

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 30 mars 2016 à POITIERS
par Mademoiselle GARNAUD Laure-Maëlle
née le 19 mars 1990

Cannabis et risque de schizophrénie chez l'adolescent

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur en Toxicologie.

Membres : Madame DEJEAN Catherine, Maître de Conférences en Pharmacologie.

Madame CHESNEL Catherine, pharmacien d'officine.

Directeur de thèse : Madame DEJEAN Catherine, Maître de Conférences en Pharmacologie.



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Année universitaire 2015-2016

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- JORDAN Steven

Poste d'ATER

- COSTA Damien

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

Remerciements

Je tiens à remercier Monsieur Fauconneau Bernard, de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

A Madame Dejean Catherine, qui a accepté de diriger ma thèse, qui m'a suivi et soutenue tout au long de ce travail. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés.

Merci à Madame Chesnel Catherine, qui a rejoint mon jury sans hésiter.

Merci à Madame Valérie Aubertot, qui m'a accueillie pendant 4 mois dans son officine. J'ai vécu une expérience formatrice dans une ambiance chaleureuse et détendue. Merci pour votre confiance en moi et en mon travail. Et merci à toute son équipe ! (Sandrine, Vincent, Nathalie, Olivia, Brigitte, Marjorie et Sandra)

A ma famille... Nous ne savons pas vraiment exprimer nos sentiments, mais je sais que vous m'avez soutenue à votre manière et je vous aime. Une pensée à ma colocataire et également grande sœur et à ma maman !

A mes amis,

Laura, ma confidente et meilleure amie depuis 10 ans déjà, et ce n'est que le début. Pour sa relecture de dernière minute et son soutien infaillible. Continue à me raconter tout ce qui peut te passer par la tête !

A mes copines de fac : Gwen, Marion, Nono, Cafouine. La seule chose que je regrette, c'est de ne pas vous avoir rencontré plus tôt ! Je vous fais plein de bisous à l'autre bout de la France ou du monde.

Merci à Goeffrey, qui m'a sauvé sur une des pires parties de cette thèse pour moi : l'informatique ! Pour le temps que je t'ai pris à la bu...et que tu m'as bien rendu en étant insupportable !

Pour finir, à Yann. Pour le temps que tu as voulu passer sur cette thèse mais que tu n'as pas eu... Heureusement, il te reste toujours du temps pour moi et pour me faire rire. Merci de me pousser à chaque fois plus loin, ça ne peut que m'améliorer !

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Introduction.....	7
Partie I : La schizophrénie.....	9
I.1.Définition.....	9
I.2.Épidémiologie.....	9
I.3.Étiologies.....	10
I.4.Physiopathologie.....	11
I.4.1.Les voies dopaminergiques.....	12
I.4.2.Hypothèse dopaminergique.....	13
I.5.Symptomatologie.....	13
I.6.Critères diagnostiques.....	16
I.7.Particularités de la schizophrénie chez l'adolescent.....	18
I.8.Évolution.....	20
I.9.Prise en charge.....	23
I.9.1.Le traitement médicamenteux.....	23
I.9.2.L'accompagnement psychosocial.....	25
I.9.3.Autres traitements.....	26
Partie II : Le cannabis.....	27
II.1.Historique.....	27
II.2.Botanique.....	28
II.3.Épidémiologie.....	30

II.4.Action pharmacologique.....	34
II.4.1.Le système endocannabinoïde.....	34
II.4.2.Action pharmacologique.....	35
II.5.Action clinique.....	36
II.5.1.Effets psychiques.....	36
II.5.2.Effets physiques.....	39
II.6.Trouble de l'usage du cannabis.....	40
II.7.Interventions et traitements dans le trouble de l'usage du cannabis.....	44
Partie III : Le cannabis et la schizophrénie chez le jeune.....	46
III.1.Changements pendant l'adolescence.....	47
III.1.1.L'adolescence, période clé du développement cérébral.....	47
III.1.2.Le système endocannabinoïde pendant l'adolescence.....	49
III.2.Troubles psychotiques induits par le cannabis identiques à la schizophrénie.....	51
III.3.Effets du cannabis sur le cerveau.....	53
III.3.1.Action du cannabis sur les neurotransmetteurs.....	53
III.3.2.Action du cannabis sur le système endocannabinoïde et les fonctions cognitives.....	54
III.3.2.1.Le système ecB.....	54
III.3.2.2.Les fonctions cognitives.....	55
III.3.3.Action du cannabis sur la substance blanche et grise.....	56
III.4.Rôle du cannabis dans la genèse de la schizophrénie.....	61
III.4.1.L'hypothèse des « deux déclencheurs ».....	61
III.4.2.Facteurs de risques liés au cannabis impliqués dans le développement de la schizophrénie.....	64
III.4.2.1.Age de début de consommation.....	64
III.4.2.2.Dose de cannabis.....	67

III.4.2.3.Temps d'exposition.....	72
III.4.2.4.Taux de THC.....	76
III.4.2.4.1.Nouvelles variétés de cannabis	76
III.4.2.4.2.Cannabinoïdes de synthèse.....	78
III.4.2.4.3.Effets et études des nouveaux cannabinoïdes.....	80
III.4.2.5.Lien avec la génétique.....	82
III.4.2.5.1.Le gène COMT	83
III.4.2.5.2.Le gène AKT-1.....	84
III.4.2.5.3.Le gène NRG-1.....	85
III.4.2.5.4.Le gène CNR-1.....	86
III.4.2.5.5.Autres gènes.....	86
III.4.3.Rôle du cannabis dans la survenue de la schizophrénie.....	89
Partie IV : Prévention de l'usage du cannabis chez les adolescents.....	92
IV.1.Prévention et prise en charge du cannabis en France.....	92
IV.2.Rôle du professionnel de santé.....	97
IV.3.Consommation problématique de cannabis.....	104
Conclusion.....	105
Annexe 1.....	107
Annexe 2.....	111
Annexe 3.....	112
Bibliographie.....	114
Résumé.....	121
Serment de Galien.....	122

Liste des abréviations

2-AG : 2-arachidonylglycérol

AEA : anandamine

CAST : Cannabis Abuse Screening Test

CBD : cannabidiol

CIM : Classification Internationale des Maladies

CJC : Centre Jeunes Consommateurs

COMT : cathéchol-o-méthyltransférase

DSM-V : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) cinquième édition

ECT : électroconvulsivothérapie

ecB : endocannabinoïde

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

ESPAD : European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs

FNAPSY : Fédération Nationale des Associations d'usagers en Psychiatrie

GABA : acide gamma amino butyrique

gène NRG-1 : gène neuréguline 1

gène CNR-1 : gène aux récepteurs cannabinoïdes 1

GSK : kinase glycogène synthase

HAS : Haute Autorité de Santé

HBSC : Health Behaviour in School-aged Children

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IRM : imagerie par résonance magnétique

Mildeca : Mission interministérielles de lutte contre les drogues et les conduites addictives

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Rc : récepteur(s)

Rc CB : récepteur cannabinoïde

Rc D2 : récepteurs dopaminergiques de type 2

Rc 5HT2 : récepteurs sérotoninergiques de type 2

RCPG : récepteur couplé à des protéines G

SNC : système nerveux central

TCC : thérapie cognitivo-comportementale

THC : tétrahydrocannabinol

UNAFAM : Union Nationale des Amis et Familles de Malades mentaux

Introduction

De nos jours, la consommation de cannabis est de plus en plus précoce, accessible, elle touche une population jeune qui considère cette drogue comme naturelle et douce, restant inconsciente des dangers de son usage.

Pendant la période critique qu'est l'adolescence, l'attrait des nouveautés est puissant, encore plus lorsqu'elles sont interdites. Le jeune, en plein changements physique et psychologique, expérimente le cannabis pour diverses raisons. Que ce soit par rébellion contre ses parents ou la société, pour la recherche des effets de la drogue, les sensations fortes ou du fait des pressions sociales, par crainte d'exclusion ou pour dépasser son introversion ou sa timidité. Puis il recommence, parfois pour certains sans pouvoir s'arrêter, en augmentant les doses à chaque prise et perdant ainsi le contrôle de sa consommation. Aujourd'hui, les conséquences sur les adolescents sont bien connues : échec scolaire, troubles cognitifs et mnésiques, et retrait social.

Il est aisé de se procurer du cannabis, même dans les collèges, et les cultures individuelles se multiplient sur notre sol, ce qui explique en partie cet engouement pour la consommation de cannabis. En effet, la France est l'un des pays européens où les jeunes consomment le plus. Paradoxalement, notre pays est l'un des plus mauvais élèves dans la mise en place de mesures de prévention dans la consommation chez les jeunes. Les faibles actions, déjà en cours, peinent à faire leurs preuves et restent pour l'instant inefficaces. La seule démarche reste la répression, qui est très forte, et n'incite pas le jeune à arrêter. Elle le considère comme un délinquant et stigmatise son action.

Un phénomène prend de l'ampleur depuis une dizaine d'années : les psychoses induites par le cannabis dans le cas d'abus de la drogue. Le plus souvent, cet accès psychotique demeure transitoire et ne va pas se répéter, toutefois il peut être le point de départ d'une psychose chronique telle que la schizophrénie chez un sujet vulnérable. Depuis une vingtaine d'années, le rôle du cannabis dans la survenue de la schizophrénie est de plus en plus pointé du doigt. De nombreuses études essaient d'alarmer la population des effets néfastes de cette drogue sur le cerveau durant la phase de vulnérabilité que constitue l'adolescence. Sur un terrain génétique et environnemental favorable, le rôle déterminant du cannabis a été établi.

