

## **Cannabis**

### **24-03-08**

#### **Epidémiologie**

La drogue illicite la plus expérimentée et la plus disponible en France : **30% d'expérimentation entre 15 et 64 ans et 9% déclarent en avoir consommé dans les 12 derniers mois** (les autres drogues illicites 1%). Prédominance masculine.

Hausse très nette depuis le début des années 1990 surtout du fait des jeunes mais ralentissement depuis 2002. La France fait partie des pays européens les plus consommateurs, pour les adultes comme pour les ados (études ESPAD) avec la GB et l'Espagne. Diffusion massive en Europe avec une stabilisation récente.

Surtout les hommes, après 25 ans le sex ratio augmente encore. Devient plus rare après 35 ans. Augmentation de la consommation régulière entre 2000 et 2005.

Relation complexe entre usage, statut socio-éco et niveau d'éducation :

- L'usage régulier est plus fréquent en cas de cursus scolaire court ou difficile et en l'absence d'emploi. Mais les cadres sont plus souvent consommateurs réguliers que les ouvriers.
- Plus le niveau scolaire est élevé, plus le niveau d'expérimentation augmente mais plus le niveau d'usage régulier diminue. L'inactivité et le chômage sont des facteurs liés à une consommation régulière.

Intensité de la sociabilité liée à la consommation de cannabis.

#### **Les usagers réguliers de cannabis**

Evaluation par le baromètre Santé (15-64 ans), les études ESCAPAD et par d'autres études. **En 2005, en France, usage régulier (au moins 10 fois au cours des 30 derniers jours) : 1,2 millions. Usage quotidien : 550 000** (Baromètre santé).

La tendance d'évolution de la consommation régulière est orientée **à la hausse**. Les consommateurs réguliers représentent 6% de la population française entre 15-34 ans en 2005 (4% en 2000).

Rare après 35 ans. Sex ratio 2 garçons pour une fille à 17 ans, 4 pour 1 à 25 ans.

Effets recherchés et ressentis très divers.

Très grande diversité des moments mais souvent le soir, en fin de semaine.

Le plus souvent contexte collectif dans des lieux privés et aussi publics.

**Les usagers réguliers de cannabis consomment plus de tabac et d'alcool que la population du même âge et plus de drogues illicites.**

**A 17-18 ans, la moitié des usagers réguliers sont considérés comme « problématiques »**. Les principaux problèmes relevés sont : la perception de troubles de la mémoire, un manque d'énergie, une certaine dégradation des relations avec les proches, la conduite d'un véhicule.

**25% des usagers réguliers pourraient être dépendants.**

Repérage par le **Cannabis Abuse Screening Test (CAST)**, outil non diagnostique, utile en repérage en population générale et jeune (**6 questions**, réponses de 1 jamais à 5 très souvent) : avant midi, seul, problèmes de mémoire, des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils déjà dit de réduire ou d'arrêter votre consommation, déjà essayé de réduire ou d'arrêter sans y parvenir, des problèmes à cause du cannabis (école, disputes...)

Score > 4 définit un usage problématique.

#### **Le marché du cannabis en France**

La résine vient du Maroc, l'herbe de Belgique et des Pays-Bas et aussi d'Afrique subsaharienne.

C'est le 1<sup>er</sup> produit stupéfiant objet de trafic.

C'est un **produit disponible**, 60% des 15-64 ans pensent qu'ils pourraient s'en procurer facilement.

Don, achat, auticulture (en expansion).

Diminution du prix.

Les mesures des teneurs en THC ont plusieurs limites. Changements modestes des taux en Europe même si apparition récente de produits fortement dosés (aux Pays-Bas surtout). Pas de données en France des taux de THC avant les années 1990. Apparition de produits fortement titrés en THC sur le marché mais de façon minoritaire.

Compte tenu de la rapidité d'action des produits fumés, les usagers peuvent ajuster leur consommation. Le taux de THC n'est qu'un des facteurs déterminant la dose individuelle d'exposition.

Existence de produits d'adultération.

### **La plante : le chanvre**

Une seule espèce : *Cannabis sativa* qui présente elle-même plus d'une centaine de variétés.

2 formes : le chanvre textile ou fibreux (*cannabis sativa sativa*) et le **chanvre indien** (psychotrope) (*cannabis sativa indica*) (dans la résine et dans les feuilles).

Très nombreuses substances dans le cannabis dont une soixantaine de cannabinoïdes.

**Le delta9-tétrahydrocannabinol (THC) est le principe psychoactif le plus puissant.** L'acide delta9-tétrahydrocannabinolique, inactif est transformé en delta9-THC par la combustion et est en plus grande quantité. Ce sont ces deux molécules qui sont dosés pour déterminer le taux en delta9-THC des produits cannabiques.

3 formes de consommation :

- **l'herbe (marijuana)**
- **la résine (le haschich)**
- **l'huile de cannabis**

Le taux de delta9-THC est très variable même selon les plantes.

Taux moyen de THC en France dans la résine ou dans l'herbe : 10%. (jusqu'à 60% dans l'huile). Dans un joint, entre 20 et 50 mg de THC. Dose absorbée variable autour de 10 mg par joint.

