 1 ou de la Question 8 dans ce score. Par exemple, un score pour le cannabis serait calculé ainsi : Q2c+Q3c+Q4c+Q5c+Q6c+Q7c

Notez que la question 5 sur le tabac n'est pas codée et est calculée ainsi : Q2a+Q3a+Q4a+Q6a+Q7a.

#### L'INTERVENTION RECOMMANDÉE SE BASE SUR LE SCORE « SUBSTANCE SPECIFIQUE ».

	Score « substance spécifique » relevé	Pas d'intervention	Intervention brève	Traitement plus intensif*
a. Tabac		0 - 3	4 - 26	≥ 27
b. Alcool		0 - 10	11 - 26	≥ 27
c. Cannabis		0 - 3	4 - 26	≥ 27
d. Cocaïne		0 - 3	4 - 26	≥ 27
e. Amphétamine		0 - 3	4 - 26	≥ 27
f. Solvants		0 - 3	4 - 26	≥ 27
g. Calmants		0 - 3	4 - 26	≥ 27
h. Hallucinogènes		0 - 3	4 - 26	≥ 27
i. Opiacés		0 - 3	4 - 26	≥ 27
j. Autres drogues		0 - 3	4 - 26	≥ 27

**NOTE :** \*L'évaluation approfondie et le traitement plus intensif peuvent être prodigués, selon le contexte local, par des professionnels de la santé de premier recours ou par un service spécialisé dans les addictions.

## B. OMS - ASSIST V3.0 CARTE RÉPONSE POUR LES PATIENTS

### Carte réponse – substances

a. Tabac (cigarette, cigare, pipe, narguilé, tabac à chiquer, etc.)
b. Boissons alcooliques (bière, alcool, vins, spiritueux, etc.)
c. Cannabis (marijuana, joints, herbe, hash, etc.)
d. Cocaïne (cocaïne, crack, etc.)
e. Stimulants de type amphétamine (speed, pilules thaï, pilules coupe faim, ecstasy, etc.)
f. Solvants (colle, essence, diluant, etc.)
g. Calmants ou somnifères (Valium®, Seresta®, Dormicum®, Rohypnol®, Stilnox®, etc.)
h. Hallucinogènes (LSD, champignons, PCP, etc.)
i. Opiacés (héroïne, morphine, méthadone, codéine, buprénorphine, etc.)
j. Autres – spécifiez:

### Carte réponse (ASSIST - questions 2-5)

**Jamais:** pas de consommation au cours des 3 derniers mois.

**Une ou deux fois:** une ou deux fois au cours des 3 derniers mois.

**Mensuellement:** une à trois fois en un mois.

**Hebdomadairement :** une à quatre fois par semaine.

**Chaque jour ou presque chaque jour:** cinq à sept jours par semaine.

### Carte réponse (ASSIST - questions 6-8)

Non, jamais.

Oui, mais pas au cours des 3 derniers mois.

Oui, durant les derniers 3 mois.

## Annexe 4. Définition d'un trouble de l'usage d'une substance selon le DSM-5

Source : American psychiatric association. Critères diagnostiques du trouble de l'usage d'une substance. In: DSM-5®: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. p. 664-72.

---

# Troubles liés à une substance

---

## Troubles de l'usage d'une substance

### Caractéristiques

La caractéristique essentielle d'un trouble de l'usage d'une substance est un ensemble de symptômes cognitifs, comportementaux et physiologiques indiquant que le sujet continue à consommer la substance malgré des problèmes significatifs liés à cela. Comme décrit dans le [tableau 1](#), le diagnostic de trouble de l'usage d'une substance peut s'appliquer aux 10 classes traitées dans ce chapitre à l'exception de la caféine. Pour certaines classes, certains symptômes sont moins prononcés et, dans quelques cas, certains symptômes ne s'appliquent pas (p. ex. les symptômes de sevrage ne sont pas spécifiés pour le trouble de l'usage de la phencyclidine, le trouble de l'usage d'un autre hallucinogène ou le trouble de l'usage d'une substance inhalée).

Une caractéristique importante des troubles liés à la consommation d'une substance est un changement sous-jacent dans les circuits cérébraux qui peut persister au-delà de la désintoxication, particulièrement chez les sujets présentant des troubles graves. Les effets comportementaux de ces changements cérébraux peuvent se manifester par des rechutes répétées et une envie impérieuse de consommer la substance lorsque les individus sont exposés à des stimuli en rapport avec la substance. Ces effets persistants de la substance peuvent bénéficier d'approches thérapeutiques à long terme ([McLellan et al. 2000](#)).