Cette thèse a donc pour objectif d'exposer les effets du cannabis sur le cerveau d'un adolescent et son implication dans la survenue de la schizophrénie, dont le taux augmente chez ces jeunes consommateurs.

Dans un premier temps, les généralités sur le cannabis et la schizophrénie seront présentées. Puis le lien entre le cannabis et la schizophrénie sera exposé chez l'adolescent. Pour finir, les mesures de prévention de consommation chez les jeunes et le rôle du professionnel de santé seront développés.

Partie I : La schizophrénie

I.1.Définition

La schizophrénie est un trouble psychiatrique sévère et très invalidant appartenant à la catégorie diagnostique des psychoses délirantes chroniques [1]. C'est une pathologie mentale perturbant de façon globale la personnalité. Elle justifie une prise en charge intensive qui doit être la plus précoce possible pour éviter les hospitalisations et une meilleure observance du traitement.

C'est une maladie complexe qui repose sur la présence de différents facteurs à la fois génétiques et environnementaux.

La schizophrénie se caractérise par un ensemble de symptômes très variables : une modification de la pensée et des perceptions sensorielles, ainsi que des affects diminués et inappropriés et un syndrome dissociatif constant [2].

I.2.Épidémiologie [3,4]

La schizophrénie concerne environ 0,7% de la population mondiale, soit plus de 40 millions de personnes dont 600 000 en France. L'incidence annuelle se situe autour de 2 pour 10 000 cas. Elle est présente dans toutes les régions du monde mais il existe des variations ethniques ou raciales selon les pays et elle semble être plus présente chez les immigrants et leurs enfants selon l'origine géographique. Elle est plus fréquente en milieu urbain. La schizophrénie apparaît chez l'adulte jeune, entre 15 et 35 ans. Elle peut être diagnostiquée plus tôt, mais très rarement chez des enfants. Le pic d'âge de début du premier épisode psychotique se situe vers 30 ans chez les hommes et un peu plus tard chez les femmes (35 ans). Dans 35 % à 40 % des cas, elle se manifeste par des débuts aigus, avec des bouffées délirantes. Une hospitalisation est souvent nécessaire lors du premier épisode.

La maladie est plus précoce chez l'homme que chez la femme et elle peut être plus invalidante chez ces derniers. Cependant, sa fréquence reste quasiment identique entre les

deux sexes.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe la schizophrénie dans le groupe des dix maladies qui entraînent le plus d'invalidité. L'espérance de vie des patients schizophrènes est de 10 ans inférieure à celle de la population générale. Cela est dû au taux de suicide particulièrement élevé : 20% de la mortalité serait associée à des suicides mais aussi à des causes médicales masquées derrière la maladie, en particulier des risques cardio-vasculaires [5].

La schizophrénie représente en France 20% des hospitalisations psychiatriques à temps complet et 1% des dépenses de santé [1].

I.3.Étiologies

La schizophrénie est une pathologie complexe dont la cause n'a pas encore été clairement identifiée. D'après les études, elle serait à la fois due à des facteurs génétiques et environnementaux.

Il s'agirait d'une vulnérabilité génétique, avec une implication de plusieurs gènes. D'après les études épidémiologiques, deux types de prédisposition génétique pourraient être impliqués [4] :

- la présence de plusieurs variants génétiques augmenterait le risque de développer la maladie en rendant le sujet plus vulnérable aux facteurs de risque environnementaux. Les recherches actuelles ont déjà permis d'isoler certains de ces gènes mais l'hétérogénéité de cette psychose et le faible effet de ces variants rendent les recherches complexes et leur identification difficile.

- la présence de mutations ponctuelles rares exposerait à un risque important de développer la maladie. Ces mutations impliqueraient des gènes responsables de la plasticité neuronale et modifieraient donc la capacité de ces neurones à adapter leur activité en fonction de l'environnement (connexions, propriétés...) pour optimiser le fonctionnement cérébral.

Le lien de parenté est un facteur de risque : les sujets dont un parent proche souffre de schizophrénie ont une probabilité plus élevée de développer cette pathologie, même si ce n'est pas suffisant [6]. Au total, probablement près de 10 % de la population serait porteuse de facteurs de vulnérabilité à la schizophrénie. Mais la maladie touche moins de 1 % des

individus. Ainsi, même en présence de variants génétiques à effet majeur, dont le rôle sur la survenue de la schizophrénie a été démontré, la génétique n'explique pas à elle seule la survenue de la maladie : elle dépend également de l'environnement.

Les facteurs environnementaux sont nombreux et encore assez peu connus. Les principaux facteurs retrouvés seraient ceux influençant le développement cérébral.

Chez le fœtus, au cours du développement fœtal, les facteurs de risque retrouvés sont une incompatibilité rhésus entre la mère et le bébé, des complications liées à la grippe contractée notamment entre le cinquième et septième mois de grossesse ou une carence alimentaire [7]. L'hypoxie, le diabète maternel, la malnutrition ou l'âge paternel avancé sont également des facteurs de risque dans la survenue de la schizophrénie[3].

Plus tard, l'adolescence est une autre période de risque avec la survenue de situations sociales nouvelles et stressantes (examens, relations amoureuses et ruptures, émancipation familiale...) qui saturent les capacités de réponse psychologique de la personne et aggravent sa vulnérabilité à la schizophrénie.

La saison de naissance a été liée à l'incidence de la schizophrénie. Elle semble plus élevée à la fin de l'hiver et le début du printemps dans certaines régions [3].

L'incidence est aussi plus élevée chez les personnes vivant en milieu urbain et chez les enfants issus de l'immigration.

Pour finir, la consommation voire l'abus de substances psychogènes addictives comme le cannabis est liée au déclenchement de la schizophrénie. Le cannabis peut contribuer à potentialiser ou à démasquer une psychose chronique latente chez un sujet vulnérable, qui s'exprimera cliniquement.

I.4. Physiopathologie

Actuellement, il n'existe pas de test diagnostique pour la maladie, qu'il soit radiologique, psychométrique (ensemble des techniques de mesure pratiquées en psychologie) ou de laboratoire. Aucune lésion neurologique précise n'a été identifiée, il s'agirait d'une dysrégulation de la neurotransmission cérébrale causée par l'association des facteurs

déclenchants de la maladie.

On retrouve un dysfonctionnement principalement au niveau de la transmission dopaminergique et sérotoninergique mais également glutamatergique ou gabaergique.

I.4.1. Les voies dopaminergiques [2]

Elles sont au nombre de quatre et jouent un rôle dans de nombreuses fonctions.

- la voie mésolimbique : elle rejoint le système limbique à partir du mésencéphale. Elle est impliquée dans la régulation des émotions et du comportement.

- la voie mésocorticale : elle part du même endroit mais rejoint le cortex préfrontal. Elle joue un rôle dans les décisions, l'adaptation, les idées et les comparaisons.

- la voie nigro-striée : elle chemine du locus niger jusqu'au striatum avec des noyaux intervenant dans la régulation de la motricité.

- la voie tubéro-infundibulaire : elle descend de l'hypothalamus à l'hypophyse et possède une activité inhibitrice sur la libération des hormones hypophysaires.

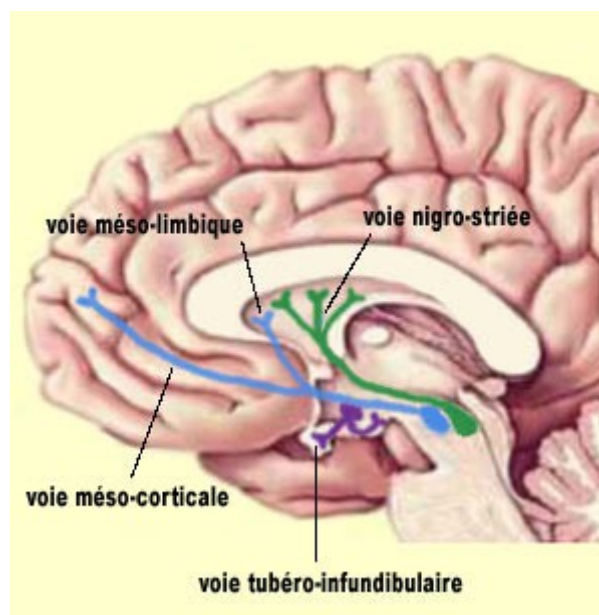


Figure 1 : Les voies dopaminergiques [8]

I.4.2.Hypothèse dopaminergique

Au niveau de la transmission dopaminergique, la symptomatologie de la schizophrénie semble résulter d'une hyperactivité de la dopamine. Les manifestations peuvent s'expliquer par une stimulation excessive des récepteurs ou d'un fonctionnement excessif des voies dopaminergiques dans certaines zones du cerveau, préférentiellement sur les voies mésolimbiques. Il y aurait aussi un hypofonctionnement au niveau des voies mésocorticales.

La sérotonine module la transmission dopaminergique de façon variable selon les circuits neuronaux et est retrouvée à un taux plus élevé chez les patients schizophrènes que dans la population générale [2].