Inhalation. 20 à 50% de delta9THC passe dans la circulation. Pic 5 à 10 minutes après le début de l'inhalation. Variation importante en fonction des procédés d'inhalation. Se fixe sur les tissus riches en lipides, notamment dans le cerveau (effets max au bout de 30 min) et sa concentration dans le sang décroît rapidement. Effets pendant plusieurs heures. Dégradé par le foie en un métabolite qui est psychoactif et qui passe la BHE bien que moins liposoluble que le delta9THC. Existence d'un métabolite hydrosoluble l'acide delta9THC qui a une T1/2 d'élimination longue (de l'ordre de 50 heures) et qui va être détecté dans les urines par les méthodes qui dépistent le cannabis.

Forte **lipophilie** du delta9THC : **stockage durable et élimination lente.**

Ingestion, c'est plus long.

Dépistage dans les **urines** de l'acide delta9THC par des méthodes histochimiques qui sont qualitatives. Mais seuils de positivité possibles. Du fait de sa grande lipophilie, élimination très lente de qqes jours à une semaine après une prise unique, de qqes semaines à plusieurs mois en cas de prises répétées. Contrôle possible dans les urines ou dans le sang.

### **Neurobiologie (F. Noble)**

Le delta9-tétrahydrocannabinol (THC) est le principe psychoactif le plus puissant.

C'est un agoniste de récepteurs spécifiques, appelés cannabinoïdes, qui sont des récepteurs couplés aux protéines G.

2 types de R identifiés : CB1 et CB2

Peut-être un 3<sup>e</sup> type de R sensible aux endocannabinoïdes (ligands endogènes) et à certains ligands synthétiques mais pas au THC.

**CB1 : distribution dans le SNC corrélée aux effets sur la mémoire, les perceptions sensorielles et les contrôles moteurs** : hippocampe, cortex associatif, cervelet et ganglions de la base (pas dans le thalamus, ni dans le tronc cérébral) et en **périphérie** : testicules, grêle, vessie, musculature lisse des vaisseaux cérébraux et terminaisons nerveuses présynaptiques du système orthosympathique.

Présents sur tous les types de neurones même si **forte colocalisation avec neurones GABAergiques** (plutôt inhibiteurs) **mais pas qu'eux (activation des neurones DA de la voie mésolimbique)**

**CB2 : périphérie** : monocytes, lymphocytes, amygdales et rate.

#### Ligands endogènes

Lipidiques

Principaux **endocannabinoïdes** : arachidonoyléthanolamide (ou **anandamide**) (acide arachidonique lié à l'éthanolamine par une liaison amide) et le 2-arachidonoylglycérol (**2-AG**).

Peuvent se lier aux CB et mimer les effets du THC.

Ce sont des **neurotransmetteurs à part entière** mais compte tenu de leur nature lipidique, ils ne peuvent pas être stockés.

#### Signalisation intracellulaire

**Le THC se lie avec la même affinité aux 2 R, mais il active les CB1 et pas ou seulement partiellement les CB2.**

**R couplés aux protéines G. Ces R ont un tonus basal sans ligand.** simultanément signal inhibiteur et activateur dont les prévalences respectives dépendent du type cellulaire.

3 grandes voies de signalisation intracellulaire :

- inhibition de l'adénylate cyclase : diminution d'AMPc et de NO (oxyde nitrique)
- canaux ioniques : inhibition du relargage de l'acétylcholine, de la NA
- activation de la voie des MAP kinases

#### Chez l'animal

Dépendance physique et syndrome de sevrage : pas de signes somatiques de sevrage spontané après administration chronique de THC chez l'animal même à forte dose. Par contre, **l'administration de l'antagoniste des CB1 peut déclencher un syndrome de sevrage physique chez des animaux qui ont reçu un traitement chronique avec des doses élevées de THC.**

**Effets renforçants** : effets dans les tests de conditionnement spatial mais **pas de consensus dans les études d'autoadministration.**

Sur le plan biochimique, les cannabinoïdes peuvent altérer le métabolisme de la DA dans les structures limbiques.

#### Cannabis et risques somatiques

Difficultés d'évaluation. **Les effets sont dus au cannabis (THC) mais peuvent aussi être dus aux substances résultant de sa combustion (goudrons) avec aussi les produits ajoutés.**

**Effets proches de ceux observés avec le tabac.** Tous les phénomènes de **combustion** amènent dans des proportions variables à la **production de goudrons cancérigènes inhalés par le fumeur.**

Mais études nécessaires pour comparer les risques tabac et cannabis et aussi en fonction de la dose quotidienne et cumulée, de l'âge, des autres substances et des autres facteurs (environnement...).

#### Risques aigus

**Pas de surdosage mortel** (mis à part suicide ou accident de la route : conducteur sous influence de cannabis 1,8 fois plus de risque d'être responsable d'un accident mortel. **230 accidents mortels par le cannabis en France par an sur une base de 6000**, c'est un délit depuis 2003). Un cas mortel publié. Facteur possible déclenchant d'infarctus. Cas d'AVC ou de troubles du rythme.