Dans l'ensemble, le diagnostic de trouble de l'usage d'une substance repose sur un mode pathologique de comportements lié à la consommation d'une substance. Pour faciliter l'organisation, on peut considérer que les critères A s'organisent en différents groupes : *la réduction du contrôle, l'altération du fonctionnement social, la consommation risquée et les critères pharmacologiques*. La réduction du contrôle sur la consommation d'une substance correspond au premier groupe de critères (critères 1-4). Le sujet peut prendre la substance en quantité plus importante ou pendant une période plus longue que prévu (critère 1). Il peut exprimer un désir persistant de diminuer ou contrôler la consommation de substance et de multiples efforts infructueux peuvent être faits pour diminuer ou arrêter la consommation (critère 2). L'individu peut passer beaucoup de temps à obtenir la substance, à l'utiliser ou à récupérer de ses effets (critère 3). Dans des cas plus sévères de troubles liés à la consommation d'une substance, la quasi-totalité des activités journalières du sujet peut tourner autour de la substance. Une envie impérieuse (*craving*) de la substance (critère 4) correspond à un fort désir ou un besoin

Tableau 1. Diagnostics associés aux classes de substances

	Troubles psychotiques	Troubles bipolaires	Troubles dépressifs	Troubles anxieux	Troubles obsessionnels-compulsifs et apparentés	Troubles du sommeil	Dysfonctions sexuelles	État confusionnel	Troubles neurocognitifs	Troubles liés à l'utilisation d'une substance	Intoxication par une substance	Sevrage d'une substance
Alcool	I/S	I/S	I/S	I/S		I/S	I/S	I/S	I/S/P	X	X	X
Caféine				I		I/S					X	X
Cannabis	I			I		I/S		I		X	X	X
Hallucinogènes												
Phencyclidine	I	I	I	I				I		X	X	
Autres hallucinogènes	I*	I	I	I				I		X	X	
Substances inhalées	I		I	I				I	I/P	X	X	
Opiacés			I/S	S		I/S	I/S	I/S		X	X	X
Sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques	I/S	I/S	I/S	S		I/S	I/S	I/S	I/S/P	X	X	X
Stimulants**	I	I/S	I/S	I/S	I/S	I/S	I	I		X	X	X
Tabac						S				X		X
Autres (ou inconnues)	I/S	I/S	I/S	I/S	I/S	I/S	I/S	I/S	I/S/P	X	X	X

Note. X = La catégorie est reconnue dans le DSM-5.

I = La spécification « avec début pendant l'intoxication » peut être utilisée pour la catégorie.

S = La spécification « avec début pendant le sevrage » peut être utilisée pour la catégorie.

I/S = Soit « avec début pendant l'intoxication » soit « avec début pendant le sevrage » peut être utilisée pour la catégorie.

P = Le trouble est persistant.

\* Y compris le trouble persistant des perceptions dû aux hallucinogènes (flashbacks).

\*\* Inclut les substances de type amphotaminique, la cocaïne et les stimulants autres ou non spécifiés.



pressant de consommer la substance qui peut se produire à tout moment et ce d'autant plus dans un environnement où la substance a été obtenue ou utilisée antérieurement. Il a également été montré que cette envie impérieuse implique un conditionnement classique et est associée à une activation des structures spécifiques de récompense au niveau du cerveau. Une envie impérieuse de la substance est recherchée en demandant aux sujets s'il y a déjà eu un moment où ils ont eu des envies tellement fortes de consommer la substance qu'ils ne pouvaient plus penser à autre chose. Une envie impérieuse actuelle est souvent utilisée comme mesure du résultat d'un traitement parce qu'elle peut signaler une rechute imminente (Miller et al. 1996).

L'altération du fonctionnement social correspond au deuxième groupe de critères (critères 5-7). La consommation répétée de substance peut conduire à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou au domicile (critère 5). Le sujet peut continuer à consommer la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (critère 6). Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importants peuvent être abandonnées ou réduites à cause de la consommation de la substance (critère 7). La personne peut se retirer d'activités familiales et de loisirs pour consommer la substance.

La consommation risquée de la substance correspond au troisième groupe de critères (critères 8-9). Cela peut prendre la forme d'une consommation récurrente de la substance dans des situations où cela est physiquement dangereux (critère 8). Le sujet peut poursuivre la consommation de la substance bien qu'il sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (critère 9). La question clé dans l'évaluation de ce critère n'est pas l'existence du problème mais plutôt l'incapacité de la personne à s'abstenir de consommer la substance en dépit des difficultés dont elle est la cause.