Ces différents systèmes de neurotransmission interagissent entre eux et c'est une perturbation dans l'équilibre de leur fonctionnement qui serait à l'origine des symptômes de la maladie [6].

Selon l'INSERM, des anomalies anatomiques au niveau du cerveau désorganiseraient la connexion et la communication entre les différentes régions du cerveau, responsables des troubles cognitifs et des symptômes cliniques de la schizophrénie.

Des études suggèrent une anomalie au niveau de l'intégrité du tissu de la substance blanche, avec une dysfonction au niveau des oligodendrocytes ou une perte de myéline, [9] ou encore des anomalies au niveau de la substance grise (corps cellulaires des neurones et glies). Le système endocannabinoïde est également impliqué dans la maladie[10].

I.5.Symptomatologie [3]

La schizophrénie se définit par des anomalies dans au moins un des cinq domaines suivants : idées délirantes et hallucinations qui constituent les symptômes positifs, pensées désorganisées (ou discours), comportement moteur grossièrement désorganisé ou anormal incluant la catatonie et les symptômes négatifs.

Un syndrome dissociatif est toujours constant ainsi que des troubles cognitifs qui sont exprimés à des degrés variables au cours de l'évolution de la maladie.

Le syndrome dissociatif permet de distinguer la schizophrénie des autres types de psychoses. Il se traduit par la rupture des processus du psychisme de l'individu. On observe une discordance entre les pensées, les affects et les comportements qui ne sont plus harmonisés entre eux.

Les symptômes positifs ou productifs correspondent aux hallucinations et aux formes de délire.

Les hallucinations sont des expériences de type perceptif, qui surviennent sans stimulus externe. Elles sont perçues clairement et avec force par le sujet et ne sont pas sous le contrôle de la volonté. Elles peuvent concerner tous les sens mais les hallucinations auditives sont les plus fréquentes dans la schizophrénie. Elles peuvent être également visuelles, olfactives, gustatives, tactiles ou cenesthésiques (corporelles). Elles sont perçues comme des voix familières ou étrangères et sont distinctes des pensées du sujet. Elles doivent survenir dans le contexte d'une conscience claire, c'est à dire en dehors de l'endormissement ou du réveil. Les sujets perçoivent des choses qui n'existent pas dans la réalité et qui constituent une source d'angoisse et de souffrance pour eux.

Les idées délirantes sont des croyances figées qui ne changent pas face à des évidences qui les contredisent. Leur contenu peut comprendre diverses thèmes :

- thème de persécution
- thème de référence (croyance que des gestes ou des commentaires sont destinés à la personne)
- thème somatique (le thème est centré sur des préoccupations concernant la santé ou le fonctionnement des organes)
- thème religieux
- thème mégalomane ou érotomane (le patient est persuadé qu'une autre personne l'aime)
- thème de nihilisme (conviction qu'une catastrophe majeure va survenir).

Les thèmes de persécution et de référence sont les plus fréquents.

Les idées délirantes sont souvent invraisemblables et incompréhensibles pour des personnes d'une même culture. Elles expriment généralement une perte de contrôle sur l'esprit ou le corps, parfois avec la croyance que des pensées étrangères ont été implantées dans

l'esprit du malade et que ses actes sont manipulés par une force extérieure. C'est une modification profonde de l'esprit créant des croyances absolues et fausses.

La pensée désorganisée est déduite du discours de l'individu. Le malade va passer d'un sujet à l'autre, sa réponse sera plus ou moins liée à la question voire sans aucun rapport, jusqu'à une incompréhension du discours. Le symptôme doit être suffisamment important pour altérer l'efficacité de la communication. Une pensée ou un discours moins sévèrement désorganisés peuvent se rencontrer au cours des périodes prodromiques et résiduelles de la schizophrénie.

Le comportement moteur anormal ou grossièrement désorganisé (incluant la catatonie) peut se manifester de diverses manières, de la niaiserie puérile à une agitation imprévisible. Le comportement catatonique correspond à une réactivité très diminuée à l'environnement. Cela va de la résistance aux instructions, au maintien d'une posture rigide, inappropriée et à l'absence totale de réponse verbale ou motrice à une stimulation de l'environnement. D'autres observations montrent des mouvements stéréotypés, la fixité du regard, des grimacements, un mutisme ou l'écholalie (tendance à répéter tout ou partie de phrase). La catatonie a été historiquement associée à la schizophrénie mais est retrouvée dans d'autres troubles.

Les symptômes négatifs ou déficitaires correspondent à une pauvreté et à une réduction de l'ensemble des activités : diminution de l'expression émotionnelle (au niveau du visage, du contact visuel, des mouvements des mains et de la tête, de l'intonation du discours) et aboulie (diminution de la motivation pour des activités). Les autres symptômes sont l'apathie (état d'indifférence), l'anhédonie (diminution des capacités à éprouver du plaisir), l'alogie (diminution de la production du discours), le retrait social, les troubles de l'affectivité, jusqu'à la dépression, fréquente chez les schizophrènes ainsi que les idées suicidaires.

Ils comptent pour une grande part dans la morbidité associée à la schizophrénie. On distingue aussi les signes négatifs secondaires, liés aux antipsychotiques ou à l'institution psychiatrique causant respectivement une akinésie ou un manque de stimulation.

Les troubles cognitifs sont très fréquents chez le schizophrène. Ils se traduisent par une désorganisation de la pensée et du comportement, une discordance dans la communication, des troubles mnésiques, une difficulté à traiter et à analyser les informations et des anomalies attentionnelles et perceptives. Les patients peuvent présenter des affects inappropriés, l'anxiété et la phobie sont courants.

Ces troubles expliquent la difficulté des patients à comprendre et à suivre un traitement médicamenteux et encore plus à le changer quand ils y sont habitués.

Hostilité et agression peuvent être présentes mais elles restent rares et sont plus fréquentes chez les hommes jeunes, les personnes avec des antécédents de violence ou d'impulsivité, de non adhésion au traitement et d'abus de substances.

La schizophrénie dure au moins 6 mois et comprend au moins un mois où sont présents les symptômes positifs.

I.6.Critères diagnostiques [3]

Selon le DSM-V (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux), les critères diagnostiques de la schizophrénie se définissent en 6 critères (A à F) :

A. Deux (ou plus) parmi les symptômes suivants, chacun devra être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). Au moins l'un des symptômes 1, 2, ou 3 doit être présent :

- 1- idées délirantes
- 2- hallucinations
- 3- discours désorganisé
- 4- comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
- 5- symptômes négatifs

B. Durant une proportion significative de temps depuis le début du trouble, le niveau de fonctionnement dans un domaine majeur tel que le travail, les relations interpersonnelles ou l'hygiène personnelle est passé d'une façon marquée en dessous du niveau atteint avant le début du trouble (ou, quand le trouble apparaît pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau prévisible de fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel n'a pas été atteint).

C. Des signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois. Pendant cette période de 6 mois les symptômes répondant au critère A (symptômes de la phase active) doivent avoir été présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace) ; dans le même laps de temps des symptômes prodromiques ou résiduels peuvent également se rencontrer. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes du trouble peuvent ne se manifester que par des symptômes négatifs, ou par deux ou plus des symptômes du critère A présents sous une forme atténuée.

D. Un trouble schizoaffectif, ou dépressif, ou bipolaire ont été exclus parce que 1) soit il n'y a pas eu d'épisode maniaque ou dépressif caractérisé concurremment avec la phase active des symptômes, 2) soit, si des épisodes de trouble de l'humeur ont été présents dans la phase active des symptômes, ils étaient présents seulement pendant une courte période de temps sur la durée totale des phases actives et résiduelles de la maladie.

E. Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre pathologie médicale.

F. S'il existe des antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou de trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic surajouté de schizophrénie est posé seulement si des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de schizophrénie nécessaires au diagnostic, sont aussi présents pendant au moins un mois.

Les symptômes caractéristiques de la schizophrénie correspondent à un ensemble d'anomalies cognitives, comportementales et émotionnelles, et aucun symptôme n'est pathognomonique du trouble. Le diagnostic implique la reconnaissance de nombreux signes et symptômes associés à une altération du fonctionnement professionnel ou social. Les personnes souffrant du trouble sont considérablement différentes au regard de la plupart des caractéristiques car la schizophrénie est un syndrome cliniquement hétérogène.

Au moins deux symptômes du critère A doivent être présents pendant au moins un mois ou plus. Au moins un de ces symptômes doit être la présence d'idées délirantes, d'hallucinations, ou d'une désorganisation du discours. Peuvent aussi être présents les critères A4 et A5.

La schizophrénie comprend des déficits dans un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement (B). Si le trouble commence pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau

attendu de fonctionnement n'est pas atteint. Comparer la personne à un membre de la fratrie peut être utile. Il existe aussi des preuves solides d'une relation étroite entre le déficit cognitif et le déficit fonctionnel chez les personnes souffrant de schizophrénie.

Certains signes doivent persister pendant au moins 6 mois (critères C). Des symptômes prodromiques précèdent souvent la phase active, caractérisés par des formes légères ou subsyndromiques d'hallucinations ou d'idées délirantes. Les personnes peuvent exprimer une variété de croyances étranges ou inhabituelles qui n'atteignent pas des proportions délirantes. Elles peuvent avoir des expériences perceptuelles inhabituelles, leur discours peut être globalement incompréhensible et vague, et leur comportement peut être anormal sans être grossièrement désorganisé.