Intoxication aigue et « ivresse cannabique »

Grande **variabilité** inter- et intraindividuelle. **Dose-dépendant**. Dépend aussi du moment et de l'entourage. Délai rapide quand il est fumé en 15 à 20 min. Survient dans les 2h, entraîne des manifestations psychoaffectives et sensorielles **pendant 3 à 8h** et des perturbations cognitives **jusqu'à 24h**.

(1) Sous sa forme mineure : **vécu affectif de bien être** avec une euphorie, fous rires, gaieté, exaltation imaginative, altération du jugement, lassitude voire **somnolence**.

Quelques signes somatiques mineurs, crampes épigastriques, hyperhémie conjonctivale, dilatation pupillaire inconstante et modérée.

(2) Après, sous une forme modérée, **modifications sensorielles inconstantes à faible dose**, avec intensification des perceptions visuelles, tactiles et auditives, syncinésie d'un registre sensoriel à l'autre, illusions sensorielles, voire hallucinations. **Trouble de l'évaluation du temps**.

Anxiété, irritabilité majorée par des troubles mnésiques ou une DTS possibles. Hypersensorialité décrite subjectivement.

(3) **Perturbations cognitives mal perçues par le sujet** : troubles de la mémoire à court terme et de l'attention, temps de réaction augmenté, ainsi qu'une incapacité à accomplir des tâches multiples simultanées.

(4) Dysphorie, troubles du langage avec dysarthrie, bradypnée, **atteinte de la coordination motrice et faiblesse musculaire**, secousses myocloniques.

**Pas de troubles de la conscience avec le cannabis** : autres toxiques à rechercher.

Augmentation de la FC, du DC et du débit cérébral, VD périphérique avec hTO, hypersudation et céphalées. Tachycardie en prise aiguë et bradycardie en prise chronique.

Eventuellement en aigu, bouche sèche, vomissements, diarrhée.

#### Risques liés à un usage chronique

**Cancer. Le THC ne semble pas être un agent cancérigène, mais la concentration de goudrons et de composés cancérigènes dans la fumée d'une cigarette de cannabis est plus élevée que celle d'une cigarette de tabac.** Etudes difficiles à faire.

- Cancer broncho-pulmonaire. De plus en plus de données. Même sans tabac associé. De façon précoce. - Cancer des VADS. Résultats plus contradictoires. Langue. - Autres cancers. Vessie, prostate, col mais moins de données.

*Risque vasculaire.* Effets aigus coronariens et vasculaires cérébraux. Athérosclérose.

Cas d'artérites : forme proche de la maladie de Buerger (thromboangéite oblitérante). Autres constituants du cannabis probablement en cause.

*Maladies respiratoires.* Bronchites aiguës (BD transitoire et toux en aigu). BC. Altération de la fonction respiratoire controversée.

*Maladies infectieuses.* IST. Sous tendu par les risques sexuels pris. Peut-être troubles immunitaires (mais pas chez les patients VIH, ce qui a été montré dans une étude, mais c'est à creuser).

*Troubles de la reproduction et effets sur l'enfant.* Troubles de la fertilité pour les 2 sexes. Passage transplacentaire. Effets in utero. Hypotrophie. Prématurité. Malformations congénitales (cardiaques).

Certaines tumeurs de l'enfant (aussi en cas de consommation par le père) : LA, tumeurs du SNC.

Pas de preuves convaincantes d'un retentissement endocrinien clinique important.

*Cannabisme passif*

#### Association tabac - cannabis

**En France, quasiment tjs associé au tabac**, contrairement à d'autres pays comme les EU. Le tabagisme peut suivre le cannabis aussi.

Sur le plan épidémiologique, il est difficile d'avoir des données précises sur les évolutions cannabis et tabac.

Le risque est triple :

- potentialisation des **complications somatiques** liées à chacun de ces produits,
- maintien de la consommation de l'un des produits du fait de la **dépendance** à l'autre,
- voire potentialisation de la dépendance l'un par rapport à l'autre (ce qui a été montré sur le plan bio, mais qui reste à préciser sur le plan épidémiologique).

CAT : aucune raison d'éviter un double sevrage, ce d'autant qu'il s'agit de la même voie d'administration.

## Effets thérapeutiques

Sur les nausées et les vomissements, anorexie des patients en fin de vie (effet orexigène du cannabis), certaines affections neurologiques. Pas d'utilisation en France sauf certains composés synthétiques de THC sous forme orale pour éviter le passage pulmonaire.

## La réponse publique en France

Toujours volet sanitaire, pénal, social et international.

Campagnes de prévention (notamment en milieu scolaire), ouvrages, ligne téléphonique, guide en milieu scolaire en 2006

Loi de 1970. Montée en charge des interpellations. Diversification des réponses judiciaires. Cout social du cannabis (moindre que celui de l'alcool et du tabac).