Les critères pharmacologiques représentent le dernier groupe (critères 10 et 11). La tolérance (critère 10) est définie comme le besoin d'augmenter nettement la quantité de la substance pour produire l'effet désiré ou une diminution nette de l'effet en cas d'utilisation d'une même quantité de la substance. Le niveau de tolérance qui se développe varie largement selon les individus ainsi que selon les substances et se manifeste par des effets variés sur le système nerveux central. Par exemple, la tolérance vis-à-vis de la dépression respiratoire et la tolérance vis-à-vis de la sédation et de la coordination motrice peuvent se développer à des vitesses différentes, en fonction de la substance. La tolérance peut être difficile à établir sur les seuls antécédents et des examens de laboratoire peuvent être utiles (p. ex. des taux sanguins élevés d'une substance avec peu d'indices d'intoxication rendent la tolérance probable). La tolérance doit aussi être distinguée de la variabilité individuelle quant à la sensibilité initiale aux effets de substances données. Par exemple, des personnes qui boivent pour la première fois montrent très peu de signes d'intoxication après trois ou quatre verres, alors que d'autres, de même poids, n'ayant jamais bu non plus, peuvent avoir un discours bredouillant et une incoordination motrice.

Le sevrage (critère 11) est un syndrome qui se produit quand les concentrations sanguines ou tissulaires d'une substance diminuent à la suite d'une consommation massive et prolongée. Après avoir développé des symptômes de sevrage, la personne peut consommer la substance pour soulager ces symptômes. Les symptômes de sevrage varient fortement selon les classes de substances et des ensembles distincts de critères de sevrage sont décrits selon les classes de substance. Des signes physiologiques nets et habituellement faciles à détecter sont fréquents avec l'alcool, les opiacés et les sédatifs, hypnotiques et anxiolytiques. Des signes et des symptômes de sevrage sont souvent présents mais peuvent être moins évidents avec les stimulants (amphétamines et

cocaïne), comme avec le tabac et le cannabis. Un sevrage significatif n'a pas encore été documenté chez l'homme après une consommation répétée de phencyclidine, d'autres hallucinogènes et de substances inhalées ; ainsi, ce critère n'est pas inclus pour ces substances. Ni la tolérance ni le sevrage ne sont nécessaires ou suffisants pour le diagnostic de trouble de l'usage d'une substance. Cependant, pour la plupart des classes de substances, des antécédents de sevrage sont associés à une évolution clinique plus sévère (p. ex. le développement plus rapide d'un trouble de l'usage d'une substance, des prises de substance en quantités plus grandes, un nombre plus élevé de problèmes liés à une substance) (Chen et al. 2009).

Les symptômes de tolérance et de sevrage survenant au cours d'un traitement médical approprié avec des médicaments délivrés sous ordonnance (p. ex. opioïdes analgésiques, sédatifs, stimulants) ne sont *pas* spécifiquement pris en compte dans le diagnostic du trouble de l'usage d'une substance. L'apparition attendue au cours d'un traitement médical d'une tolérance pharmacologique et d'un sevrage classiques peut amener à porter un diagnostic erroné d'« addiction », même lorsque ces symptômes sont les seuls présents. Les sujets dont les *seuls* symptômes sont ceux qui se produisent dans le cadre d'un traitement médical (p. ex. la tolérance et le sevrage au cours de soins médicaux alors que les médicaments sont pris selon la prescription) ne doivent pas recevoir un diagnostic uniquement sur la base de ces symptômes. Cependant, les médicaments pris sur ordonnance peuvent être utilisés de façon inappropriée, et un trouble de l'usage d'une substance peut être diagnostiqué de façon appropriée lorsqu'il y a d'autres symptômes de comportement compulsif orienté vers la recherche de la substance.

## Annexe 5. Définition d'un trouble de l'usage du cannabis selon le DSM-5

Source : American psychiatric association. Critères diagnostiques du trouble d'utilisation du cannabis. In: DSM-5®: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. p. 664-72.