Les symptômes négatifs sont habituels dans les phases prodromiques et résiduelles, et peuvent être sévères. Les personnes qui ont été actives socialement peuvent se replier par rapport à leurs activités antérieures. De tels comportements sont souvent les premiers signes du trouble.

Des symptômes affectifs et des épisodes de dysthymies sont courants dans la schizophrénie, et peuvent être présents en même temps que les symptômes de la phase aiguë. Cependant, pour se différencier d'un épisode de trouble de l'humeur avec manifestations psychotiques, un diagnostic de schizophrénie exige la présence d'idées délirantes et d'hallucinations en l'absence d'un épisode de trouble de l'humeur.

En plus de ces critères, l'évaluation des domaines de la cognition, de la dépression et des symptômes maniaques est indispensable pour faire des distinctions d'importance critique entre les diverses formes cliniques qui font partie du spectre de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques.

I.7.Particularités de la schizophrénie chez l'adolescent

Le diagnostic de schizophrénie est plus rarement posé chez un adolescent surtout avant 17 ans. Pourtant, il existe et semble même en augmentation. En effet, la relation entre la consommation de cannabis et la diminution de l'âge de début de maladie est de plus en plus fréquemment évoquée.

Mais la schizophrénie chez l'adolescent n'est pas toujours liée à la consommation de drogues et existe depuis longtemps. Les premières observations datent du début du XXème siècle,

même si l'on peut penser que cela a toujours existé, mais les connaissances n'étaient pas encore suffisantes sur la maladie [11].

Il est encore plus difficile d'établir le diagnostic chez un adolescent plutôt que chez un jeune adulte, alors que les caractéristiques essentielles de la schizophrénie sont les mêmes. Les symptômes sont souvent difficiles à différencier des troubles du comportement liés à l'adolescence et souvent moins élaborés que chez l'adulte.

Des particularités communes sont néanmoins retrouvées, comme les hallucinations, les délires et les symptômes négatifs, qui sont généralement plus graves ou récurrents. Cependant, la déclaration de la maladie aussi tôt est souvent associée à un mauvais pronostic.

Les anomalies de développement social, du discours, des troubles de l'attention et du retard de développement psychomoteur sont encore plus marquées et invalidantes puisqu'elles apparaissent à une période de la vie où le cerveau est particulièrement sensible et en remodelage. L'âge de déclaration de la maladie est d'une importance pronostique et clinique forte [12].

Dans la plupart des cas, la schizophrénie va toucher des individus avec des problèmes familiaux, éducationnels ou ayant subi des traumatismes durant l'enfance. Ils vivent le plus souvent en ville, dans un milieu stressant et le risque est encore augmenté s'ils sont migrants et qu'ils ne parviennent pas à s'adapter socialement et scolairement. C'est souvent dans ce contexte d'isolement que le recours à la drogue est marqué. L'historique familial joue souvent un grand rôle avec l'implication de la génétique et des antécédents de psychoses ou de problèmes psychologiques familiaux. Le sexe masculin est le plus touché par cette pathologie [13].

Le début de la maladie peut se déclarer de deux façons : soit par un début insidieux et progressif généralement irréversible, soit par un début aigu et brutal d'évolution plus ou moins favorable [14].

Dans les débuts aigus et brutaux, on retrouve très souvent des facteurs de risque déclencheurs comme le stress psychologique et social et la consommation de cannabis régulière et précoce. Il est d'ailleurs difficile de différencier une psychose-cannabis induite d'une vraie schizophrénie. Mais certaines différences persistent : la psychose induite par la drogue suit une consommation abusive de cannabis, elle est courte (quelques heures à quelques jours) et les patients retournent à l'état normal sans séquelles après l'élimination de la drogue par l'organisme [15].

Dans une schizophrénie, l'état confusionnel est long, avec des rechutes et des troubles comportementaux qui sont supérieurs à une durée de 6 mois. Le traitement antipsychotique a un effet bénéfique sur les symptômes et doit être suivi plusieurs années après la première crise. Même s'il y a un bon rétablissement après la première crise, après une prise en charge adaptée et une réinsertion sociale, le jeune peut difficilement éviter les rechutes seul, qui surviennent un à deux ans plus tard environ. Le contact avec les équipes psychiatriques doit être maintenu et l'information ainsi que l'éducation du patient et de sa famille sont très importants.

Très souvent, le jeune enchaîne les hospitalisations et les séjours en centres psychiatriques ou d'addictologie après un arrêt du traitement voire une reprise de la drogue. La maladie est souvent plus difficile à traiter que chez l'adulte car souvent plus résistante aux traitements antipsychotiques et plus complexe car les symptômes peuvent être plus graves et invalidants du fait d'un développement neuronal encore inachevé.

Il est donc primordial de prendre en charge le plus rapidement possible un adolescent qui déclare une schizophrénie ou de la détecter le plus précocement possible si les signes prodromiques sont les seuls présents. L'évolution à long terme dépendra en grande partie du traitement et de la prise en charge psychosociale, de l'éducation et de l'information du patient ainsi que de son observance, qui lui permettra de reprendre dans la mesure du possible une vie normale.

I.8.Évolution [3,4]

Poser un diagnostic de schizophrénie est très compliqué et demande souvent du temps avant de pouvoir être établi. Les facteurs prédictifs de la maladie et de son évolution sont largement méconnus ; le cours de la maladie et l'évolution ne peuvent donc pas être prédits de façon fiable. Les symptômes peuvent être difficiles à déceler, parfois jusqu'à un stade avancé de la maladie et quand ils sont présents au départ dans 70% des cas, ils restent peu spécifiques, ce sont les symptômes prodromiques.

Le début est progressif, il peut y avoir tout d'abord un retrait et un isolement qui vont s'aggraver au fil de l'évolution de la pathologie, une perte d'intérêts, un abandon des activités dans le travail ou dans le sport, une réduction des performances scolaires et de la capacité à planifier des actes, des modifications du comportement (anxiété, irritabilité, obsessions, compulsions...). La moitié des sujets se plaint d'épisodes dépressifs. Cette phase peut durer plusieurs mois voire plusieurs années.

En pratique, ces symptômes ne sont souvent repérés que de façon rétrospective.

Les altérations cognitives sont présentes durant le développement de la maladie, elles précèdent l'émergence de la psychose et prennent la forme de déficits cognitifs stable à l'âge adulte. Ils peuvent persister quand les autres symptômes sont en rémission et contribuent au handicap de la maladie.

Vient ensuite la phase d'état avec le premier épisode processuel, nécessitant souvent une hospitalisation et une prise en charge médicale.

Dans 30 % des cas, la schizophrénie est inaugurée directement par cet épisode brutal et aigu, sans prodromes. Il est caractérisé par des symptômes positifs avec agitation et anxiété ponctué d'hallucinations et de délires. Cet épisode est suivi par une phase de rémission, plus ou moins complète. Au fur et à mesure, les crises vont se succéder, les symptômes résiduels vont s'accumuler et mener à la psychose chronique si un traitement n'est pas instauré.

Cependant, chez les sujets à début brutal, l'épisode psychotique ne sera pas récurrent dans 25 à 30 % des cas et évoluera vers une résolution totale. Mais dans 25 à 50% des cas, il évoluera vers une résolution partielle avec d'autres épisodes sans pour autant évoluer vers une psychose chronique.

L'évolution au long terme de la schizophrénie varie selon les patients. Le plus souvent, elle évolue par succession de rechutes avec phases productives, altérant plus ou moins l'intellect du sujet, suivies de rémissions.

Au cours de ces rémissions, les signes cliniques sont réduits. Elles constituent le moment idéal pour instaurer un traitement médicamenteux et obtenir l'adhésion du patient pour permettre l'observance. Le risque de rechute est surtout présent au cours des premières années de la maladie, à cause de facteurs stressants ou psychologiques dans la vie du patient, de sa

vulnérabilité ou après un arrêt du traitement antipsychotique.

Ces décompensations sont à éviter car elles altèrent la qualité de vie du patient. De plus, les symptômes psychotiques tendent à diminuer au cours de la vie du malade, peut être du fait d'une diminution physiologique normale avec l'âge de l'activité dopaminergique.

Dans d'autres cas, la maladie peut évoluer vers une forme résistante, qui empêche de réduire les signes cliniques de façon suffisante et bloque fortement leur réinsertion sociale.

Il existe des facteurs de bon pronostic : sexe féminin, situation sociale et familiale stable, conscience de la maladie ainsi qu'une participation active au traitement ; et des facteurs de moins bon pronostic : sexe masculin, isolement social ou familial, antécédents familiaux, progression rapide des symptômes négatifs.

Il est aujourd'hui admis que le pronostic est surtout basé sur la prise en charge psychologique et sociale du patient. Son accès aux soins et surtout son adhésion au traitement sont primordiaux. Le recours aux antipsychotiques de nouvelle génération doit être privilégié et une écoute psychiatrique de qualité mise en place pour permettre de réduire les hospitalisations et donc améliorer la qualité de vie du patient à long terme. Les prises en charge actuelles permettent en effet à environ un tiers des patients d'être en rémission durable et de retrouver des activités sociales et affectives voire professionnelles [6]. Pour les deux tiers restants, les symptômes résiduels ou les rechutes mènent souvent à des hospitalisations successives et pour certains à une désagrégation totale de la personnalité. Ces patients sont surtout touchés par les symptômes négatifs menant à des états dépressifs et les tentatives de suicide sont fréquentes, nécessitant une prise en charge particulière.