Prise en charge dans les structures de soins non spécifiquement dédiés au cannabis

Augmentation dans les CSST. En 2005, 35% des patients consultant dans les CSST ont des problèmes liés au cannabis. Plus d'hommes et plus jeunes et meilleure niveau socioéco que les autres patients. Peu d'hospitalisations.

Prise en charge dans les consultations spécialisées

Evaluation et diagnostic, information et conseil personnalisé, prise en charge brève, orientation, accueil aux parents. En un an 16 000 consommateurs ont été vus. Une moyenne de 6 joints par jour. Un tiers de dépendants. 20% déclarent un usage régulier d'alcool. Bcp d'orientations judiciaires chez les garçons.

Accueil d'un public qui n'aurait probablement pas fait appel à une structure de soins.

## Réalités de la dépendance au cannabis

Rapport Inserm : 5% des consommateurs (ou 10% des consommateurs réguliers) sont dépendants.

Dépendance peu fréquente (prévalence <10% en population générale), **modérée, corrélée avec l'importance de la consommation mais compte tenu des prévalences de consommation, la dépendance représente un nombre élevé de sujets.**

### Tolérance et syndrome de sevrage

La tolérance existe chez l'homme et chez l'animal mais dépendance physique caractérisée par un syndrome de sevrage après l'arrêt de l'exposition au cannabis n'a pas été bien établie dans toutes les espèces.

Début après 24h d'abstinence, pic après 2 à 4 jours et diminue après 7 jours : agitation, perte d'appétit, nausées, tr. du sommeil, irritabilité, voire fièvre.

### Sévérité du syndrome de dépendance

#### Données épidémiologiques

Aux EU : études ECA (prévalence de la dépendance au cannabis 4,4%), NCS (4,2% entre 15 et 54 ans, parmi les usagers au moins une fois : 9,1% sont dépendants, ce qui est assez peu par rapport au tabac ou à l'alcool. Les 15-24 ans ont une prévalence vie-entière de dépendance plus élevée que dans d'autres classes d'âge. Prédominance masculine), NHSDA (taux plus élevé de dépendance chez les jeunes, pas en rapport avec une plus grande consommation, donc peut-être plus grande sensibilité).

En Australie : prévalence actuelle (un an) de dépendance de 1,5%.

En NZ : à 21 ans, 9% de dépendants dans deux études de cohorte.

En Allemagne : entre 14 et 24 ans, 2% de dépendants.

## Altérations cognitives

Il est difficile de déterminer la part des effets cognitifs du cannabis de celles des facteurs indépendants du cannabis.

**En aigu pendant le temps de l'intoxication**, l'ensemble des capacités cognitives (mémoire à court et long terme, apprentissage et tâches de rappel...) est modifié à l'exception du vocabulaire. Altération des performances psychomotrices (conduite) à mettre sur le compte de troubles de l'attention et de la coordination perceptivo-motrice. Variations selon les individus et selon la dose et le niveau de consommation (dépendance ou consommation occasionnelle). Peut persister pendant 24h.

**En chronique**, c'est moins certain mais sans doute atteinte de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives.

**Probablement réversibilité globale après abstinence prolongée mais peut-être persistance d'altérations subtiles avec les années d'usage cumulées.** Un âge de début précoce serait un facteur prédictif d'altération cognitive et pourrait conduire à des effets persistants à l'âge adulte.

Les consommateurs chroniques utiliseraient des réseaux neuronaux alternatifs comme mécanismes compensatoires.

## Troubles psychiatriques liés, induits ou associés au cannabis (Laqueille 2005)

### Troubles liés

- **Ivresse ou intoxication cannabique**
- **Abus et usage nocif**

Définition à rappeler.

Souvent banalisation, sous-estimation de la gravité et de la consommation. Diagnostic diff : consommation occasionnelle.

- **Dépendance (physique avec le syndrome de sevrage et psychique)**
- **Association ou évolution vers la prise d'autres toxiques (controversé)**

### Troubles induits

- Troubles anxieux : attaque de panique,

**syndromes de dépersonnalisation** (qqes semaines, avec **impression de déjà-vu**)

*Associé à un état de déréalisation. Peut arriver en cas de prises isolées. Régresse en 2h. Etat anxieux (bad trip). Peut aussi évoluer sur des périodes plus prolongées. Asthénie, sentiments d'étrangeté, de déjà-vu. Ressemble à un tableau schizophrénique mais pas d'éléments délirants. Peut survenir dans les 3 mois après la prise de produit.*

- Troubles psychotiques : psychoses cannabiques, sentiments persécutifs diffus (effet parano), **flash-backs ou rémanences spontanées** avec auto- ou hétéro-agressivité

**-Etats confusionnels : exceptionnels.**

- Syndrome amotivationnel, mal documenté

### Comorbidité

- Schizophrénie
- Troubles de l'humeur
- Troubles anxieux
- TCA

**-TS**

**Altération des relations interpersonnelles (avec la famille, les parents, nombreuses contre-attitudes mais aussi avec les institutions soignantes)**

**Problèmes avec la justice**

## Risques pour la santé mentale (Verdoux et Tournier, dans livre OFDT cannabis 2007)

### I-Troubles psychiatriques aigus

Des symptômes de sévérité variable peuvent survenir. **En théorie, ces symptômes aigus ne durent que quelques heures à quelques semaines mais peuvent être aussi les signes inauguraux d'un trouble chronique.**

#### - Troubles anxieux

La survenue de troubles anxieux à type d'**attaque de panique** est la complication aigue la plus fréquente rapportée par au moins un quart des usagers.