### Trouble de l'usage du cannabis

#### Critères diagnostiques

A. Mode d'usage problématique du cannabis conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au

Trouble de l'usage du cannabis

665

moins deux des manifestations suivantes, durant une période de 12 mois :

1. Le cannabis est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
2. Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'usage du cannabis.
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le cannabis, à utiliser le cannabis ou à récupérer des effets du cannabis.
4. Envie impérieuse (*craving*), fort désir ou besoin pressant de consommer du cannabis.
5. Usage répété de cannabis conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison.
6. Usage de cannabis qui continue malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du cannabis.
7. Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage du cannabis.
8. Usage répété du cannabis dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
9. L'usage du cannabis est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par le cannabis.
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
  - a. Besoin de quantités notablement plus fortes du cannabis pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
  - b. Effet notablement diminué en cas d'usage continu d'une même quantité de cannabis.
11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
  - a. Le syndrome de sevrage caractéristique du cannabis (*cf.* les critères A et B du sevrage du cannabis, p. 675).
  - b. Le cannabis (ou une substance très proche) est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Spécifier si :

**En rémission précoce :** Après que les critères requis pour un trouble de l'usage du cannabis aient été préalablement remplis, aucun d'eux ne l'a été pendant au moins 3 mois mais pendant moins de 12 mois (à l'exception du critère A4, « Envie impérieuse (*craving*), fort désir ou besoin pressant d'utiliser le cannabis » qui peut être rempli).

**En rémission prolongée :** Après que les critères requis pour un trouble de l'usage du cannabis aient été préalablement remplis, aucun ne l'a été depuis au moins 12 mois (à l'exception du critère A4, « Envie impérieuse (*craving*), fort désir ou besoin pressant d'utiliser le cannabis » qui peut être rempli).

Spécifier si :

**En environnement protégé :** Cette spécification supplémentaire est utilisée si le sujet est dans un environnement où l'accès au cannabis est limité.

**Codage reposant sur la sévérité actuelle :** Note pour les codes CIM-10-MC : Si une intoxication par le cannabis, un sevrage du cannabis ou un autre trouble mental induit par le cannabis sont également présents, ne pas utiliser les codes ci-après du trouble de l'usage du cannabis. Le trouble comorbide de l'usage du cannabis est indiqué à la place par le 4<sup>e</sup> caractère du code pour le trouble induit par le cannabis (*cf.* la note de codage pour l'intoxication par le cannabis, le sevrage du cannabis ou le trouble spécifique induit par le cannabis). Par exemple, s'il y a un trouble anxieux comorbide induit par le cannabis et un trouble lié au cannabis, seul le trouble anxieux induit par le cannabis est noté, le 4<sup>e</sup> caractère indiquant si le trouble de l'usage du cannabis est léger, moyen ou grave : F12.180 pour un trouble de l'usage du cannabis léger avec un trouble anxieux induit par

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## **Influence de la consommation de cannabis sur les troubles psychotiques**

---

Le cannabis est une drogue illicite dont la consommation est largement répandue dans la population française et dans le monde. Il s'agit de la drogue illicite la plus consommée par les adolescents, en quête de nouvelles sensations. La consommation de cannabis peut influencer les troubles psychotiques et avoir des conséquences sur le cerveau, notamment ceux d'adolescents encore en développement. A ce jour, la schizophrénie est le trouble psychotique le plus étudié pour son lien avec la consommation de cannabis. Plusieurs hypothèses sont émises et développées dans cette thèse comme l'hypothèse dopaminergique, l'hypothèse glutamatergique, le rôle du système endocannabinoïde, la génétique, l'âge de début de consommation. Le cannabis est classé stupéfiant en France mais dans le monde, de nombreux pays commencent à le légaliser ou l'utiliser à des fins médicales. Depuis 2021, une expérimentation est en cours dans les officines françaises pour la délivrance du cannabis thérapeutique afin de traiter certaines pathologies.

---

Mots-clés : Cannabis, Troubles psychotiques, Schizophrénie, Adolescents, Hypothèse dopaminergique, Hypothèse glutamatergique, Génétique, Cannabis thérapeutique

## **Influence of cannabis use on psychotic disorders**

---

Cannabis is an illicit drug whose use is widespread among the French population and world. This is the most common illicit drug used by teenagers looking for new sensations. Cannabis use can influence psychotic disorders and affect the brain, especially teenagers' brain still in development. To date, schizophrenia is the most studied psychotic disorder linked to cannabis use. Several hypotheses are ventured and developed in this thesis : the dopaminergic theory, the glutamatergic theory, the endocannabinoid system function, the genetic and the neurologic impact of cannabis use depending on the age. Cannabis is classified narcotic in France, however many countries in the world are beginning to legalise it for medical purposes. Since 2021, an experiment for the delivery of cannabis medication to treat some illness is underway in French drugstore.

---

Keywords: Cannabis, Psychotic disorders, Schizophrenia, Teenagers, Dopaminergic theory, Glutamatergic theory, Genetic, Cannabis medication