En effet, 5 à 6 % des schizophrènes meurent par suicide, 20% tentent de se suicider en une ou plusieurs occasions, et un plus grand nombre encore a des idées suicidaires très significatives. Le comportement suicidaire intervient parfois en réponse à des ordres hallucinatoires. Le risque suicidaire reste élevé durant toute la vie du sujet, à la fois chez les hommes et les femmes. Il est particulièrement élevé chez les hommes jeunes, surtout s'ils consomment de la drogue. Les autres facteurs de risque sont les symptômes dépressifs, le chômage, et la période de temps qui suit un épisode psychotique ou la sortie de l'hôpital.

C'est pourquoi il est important de détecter la maladie au plus tôt pour permettre une prise en charge la plus précoce possible.

I.9.Prise en charge

La prise en charge de la maladie n'est pas aisée, elle repose sur plusieurs domaines et est propre à chaque patient et à la diversité de ses symptômes. Du fait d'une physiopathologie encore mal élucidée, les traitements médicamenteux sont essentiellement symptomatiques. Une aide psychosociale est également indispensable.

I.9.1.Le traitement médicamenteux [16–18]

L'arrivée des antipsychotiques dans les années cinquante a permis de révolutionner la prise en charge du patient schizophrène. La première génération nommée antipsychotiques typiques ou neuroleptiques a permis en premier lieu de réduire les symptômes positifs et les taux de rechute mais ont occasionné de nombreux effets indésirables à cause de leur manque de spécificité. Ils agissent en bloquant les récepteurs dopaminergiques D2 au niveau de la voie mésolimbique, qui est impliquée dans la régulation des émotions et du comportement, ce qui permet une diminution du fonctionnement de cette voie et donc une diminution des effets productifs avec un effet sédatif.

Cependant ils bloquent également les récepteurs D2 au niveau de la voie mésocorticale, nigrostriée et tubéro-infundibulaire, mais aussi des récepteurs du système noradrénergique, histaminergique et cholinergique, responsables des nombreux effets indésirables.

Plus récemment de nouveaux antipsychotiques sont apparus. Ils sont dits atypiques car ils agissent à la fois sur la transmission de la dopamine mais aussi sur celle de la sérotonine.

En effet, il existe une balance entre les deux neurotransmetteurs qui interagissent entre eux. Les antipsychotiques atypiques agissent en bloquant les récepteurs D2 et/ou D4 mésolimbiques ce qui permet un effet anti-productif. Ils bloquent aussi les Rc 5HT2 à la sérotonine des neurones dopaminergiques, menant à une augmentation de la libération de dopamine et donc à une réduction de l'hypodopaminergie préfrontale, permettant un effet anti-déficitaire. Ils exercent leur action à la fois sur les symptômes positifs et négatifs.

Du fait de la libération de dopamine dans le striatum et l'hypothalamus, les effets indésirables extra-pyramidaux et endocriniens sont largement diminués. Les antipsychotiques de seconde génération sont devenus le traitement de première intention dans la schizophrénie.

Au-delà de la distinction entre antipsychotiques classiques et atypiques, ils peuvent être classés selon leurs effets. Ils peuvent avoir :

- une action sédatrice qui soulage l'angoisse et l'agitation
- une action dite anti-productive qui traite les délires et les hallucinations
- une action anti-déficitaire qui lutte contre l'apathie et la démotivation.

Certains neuroleptiques produisent essentiellement l'un de ces effets, mais ces trois types d'action peuvent se retrouver pour une même substance selon la dose utilisée : désinhibition à faible dose, antiproduction à dose moyenne, sédation à forte dose.

Malgré les effets indésirables des antipsychotiques, il est nécessaire pour un patient de bien suivre son traitement. Si le médicament est prescrit à la bonne posologie et est bien toléré, il permet d'avoir une pensée plus cohérente, mieux organisée et donc une réinsertion sociale. L'effet sédatif doit être modéré. Il est utile pour calmer les agitations et les délires mais ne doit pas sédaté le patient. Enfin, ils ne présentent pas de risque de dépendance et peuvent donc être utilisés au long cours. Néanmoins, la difficulté reste de faire adhérer le patient au traitement. Certains sont dans le déni, d'autres arrêtent parce qu'ils se sentent mieux ou au contraire à cause des effets secondaires (principalement la prise de poids) et cet arrêt brutal cause une rechute plus importante de la maladie [4].

L'observance est capitale pour le contrôle de la maladie.

D'autres médicaments peuvent être prescrits, comme des antidépresseurs en phase chronique de la maladie s'il existe des signes de dépression ou encore des anticholinergiques pour pallier aux effets indésirables extrapyramidaux des antipsychotiques de première génération (mouvements involontaires). Les anxiolytiques et hypnotiques ne doivent être prescrits qu'à court terme au cours d'épisodes d'angoisses ou de troubles du sommeil non résolus par la prise des antipsychotiques seuls.

I.9.2.L'accompagnement psychosocial [4]

L'accompagnement psychosocial est essentiel dans le traitement de la schizophrénie : il doit être complémentaire au traitement médicamenteux pour un bon contrôle de la maladie.

Les interventions psychosociales sont basées sur un suivi psychologique et sur un travail de réhabilitation pour le patient ainsi que sur l'information et l'éducation de l'entourage.

La psychothérapie doit être régulière et permet au patient un soutien et un suivi dans sa vie de tous les jours. A cela peut s'ajouter la réhabilitation cognitive qui est une technique d'aide à la formation et l'éducation des composantes cognitives altérées par la maladie dans le domaine social ou professionnel (exécution de tâches ou de petits travaux, amélioration de l'attention, de la mémoire...).

Le but est de trouver des solutions pour contourner ces troubles à travers des jeux, des exercices ou un apprentissage de la maladie pour que le patient retrouve le plus d'autonomie possible. Cette approche anglo-saxonne se développe beaucoup en France. Elle se pratique le plus souvent sous forme d'entretiens individuels entre le patient et un professionnel de santé formé à cette thérapie (psychologue, infirmier...), au rythme de deux à trois séances par semaine pendant environ 3 à 6 mois.

Il existe également des thérapies cognitivo-comportementales (TCC) qui abordent les ressentis émotionnels des patients, leur vie sociale mais aussi une éducation sur la maladie et les conduites à risque comme la prise de substances psychogènes.

Pour les familles et l'entourage proche, une psychoéducation familiale peut être mise en place. Elle permet aux proches d'apprendre à se comporter avec le malade et à détecter les signes d'une rechute, afin d'éviter la survenue d'un épisode aigu.

La famille peut aider le patient à suivre son traitement et observer son comportement quotidien, ce qui aide les soignants à élaborer la prise en charge du malade. Elle reste cependant difficile à mettre en place.

Pour finir, il existe des groupes d'entraide pour les patients schizophrènes et leurs familles. Le plus connu est l'Union Nationale des Amis et Familles de Malades mentaux (UNAFAM) qui est présent sur tout le territoire français (dont Poitiers) [19]. Les autres groupes sont présents en île de France mais coordonnent et soutiennent de nombreuses associations régionales : la Fédération nationale des associations d'usagers en psychiatrie (FNAPSY), ou des groupes

dédiés à la schizophrénie avec "Schizo?...Oui!" [20] ou "Schiz'ose dire" [21].

« La prise en charge des schizophrènes représente 80 % des crédits alloués à la psychiatrie clinique en France, pour une population vivant à 98 % hors de l'hôpital. En effet, si l'hospitalisation, le plus souvent brutale car réalisée sur intervention de la police ou des pompiers, est toujours un recours d'urgence, à un moment où le patient peut devenir dangereux pour lui-même ou pour autrui, le reste du temps, le soutien et l'accompagnement médicaux au long cours, dans le cadre d'une prise en charge de secteur continue, sont indispensables pour assurer et maintenir une bonne insertion psychosociale permettant notamment de prévenir le suicide », dit le Dr Nicolas Dantchev du service de psychiatrie de l'Hôtel-Dieu [22].

I.9.3. Autres traitements [4,6]

Pour les patients résistants aux traitements médicamenteux, il existe d'autres méthodes utilisées en dernière intention.

La stimulation magnétique transcranienne peut être utilisée seule ou en association aux antipsychotiques. Elle consiste à appliquer un champ magnétique sur une zone du cerveau quelques secondes. Plusieurs séances sur une courte période pourraient réduire la survenue d'hallucinations et atténuer les symptômes négatifs pendant plusieurs mois. Mais cette méthode doit encore être optimisée.

En dernier recours, dans certains cas sévères ou multirésistants les électrochocs ou électroconvulsivothérapie (ECT) peuvent être utilisés seuls ou pour potentialiser les antipsychotiques. C'est le cas chez des patients avec des formes catatoniques, désorganisés ou avec des troubles de l'humeur importants.

Partie II : Le cannabis

II.1.Historique [23,24]

Le cannabis est une plante originaire de l'Himalaya dont l'espèce la plus connue est *Cannabis sativa*.