Survenue brutale d'une anxiété intense avec la peur de devenir fou, de perdre le contrôle ou de mourir. L'impression de danger imminent est augmentée par des signes physiques telles que palpitations, vertiges, sensation d'étouffement. Des impressions que l'environnement ou soi-même deviennent **irréels** peuvent également être présentes.

Ces épisodes peuvent apparaître **lors d'une 1<sup>e</sup> consommation ou d'un usage chronique.**

Ils sont spontanément résolutifs.

Il sont souvent aversifs. Le risque est l'apparition d'une anxiété anticipatoire durable, cad la peur de refaire un tel épisode rentrant dans le cadre d'un **trouble panique.**

#### - Psychoses cannabiques

Les syndromes psychotiques aigus survenant de façon concomitante à la conso de cannabis sont regroupées dans ce cadre diagnostique.

Ils sont caractérisés par l'apparition d'idées délirantes et/ou d'hallu dans un contexte de grande labilité émotionnelle. Les hallu sont à différencier des distorsions perceptives de l'intoxication cannabique où le

sujet conserve une appréciation intacte de la réalité et a conscience que ces expériences sensorielles inhabituelles sont attribuables au cannabis.

Selon les critères internationaux, ces symptômes peuvent durer un mois après la conso.

Cependant l'existence même des « pharmacopsychoses cannabiques » est controversée.

**La distinction est souvent incertaine entre un trouble psychotique aigu induit par le cannabis et une consommation de cannabis épiphénomène ou consécutive à un trouble psychotique débutant.**

Il faut être prudent sur le devenir de ces patients.

Ces épisodes ne doivent pas être banalisés, car ils révèlent une **vulnérabilité** qui pourra s'exprimer ultérieurement sous la forme d'un trouble chronique : scz ou tr. bipolaire.

## II-Troubles psychiatriques chroniques

### - Troubles psychotiques dont la schizophrénie

L'usage de cannabis est nettement plus fréquent chez les personnes souffrant de troubles psychotiques que chez les sujets indemnes de ces troubles. Cette **comorbidité** a longtemps été expliquée par l'**hypothèse de l'automédication**. Selon cette hypothèse, l'usage de cannabis serait secondaire à l'existence d'un trouble psychiatrique préexistant. Sa validité a été remise en cause.

Plusieurs études de cohorte (Suède, Pays-Bas, Allemagne, NZ) ont montré que **l'usage de cannabis augmente le risque de survenue d'un trouble psychotique, et d'une scz en particulier, chez des sujets initialement indemnes de ces troubles.**

**Le risque paraît aussi plus important si l'usage débute à l'adolescence plutôt qu'à l'âge adulte.**

Ces études reposent sur le suivi pendant plusieurs années de plusieurs milliers de sujets.

Dans ces études, l'existence d'une relation de cause à effet entre conso de cannabis et apparition d'un trouble psychotique est étayée par **(1) cette association est mée lorsque l'on prend d'autres facteurs explicatifs (2) l'existence d'une relation dose-effet cad que le risque de scz augmente avec l'intensité de la conso de cannabis.**

**La conso de cannabis est donc un FdR pour la survenue d'un trouble psychotique.** Ce qui est préoccupant compte tenu de la fréquence élevée de conso de cannabis à l'adolescence.

Toutefois, la survenue d'un trouble psychotique est rare (1 sur 10 000 par an) et il s'agit de maladies multifactorielles.

Seuls les sujets présentant une **vulnérabilité préexistante pour les troubles psychotiques**, déterminée par d'autres FdR, en particulier génétiques, risquent de développer ces troubles quand ils consomment du cannabis. Mais on ne sait pas la dépister.

Etude sur une cohorte en Australie (Caspi et al. 2005) : le risque de survenue d'un trouble psychotique en cas d'usage du cannabis était influencée par les caractéristiques individuelles du gène de la COMT, enzyme régulant l'activité de la DA. Avoir un certain sous-type de ce gène x 10 le risque de développer un trouble psychotique s'ils consomment du cannabis à l'adolescence.

*L'interaction génétique observée pourrait être limitée à une période sensible du développement du cerveau.*

*Usage de cannabis : risque d'incidence x 2 pour une évolution vers une schizophrénie, l'usage débutant précocément est associé à un plus grand risque.*

*De ttes façons, ne pas mélanger FdR et cause. Pbs de définition de la psychose dans les études. Pas d'augmentation de la prévalence globale de la schizophrénie alors que la prévalence de consommation du cannabis augmente bcp.*

### - Troubles dépressifs et anxieux

La fréquence d'usage du cannabis est plus élevée chez les sujets présentant des troubles de l'humeur à type de dépression.