C'est une plante utilisée depuis des millénaires par de nombreuses civilisations, à la fois comme source de fibres (chanvre) et en médecine et thérapeutique.

Elle est retrouvée pour la première fois en Chine, d'abord cultivée pour ses fibres. C'est plus tard que ses vertus médicinales sont découvertes. Le cannabis est alors utilisé comme sédatif et anesthésique. Les premières descriptions des effets psychotropes se situent vers 1400 avant JC en Inde. De l'Inde, son utilisation se répand au Moyen Orient, en Égypte puis plus tard en Europe.

Au fil des siècles, le cannabis est oublié en Europe où il réapparaît vers le XVIème siècle. Il est introduit en Amérique avec les différentes conquêtes coloniales. Au XIXème siècle, en France, il a connu un essor dans certains cercles parisiens où il était parfois mélangé à de l'alcool et d'autres substances hallucinogènes, pour ressentir l'ivresse de ses effets.

Son utilisation est de plus en plus répandue dans le monde et commence à mettre en avant les dangers liés à son utilisation particulièrement au début du XXème siècle. La culture de plants finit par être interdite aux États-Unis puis en France dans les années quarante. En 1954, le cannabis est retiré de la Pharmacopée et est inscrit sur la liste des stupéfiants.

Ce n'est qu'en 1964 que la substance active du cannabis, le 9-tétrahydrocannabinol (9-THC ou THC) est découverte, principal alcaloïde responsable des effets psychotropes. C'est d'ailleurs durant ces années soixante que le cannabis connaît un nouvel essor comme un symbole de lutte contre les valeurs de la société et un vecteur de liberté dans la vague du mouvement hippie aux États-Unis puis dans les années soixante dix en France.

De nos jours, le cannabis est la drogue illicite la plus consommée dans le monde et est devenu un problème de santé publique.

II.2.Botanique [23,25]

Cannabis sativa est un végétal herbacé facilement reconnaissable à son aspect. Ses feuilles sont très caractéristiques : découpées en trois à sept segments inégaux, elliptiques et à bords dentelés. La plante est dioïque, les pieds mâles et femelles sont séparés et d'aspect légèrement différent.

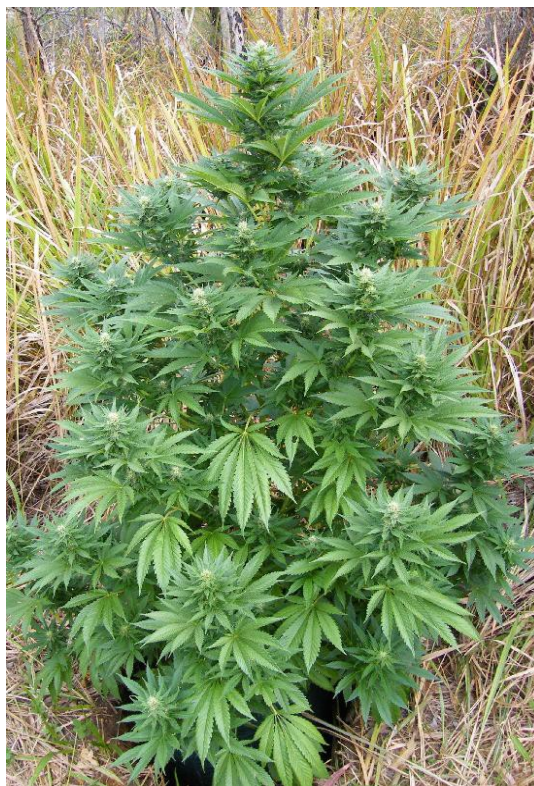


Figure 2 : Plant de cannabis [26]

Il en existe plusieurs formes selon la morphologie ou la composition chimique qualitative et quantitative. Certaines sont cultivées pour le chanvre et d'autres pour la résine contenant les substances actives de la famille des cannabinoïdes utilisées pour la drogue, dont le THC à l'origine des effets du cannabis sur le cerveau.

Les plants varient selon la teneur en THC et peuvent être cultivés en intérieur ou en extérieur. Ils sont d'ailleurs fréquemment cultivés en intérieur dans les pays occidentaux, pour échapper aux autorités. Le THC se concentre essentiellement dans les parties florales de la plante femelle. Les feuilles et les pieds mâles contiennent moins de THC, tandis que les tiges et les graines n'en contiennent quasiment pas.

Le cannabis peut être récolté sous plusieurs formes :

- l'herbe : les feuilles et sommités fleuries sont récoltées puis séchées et présentées sous forme d'un produit contenant des brindilles et parfois des graines. L'herbe est fumée pure ou en mélange à du tabac, roulée sous forme de cigarette artisanale.

- le haschisch ou résine de cannabis : c'est un solide compressé composé des parties résineuses de la plante. Le haschisch est traditionnellement fumé mélangé à du tabac. Son usage est le plus répandu et contient le plus fort taux en THC. Il est d'ailleurs à la base des préparations psychoactives destinées à être fumées ou ingérées, voire inhalées.

- l'huile : c'est une solution d'extrait de cannabis ou de haschisch, obtenue après extraction par un solvant alcoolique. Elle est aussi très concentrée en THC et est destinée à être inhalée en mélange à du tabac dans des joints.

La drogue peut alors être coupée ou non avec différents solvants plus ou moins toxiques (cirage, paraffine, huile de vidange ou caoutchouc).

Le cannabis est en général fumé en utilisant plusieurs méthodes : pipes, pipes à eau, cigarettes (joints ou pétards), ou plus récemment, dans les feuilles de papier provenant des cigares évidés (blunts). Le cannabis est parfois ingéré oralement, en mélange avec des aliments. Des appareils ont été développés dans lesquels le cannabis est vaporisé. La vaporisation implique l'échauffement du matériel et de la plante pour libérer les composés cannabinoïdes psychoactifs et les inhaler. Fumer (et vaporiser) est généralement associé à la survenue rapide des effets recherchés et des expériences intenses.

II.3.Épidémiologie

Le cannabis est la drogue illicite la plus consommée dans le monde et particulièrement en France. C'est d'ailleurs l'un des pays les plus consommateurs en Europe. Après un pic en 2003, la consommation du cannabis est à nouveau en nette augmentation depuis 2011, surtout auprès des jeunes.

En 2014, on compte 4,6 millions de personnes entre 18 et 64 ans ayant consommé du cannabis dans l'année, soit 4 adultes sur 10, dont 1,4 millions d'utilisateurs réguliers (au moins dix fois dans les 30 jours) et 700 000 usagers quotidiens (au moins une fois par jour) [27].

Concernant les jeunes, ces chiffres sont à la hausse. A 17 ans, 48% d'entre eux déclarent avoir déjà consommé du cannabis, 38% en ont consommé dans l'année et 9% sont des utilisateurs réguliers. L'âge moyen d'expérimentation est de 15,3 ans.

C'est également chez les jeunes que l'on retrouve les plus gros pourcentages d'usage problématique ou de dépendance : ils représentent 8% des 17 ans contre 2% des 18-64 ans.

Toutes classes d'âges confondues, les hommes sont des plus gros consommateurs que les femmes, mais la plus nette augmentation d'utilisateurs ces dernières années se trouve chez les femmes [27].

L'enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation à la Défense (ESCAPAD) permet de mesurer et de comparer les consommations de substances psychoactives (alcool, tabac et cannabis) chez les adolescents. Mise en place à partir de l'année 2000 par l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), l'enquête ESCAPAD a considérablement enrichi le dispositif d'observation des jeunes en matière de consommation de substances psychoactives. En se centrant sur la fin de l'adolescence, elle permet d'éclairer depuis quinze ans une période cruciale, et d'appréhender l'évolution des comportements d'usages et des conduites addictives chez les adolescents. Du 17 au 21 mars 2014 s'est déroulé la huitième enquête ESCAPAD au cours de laquelle 26 351 adolescents de nationalité française ont été interrogés sur leur santé et leur consommation de substances psychoactives [28].

En plus de ça, l'enquête Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) donne les chiffres de consommation de cannabis des jeunes durant les années collège. L'enquête HBSC est internationale et réalisée tous les 4 ans depuis 1982, sous l'égide de l'OMS. Actuellement, 43 pays ou régions, essentiellement européens, dont la France depuis 1994, y participent et collectent des données auprès d'élèves âgés de 11, 13 et 15 ans avec une méthodologie standardisée sur leur santé, leur vécu scolaire et leurs comportements favorables ou préjudiciables à la santé, dont les expérimentations et les consommations de produits psychoactifs. Depuis 2010, l'échantillon français est représentatif de l'ensemble des collégiens de France métropolitaine. D'avril à juin 2014, 10 434 élèves scolarisés en France métropolitaine, du CM2 à la première année de lycée, dans 286 établissements publics ou privés ont rempli en classe un questionnaire anonyme [29] (annexe 1).

Pour finir, l'enquête European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD), réalisée tous les quatre ans, permet de mesurer et de comparer les consommations de substances psychoactives chez les adolescents de 16 ans dans plus de 30 pays européens. Lors du dernier exercice, en 2011, l'OFDT, a choisi d'élargir l'échantillon à l'ensemble des adolescents scolarisés dans le second cycle du second degré, soit de la seconde à la terminale dans toutes les filières (générale, technologique et professionnelle).