Association entre cannabis et dépression dans les études transversales en pop. générale.

La même question : l'usage de cannabis est-il cause ou conséquence de la dépression ?

Des études de cohorte ont montré que l'usage du cannabis augmentait le risque de survenue de symptômes et de troubles dépressifs. Idem les autres facteurs explicatifs ont été pris en compte et existence d'une relation dose-effet entre l'intensité de la conso et le risque de survenue.

*Rôle dépressogène probable du cannabis mais modeste. Quid des forts dosages en THC ? Les études sont insuffisantes et peu portent sur de longues périodes.*

Inversement l'existence de symptômes dépressifs à l'adolescence ne prédit pas l'apparition ultérieure d'un trouble lié à l'utilisation du cannabis, infirmant là encore l'hypothèse de l'automédication.

Pour les troubles anxieux, voire plus haut.

#### - Le « syndrome amotivationnel »

Décrit classiquement chez les sujets ayant un usage chronique et prolongé. Perte d'intérêt, apathie, fatigabilité, troubles de la concentration avec retentissements.

Validité contestée car pas d'études rigoureuses, uniquement des séries de cas.

Les symptômes seraient en fait ceux de l'encéphalopathie subaiguë liée aux effets neurologiques toxiques du cannabis consommé à haute dose, réversible à l'arrêt.

Il ne paraît pas justifié de différencier un syndrome autre que l'intoxication chronique pour rendre compte de ce syndrome.

*Tableau apparent de dépression, de psychose déficitaire ou de détérioration cognitive.*

### III-Risques chez les sujets présentant un trouble psychiatrique préexistant : troubles psychotiques, troubles de l'humeur (bipolaires)

L'usage de cannabis a toujours des conséquences négatives sur l'évolution du trouble. Récidives plus fréquentes, plus d'hospitalisations. Le cannabis a des effets opposés aux ttt NLP ou régulateurs de l'humeur. Ne jamais banaliser. Informer. Prise en charge nécessaire.

## Cannabis et troubles psychotiques

### Moreau de Tours en 1845 : Du haschich et de l'aliénation mentale

Cf. Foucault dans le Pouvoir psychiatrique (1973-74) :

« Nous sommes en pleine série des travaux de physiologie expérimentale. C'est le Claude Bernard de la folie : c'est la fonction glycogénique du foie que l'on retrouve transposée par Moreau de Tours »

« C'est-à-dire que l'expérience sur le haschich va donner au médecin la possibilité directement avec la folie, par autre chose que l'observation extérieure des symptômes visibles ; on va pouvoir communiquer avec la folie par l'expérience subjectivement faite par le médecin des effets de l'intoxication au haschich.

A ce fameux corps organique que les anatomo-pathologistes avaient devant eux et qui fait défaut à l'aliéniste, à cette instance de vérification expérimentale qui fait défaut au psychiatre, le psychiatre va pouvoir substituer sa propre expérience. Un instrument important du pouvoir psychiatrique de la 1<sup>e</sup> moitié du XIX<sup>e</sup> siècle. C'est une « tentative d'inscription de la folie à l'intérieur d'une symptomatologie médicale générale » ce qui n'avait pas été possible jusque là en raison de l'absence du corps dans la folie.

### L'ivresse cannabique : une expérience psychotique transitoire ?

La question reste posée depuis Moreau de Tours. Les effets sont doses dépendants, de plus existence d'une grande variabilité interindividuelle.

### Existe-t-il une psychose cannabique ?

Quelques observations dans les années 60 et 70 + quelques études comparatives entre psychoses cannabiques et psychoses schizophréniques (contestables)

Rapport Inserm 2001 : « Quelques observations de sujets adultes, socialement et affectivement bien insérés, permettent d'affirmer de manière indiscutable l'existence de la psychose cannabique ».

Hall (2000) : « Si les psychoses cannabiques existent, elles semblent être rares, parce qu'elles demandent de très fortes doses de THC, l'usage prolongé de cannabis fortement dosé ou une vulnérabilité préexistante, ou tout à la fois ».

Existence dans les classifications DSM et CIM.

Soit contemporaine de l'intoxication, parfois précédée d'une augmentation récente des doses, soit dans le mois qui suit l'arrêt. Plus souvent chez des consommateurs réguliers qu'occasionnels.

Fréquence probablement faible, à la fois par rapport au nombre de consommateurs de cannabis, et par rapport à l'ensemble des motifs d'hospitalisations en psychiatrie, sauf dans certains pays où le cannabis est fortement dosé en Delta9-THC (Inde).

Par définition brefs, de 8 j à 2 mois, 3 mois maximum.

Sémiologie proche des BDA, avec plus d'hétéro-agressivité liée à la désinhibition psychomotrice et plus d'hallucinations surtout visuelles, de sentiments de déjà vu ou de dépersonnalisation = en effet, nombreuses études comparant la symptomatologie de patients psychotiques consommateurs à des patients psychotiques non consommateurs.

Pas d'ATCD, pas de troubles de la personnalité prémorbide.

Début brutal, évolution favorable, mais rechute rapide si nouvelle consommation.

*Ils existent de façon indiscutable même s'ils sont peu fréquents. Diagnostic différentiel difficile. Episodes brefs, plutôt chez des consommateurs réguliers. Certains symptômes sont plus spécifiques comme les hallucinations visuelles, une note confusionnelle, des thèmes polymorphes, des troubles du comportement et de l'agressivité. Parfois effet parano.*

*La psychose cannabique existe. Mais survient-elle en l'absence de traits schizotypiques ?*

*2 types de troubles psychotiques induits par le cannabis : psychose toxique (quelques jours, avec note confusionnelle prédominante, après consommation à forte dose chez des sujets inexpérimentés et sans vulnérabilité psychotique) et psychose fonctionnelle (2 semaines max avec idées délirantes, dépersonnalisation, désorganisation de la pensée, hallucinations visuelles et auditives chez des sujets avec des traits schizotypiques)*

#### Comorbidité schizophrénie – consommation de cannabis

La probabilité de développer un abus ou une dépendance au cannabis est environ 6 fois plus élevée chez le schizophrène que dans la pop. générale.

Prévalence élevée de l'abus ou de la dépendance au cannabis chez les patients schizophrènes : entre 10 et 40% (vie-entière)

**A l'inverse**, prévalence élevée de la schizophrénie chez les abuseurs ou dépendants au cannabis : 6% (étude ECA)

A l'adolescence aussi, des patients entre 18 et 21 ans dépendants au cannabis ont plus de symptômes psychotiques que les autres.

#### Caractéristiques des troubles schizophréniques associés à la consommation de cannabis

Comparaison de schizophrènes consommateurs à des schizophrènes non-consommateurs.

Le cannabis aggrave en général l'évolution : plus de rechutes, plus de TS, plus d'hospitalisations, évolution sociale plus médiocre, mauvaise compliance... Ex : Dervaux et al. 2003 même si dans certaines études peu de différences sont retrouvées (Cantwell et al. 2003). C'est relativement établi dans la littérature (Hall 2000).

Liens complexes entre cannabis et symptômes positifs et négatifs.

#### Hypothèses :

- La consommation de cannabis comme automédication ?

Hypothèse (Khantzian 1985) qui n'est pas vérifiée dans tous les travaux. Parfois, le cannabis aggrave la symptomatologie, notamment positive (délire etc...). Pourrait avoir un effet sur les symptômes négatifs. Facteur de sociabilité ?

Dans une population de schizophrènes, cette hypothèse ne conduit à prendre en charge que la psychose, la consommation de produits étant donc secondaire, cette vision est contestable pour la plupart des auteurs (Potvin 2003).

- Le cannabis, facteur de vulnérabilité de la schizophrénie ?

**Cohorte suédoise (Andreasson et al. 1987)** sur plus de 45 000 hommes âgés entre 18 et 20 ans en 1969 et 1970 réévalués 15 ans plus tard (self-report) : risque relatif de 4,1 de développer une schizophrénie chez les sujets ayant consommé du cannabis plus de 50 fois.

**Réévaluation de cette même cohorte de conscrits suédois 10 ans plus tard (Zammit et al. 2002), soit 27 ans de suivi (sur plus de 50 000 hommes) à nouveau consommation de cannabis retrouvé comme FdR de survenue d'une schizophrénie**, même en éliminant les facteurs confondants : **personnalité prémorbide pathologique, consommation d'autres produits que le cannabis, et hypothèse de l'automédication (ne sont pas comptés les cas de schizophrénie survenus dans les 5 ans après le début de l'étude)**. Ces limites de l'étude précédente avaient été soulevées notamment par Hall (2000). **Dose-dépendant**.

**Autre étude de cohorte en Nlle-Zélande sur plus de 1000 sujets (Arseneault et al. 2002) : à nouveau, le cannabis est un FdR, d'autant plus que l'usage a débuté précocement (à 15 ans par rapport à 18 ans)**. Ont été contrôlés : les signes psychotiques préexistants et l'abus d'autres produits.

**Etude sur plus de 4000 sujets non psychotiques en population générale aux Pays-Bas sur 3 ans, à nouveau cannabis FdR de survenue d'une schizophrénie (van Os et al. 2002)**.

**Etude de Degenhardt et al. (2003) en Australie : la consommation de cannabis a bcp augmenté depuis 30 ans avec un début de plus en plus précoce, mais pas l'incidence de la schizophrénie**. Le cannabis n'est pas une cause de schizophrénie, dans le sens de causer des cas de schizophrénie qui ne seraient pas survenus en l'absence de consommation. Par contre, le cannabis peut être un facteur précipitant d'une schizophrénie chez des sujets vulnérables au développement d'une psychose et être un facteur aggravant chez des sujets déjà psychotiques.

#### Conclusion (Benyamina dans le traité)

**La consommation des cannabinoïdes (exogènes) ou le dysfonctionnement des EC peuvent contribuer à la physiopathologie des psychoses et notamment de la schizophrénie.**

Le cannabis a des propriétés psychomimétiques. Administration de delta9-THC chez des volontaires sains et surveillance clinique et en PET-scan.