Les trois enquêtes permettent d'étudier la consommation des adolescents de cannabis tout au long du cursus scolaire [30].

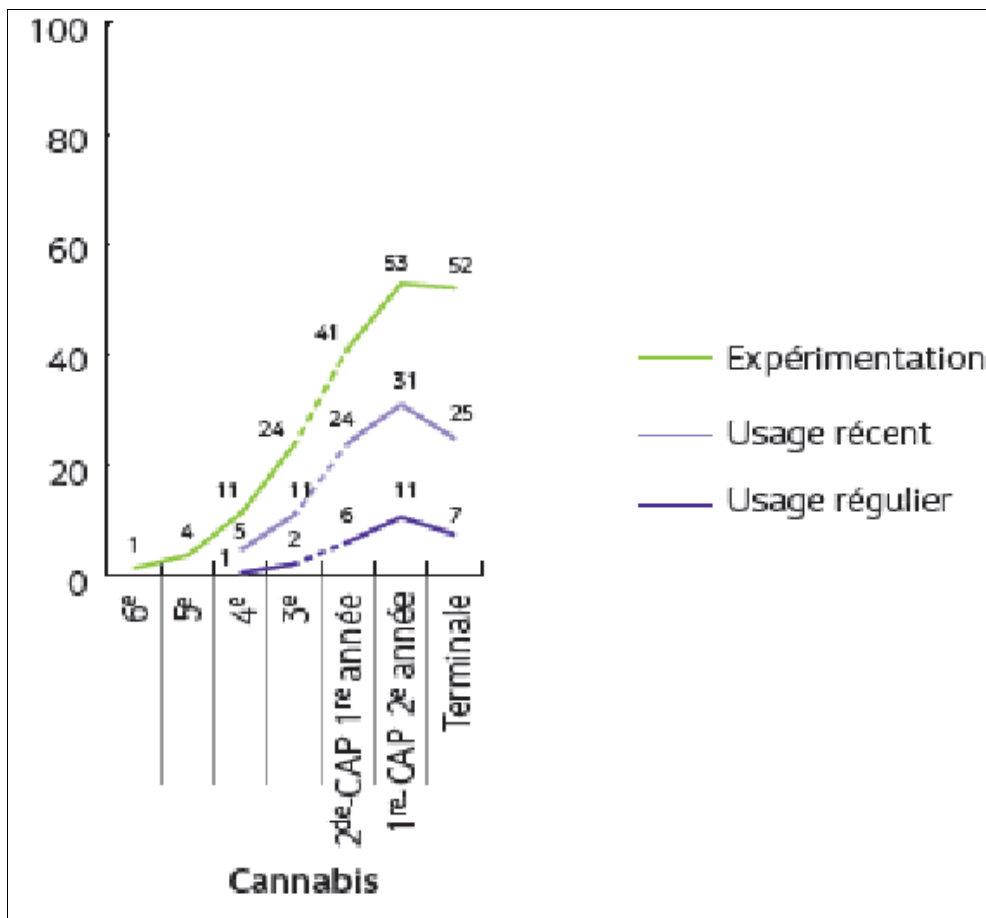


Figure 3 : Usage de cannabis parmi les collégiens en 2010 et les lycéens en 2011 selon le niveau scolaire (%), d'après l'enquête HBSC 2010 et ESPAD 2011 [30].

Les consommations sont illustrées par les indicateurs suivants :

- expérimentation : au moins un usage au cours de la vie
- usage récent : au moins un usage au cours du dernier mois
- usage régulier : au moins 10 usages dans les 30 jours précédant l'enquête

La consommation commence dès le collège, surtout en 4^{ème} (11% des élèves), mais les niveaux progressent rapidement par la suite, avec un doublement en 3^{ème} (24%) puis en seconde, avec 41% de jeunes ayant testé le cannabis. Le passage au lycée correspond à l'une des plus importantes phases d'initiation au cannabis. La moitié des lycéens interrogés déclarent avoir consommé du cannabis au moins une fois dans leur vie, sans réelle difficulté

pour s'en procurer. En 2014, 38,2% des jeunes de 17 ans ont déclaré en avoir consommé au cours de l'année. La diffusion du cannabis est quasiment identique à celle du tabac dans les établissements scolaires. Il y a une intensification de la consommation en seconde et en première puis une stabilisation en terminale. Les usagers réguliers se retrouvent principalement dans les classes de première (11%). A 17 ans, 8% des adolescents présentent un risque élevé d'usage problématique de cannabis, voire de dépendance.

Il n'y a quasiment pas de différences de consommation selon les filières générale, technologique et professionnelle (enquête ESPAD 2011).

Dans tous les cas, la consommation est majoritairement masculine, toutes classes et filières confondues.

Les enquêtes HBSC 2010 et 2014 ont montré qu'il y avait eu un net recul de l'âge d'expérimentation (corroboré par l'enquête ESCAPAD). En effet, les résultats montrent qu'ils sont déjà de 1 à 4% à avoir expérimenté le cannabis entre 11 et 12 ans. Cela pourrait découler d'un renforcement du sentiment d'interdit parmi les plus jeunes collégiens et qui explique en partie la hausse de consommation de cannabis chez les plus jeunes.

En 2014, cette expérimentation se caractérise par une très forte progression entre la 6ème (1,4 %) et la fin du collège, où elle est rapportée par près de un jeune sur quatre (23,9%).

Parmi les plus jeunes, l'expérimentation concerne essentiellement les garçons alors que, par la suite, les écarts de niveaux entre les garçons et les filles s'amenuisent nettement. Ils restent néanmoins statistiquement significatifs, ce qui n'était pas le cas en 2010 où les filles présentaient en 4ème et en 3ème des niveaux comparables à ceux des garçons. L'écart de 6 points observé aujourd'hui entre les filles et les garçons de 3ème provient d'un double mouvement : d'une part d'une légère baisse des niveaux parmi les jeunes filles entre 2010 et 2014, et, d'autre part, d'une faible hausse parmi les garçons en 4ème et en 3ème. Au total, ces deux tendances antagonistes se neutralisent et les niveaux d'expérimentation de cannabis au collège en 2014, sans distinction de sexe, s'avèrent identiques à ceux de 2010.

L'enquête 2014 consolide donc les enseignements de celle de 2010. Les années collège correspondent toujours à une période importante d'expérimentation des substances psychoactives, avec des variations majeures entre une classe et la suivante. Cependant, il n'y a pas actuellement une plus grande précocité des comportements de consommation.

Il convient de prendre en compte cette réalité dans l'élaboration des stratégies de prévention afin de cibler au mieux les thématiques d'intervention en collège selon les niveaux scolaires et les comportements d'expérimentation qui y sont observés.

Néanmoins, les premiers résultats de la dernière enquête ESCAPAD ont montré des niveaux d'usage des principales substances en augmentation entre 2011 et 2014 à 17 ans (résultats finaux de l'enquête de 2014 disponibles au second semestre 2016).

Depuis quelques années, avec les nombreuses cultures de plantations sur le territoire, l'accessibilité au produit a augmenté, ainsi que sa demande du fait du contexte social. Le cannabis est souvent perçu à tort comme une drogue douce voire naturelle, n'induisant pas ou peu de dépendance ni d'effets indésirables majeurs, expliquant son engouement auprès des jeunes.

Cependant, le taux en THC ne cesse d'augmenter par modification des plants, allant jusqu'à 20,7% dans la résine et 13% pour l'herbe alors que la limite légale est fixée à 0,3% en Europe dans le cadre de la production de chanvre.

II.4.Action pharmacologique

La substance active du cannabis est le tétrahydrocannabinol. Il est à l'origine des effets psychoactifs de la drogue sur le cerveau par action sur le système cannabinoïde endogène.

II.4.1.Le système endocannabinoïde [31,32]

C'est un système cérébral et périphérique endogène neuromodulateur impliqué dans diverses fonctions physiologiques dont la récompense. Il est composé de deux récepteurs cannabinoïdes (Rc CB) CB1 et CB2 qui sont des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) à 7 domaines transmembranaires, de ligands endogènes (anandamine (AEA) et 2 arachidonylglycérol (2-AG) en grande majorité) et de diverses protéines associées (transporteurs, enzymes de synthèse et de dégradation).

Les Rc CB1 sont des Rc présynaptiques, leur activation permet une inhibition de la libération synaptique de neurotransmetteurs comme le GABA et le glutamate principalement.

Ils sont surtout localisés dans le système nerveux central (SNC) et périphérique, dans certaines régions du système limbique (cortex, hippocampe, ganglions basaux, striatum) et du cervelet. Ils se situent au niveau des terminaisons des cellules nerveuses (neurones centraux, périphériques et cellules gliales). Ces Rc ont une très haute expression dans le cerveau, ce sont les RCPG les plus abondants à ce niveau. Ils sont également localisés en périphérie dans différents organes à un niveau bien moindre. Ces Rc jouent un rôle majeur dans la régulation des émotions.

Les Rc CB2 ont le même mode d'action mais sont localisés en périphérie dans des cellules du système immunitaire (rate, lymphocytes B, polynucléaires neutrophiles, foie) et sont impliqués dans des effets immuno-modulateurs.