Les endocannabinoïdes (EC) participent à la régulation de la transmission DA. Des anomalies des EC peuvent exister dans la genèse de la schizophrénie.

Essai d'antagonistes des EC comme antipsychotiques chez l'animal (chez l'homme ?).

**L'usage important et précoce du cannabis jouerait un rôle causal dans l'émergence d'une schizophrénie chez des individus vulnérables. C'est la rencontre d'un certain type d'usage (important et précoce) et d'un certain type de population (adolescents vulnérables) qui constitue une population à risque.**

L'usage de cannabis est une cause qui n'est **pas nécessaire** au développement de la schizophrénie (tous les schizo n'ont pas consommé jeunes du cannabis) et n'est **pas non plus une cause suffisante** (car la majorité des consommateurs adolescents ne développent pas de schizophrénie à l'âge adulte).

Review - Arseneault et al. BJP 2004

Prise en compte de la cohorte suédoise de conscrits, de l'étude hollandaise NEMESIS (van Os et al. 2002) et des études néo-zélandaises : Christchurch (Ferguson et al. 2003) et Dunedin (Arseneault et al. 2002).

Toutes les études montrent que l'usage de cannabis est associé à la survenue plus tardive d'une schizophrénie. Le cannabis précède le plus souvent la schizophrénie. Relation dose-dépendante. **Risque environ 2 fois plus élevé.**

**Mais limites :** différentes mesures de l'évolution schizophrénique utilisées, self-reports pour les usages, peu d'informations sur les autres drogues, difficulté pour prendre en compte les prodromes, le cannabis serait-il alors une conséquence d'une schizophrénie débutante ?

**Existence d'explications alternatives :** le cannabis est une gateway drug qui favorise l'utilisation des amphét et des hallucinogènes (mais prise en compte des autres drogues dans certaines études), les sujets qui commencent à l'adolescence à consommer du cannabis le poursuivent à l'âge adulte et les symptômes d'intoxication aigue peuvent alors être confondus avec des symptômes psychotiques (mais pas dans certaines études), l'utilisation précoce de cannabis montre que l'ajustement prémorbide est pauvre.

**L'usage de cannabis n'est une cause ni nécessaire, ni suffisante au développement d'une psychose. Mais il peut faire partie d'un des facteurs.**

**Les plus jeunes sont les plus vulnérables. L'usage doit être déconseillé.**

Review - Moore et al. Lancet 2007

**Etudes longitudinales en population générale. Troubles psychotiques et affectifs. 35 études.**

**Augmentation du risque d'une évolution psychotique chez des sujets qui ont utilisé le cannabis, OR = 1,41 (augmentation de 40%). Dose-dépendant dans toutes les études avec un risque plus élevé chez les sujets qui ont utilisé le cannabis plus souvent, OR = 2,09 (augmentation entre 50 et 200%). Pas sur que plus c'est précoce, plus le risque augmente.**

**Beaucoup moins clair pour la dépression, l'anxiété et les idées suicidaires** où peu de tentatives ont été faites pour avoir des explications alternatives.

Dans les 2 types de troubles, persistance d'effets confondants.

**L'évidence = le cannabis augmente le risque de survenue de troubles psychotiques indépendamment d'effets confondants et d'effets liés à l'intoxication aigue. C'est moins net pour les troubles affectifs. Peu probable que d'autres études lèvent cette incertitude mais les données sont suffisantes pour mettre en garde les jeunes gens.**

## **CAT avec un fumeur de cannabis**

### **Evaluer l'usage (et les autres substances), le fonctionnement psychique et les relations avec les adultes et les pairs**

Quantité, contexte, moments. Existence de questionnaires  
Type d'usage : simple, à risque, occasionnel, nocif, dépendance  
Autres substances consommées : d'abord, tabac et alcool.

Prendre en compte la qualité des relations avec les adultes et les pairs  
3 types de patients : ados en rupture avec les adultes et isolement, ados en conflits avec les adultes, adultes ayant un habitude nocive avec peu de retentissement.

soit prise en charge structurée et institutionnelle, soit simple information sur les risques encourus.

### **Mettre en question l'expérience d'usage**

Aider les environnements à se positionner : parents, éducateurs, milieu scolaire  
Alliance thérapeutique à construire aussi avec les parents, ne pas dévaloriser ou disqualifier les parents, seul l'ado peut le faire.

Initier une évaluation partagée de l'expérience d'usage, connaître les représentations qu'a le patient de sa consommation : banalisée ou dramatisée. Qu'attend-il de la prise en charge ?

Intéresser l'ado à l'utilisation qu'il fait du cannabis.

Approche motivationnelle : avantages et inconvénients de la consommation.

Explorer la notion de contrôle.

Type de produit consommé, mode de consommation, cout, modalités d'achat, (in)visibilité des consommations, qui fume dans ses proches, avec qui fume-t-il

Effets ressentis des consommations et effets attribués.

### **Proposer des aides au changement**