Les endocannabinoïdes (AEA et 2-AG) sont des médiateurs locaux. Ils ne partagent pas les mêmes voies métaboliques ou de synthèse et ont des mécanismes distincts de régulation. L'AEA a une affinité supérieure pour les Rc CB1 mais la liaison de la 2-AG avec son récepteur permet une plus grande efficacité et une réponse plus forte.

Le système ecB est considéré comme un des acteurs majeurs dans la régulation de l'activité de nombreux transmetteurs participant à la plasticité synaptique.

Le système cannabinoïde exerce un rôle de balance entre l'activité neuronale inhibitrice et activatrice. Il agit sur l'humeur (dépression, euphorie), les émotions (anxiété, peur, agressivité), la douleur, la mémoire, la cognition, l'apprentissage et la coordination motrice par médiation des ligands endogènes.

II.4.2.Action pharmacologique [23,31,32]

Le THC est un agoniste partiel des Rc CB1 et possède une forte affinité pour ces Rc, mais seuls les Rc CB1 sont impliqués dans les effets psychotropes du cannabis. Il semblerait qu'il y ait des Rc CB2 au niveau cérébral mais leur action n'est pas encore connue. La fixation du THC permet la stimulation de la voie dopaminergique et enclenche la voie de récompense. Cette interaction avec la dopamine, neuromédiateur impliqué dans le contrôle des conduites émotives, explique en partie ses propriétés. Il va également interagir avec d'autres régions du cerveau comme l'hippocampe et perturber la mémorisation et la cognition, ainsi qu'avec le système thalamo-cortical, relais d'informations sensorielles d'origine périphérique.

II.5.Action clinique

Les effets de l'usage du cannabis sont nombreux et dépendent de trois paramètres :

- la vulnérabilité de l'individu au niveau somatique et psychique
- la quantité de drogue utilisée, son taux en THC, la méthode d'utilisation et le mélange ou non avec d'autres drogues
- le contexte

Les effets sont à la fois psychiques et physiques.

II.5.1.Effets psychiques [25,33]

Usage aigu :

Chez les usagers naïfs, différents effets sont observés comme une anxiété, une réaction de panique ou une diminution des performances cognitives et comportementales. L'usage ponctuel augmente le risque d'accidents de la route. En France, 2,5% des accidents mortels seraient attribuables au cannabis.

En cas de prise massive et d'intoxication, les effets observés sont encore plus marqués.

L'intoxication au cannabis est définie par les critères diagnostiques du DSM-V :

A. Usage récent de cannabis.

B. Changements comportementaux ou psychologiques problématiques, cliniquement significatifs (altération de la coordination motrice, euphorie, anxiété, sensation de ralentissement du temps, altération du jugement, retrait social) qui se sont développés pendant ou peu après l'usage de cannabis.

C. Au moins deux des signes ou symptômes suivants, se développant dans les deux heures qui suivent l'usage de cannabis :

1. conjonctivites injectées
2. augmentation de l'appétit
3. sécheresse de la bouche
4. tachycardie

D. Les symptômes ne sont pas dus à une autre affection médicale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, dont une intoxication par une autre substance.

La caractéristique essentielle de l'intoxication par le cannabis est le critère B. L'intoxication débute typiquement par un sentiment de « high » suivi de symptômes incluant l'euphorie avec des rires inappropriés et le sentiment de grandeur, de sédation, de léthargie, l'atteinte de la mémoire à court terme, des difficultés à effectuer des opérations mentales complexes, les altérations du jugement, la modification des perceptions sensorielles, les troubles moteurs et le sentiment de ralentissement temporel. Parfois de l'anxiété (pouvant être sévère), une dysphorie ou un retrait social peuvent être observés. Ces effets psychoactifs sont accompagnés d'au moins deux signes du critère C.

L'intoxication se développe en quelques minutes et dure 3 à 4 heures lorsque le cannabis est fumé mais peut prendre quelques heures à débiter lorsqu'il est ingéré per os avec une durée plus longue des effets. Le degré des changements comportementaux et psychologiques dépend de la dose, de la voie d'administration et des caractéristiques liées au consommateur comme la vitesse d'absorption, la tolérance et la sensibilité aux effets du cannabis. La plupart des cannabinoïdes sont liposolubles y compris le THC, les effets peuvent donc perdurer ou survenir de nouveau durant 12 à 24 heures à cause du largage lent des substances psychoactives des tissus adipeux ou de la circulation entérohépatique.

Parfois l'utilisation ponctuelle de cannabis peut mener à une décompensation d'allure psychotique aiguë caractérisée par un syndrome délirant qui va régresser quasiment toujours sans séquelles. Cependant, cette prise peut être le déclencheur d'une pathologie psychique sous jacente comme la schizophrénie et l'utilisation régulière et fréquente de la drogue va entraîner son installation chez un sujet vulnérable.

Usage fréquent :

De nombreux domaines du fonctionnement psychosocial, cognitif et de la santé peuvent être altérés. Les fonctions cognitives, notamment les fonctions supérieures exécutives, paraissent atteintes chez les consommateurs de cannabis, et cette relation semble dose-dépendante. L'utilisation cause des problèmes récurrents en rapport avec la famille, l'école, le travail ou d'autres activités importantes. Les risques sur l'éducation sont importants. Il y a une augmentation de l'absentéisme et de l'arrêt des études précocement, une diminution des performances scolaires (baisse des notes, délinquance) et de la réussite dans les études. Chez les adolescents, des modifications de la stabilité de l'humeur ou de l'alimentation sont souvent observés.

Chez les consommateurs réguliers est observé le syndrome amotivationnel, qui se manifeste par les mauvais résultats scolaires ou les difficultés d'emploi. Ces problèmes peuvent être liés à l'intoxication persistante ou à la récupération des effets de l'intoxication. Il y a également une diminution des relations sociales.

Les troubles mentaux sont fréquents avec des troubles de l'usage (dépendance), un trouble dépressif caractérisé, des troubles anxieux, un trouble bipolaire, un trouble de la personnalité, un trouble obsessionnel-compulsif ou paranoïaque. Le risque de schizophrénie est surtout augmenté associé à un effet de la dose, de l'âge de début de consommation et de la fréquence de consommation.

La consommation de cannabis est associée à une moindre satisfaction éprouvée dans la vie, plus de traitements médicaux et d'hospitalisations, de plus fortes prévalences de dépression, de troubles anxieux, des tentatives de suicides et des troubles de conduites.

La dépendance est importante, avec un risque plus élevé chez les gros consommateurs, ceux ayant commencé à l'adolescence, avec des relations familiales et parentales pauvres et des problèmes de comportement pendant l'enfance ou l'adolescence.

Le risque de consommer d'autres drogues est considérablement augmenté, avec une probabilité importante d'utiliser des substances considérées comme plus dangereuses (cocaïne, héroïne).

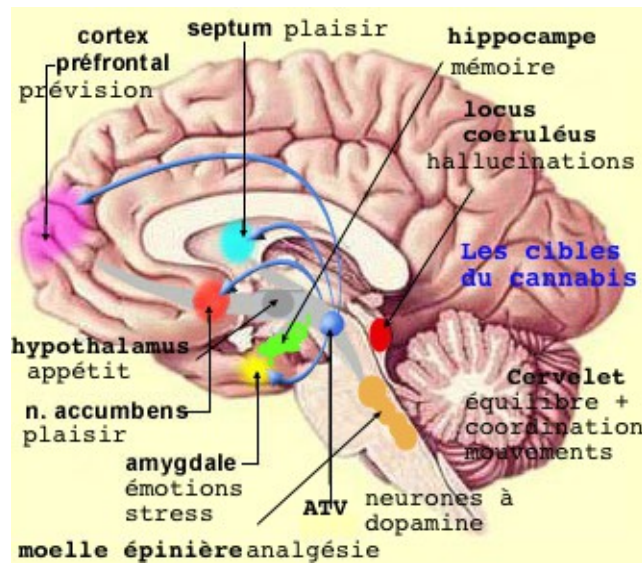


Figure 4 : Les cibles du cannabis dans le cerveau [34]

I.5.2.Effets physiques [25,33]

Ces effets sont faibles en usage occasionnel, et concernent surtout la façon dont est consommé la drogue. La dose fatale est estimée à environ 15 grammes, ce qui est bien supérieur à la consommation habituelle d'un usager régulier. Cela différencie le cannabis des autres drogues.

Dans le cas d'un usage régulier, les troubles sont principalement respiratoires. Il y a une augmentation de bronchites chroniques, de toux productives et dyspnées, de pneumonies et d'infections respiratoires. La fonction respiratoire semble être également diminuée.

Les effets cardiovasculaires sont aussi augmentés avec un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, maladies ischémiques), d'infarctus du myocarde ou d'accidents vasculaires cérébraux.

La fumée du cannabis contient des taux importants de substances carcinogènes qui soumettent les consommateurs à un risque augmenté de cancers du poumon et du tractus aérodigestif. Il y aurait aussi un risque plus élevé de cancer de la prostate chez les hommes et de carcinomes.

La consommation de cannabis peut aussi avoir un impact sur le système immunitaire, neuromusculaire, oculaire et de reproduction, ainsi que l'appétit et la perception/cognition.

II.6.Trouble de l'usage du cannabis [23,25]

La dépendance au cannabis augmente de plus en plus ces dernières années même si elle concerne moins de 10% des utilisateurs réguliers. Elle est à la fois physique et psychique et reste faible pour la plupart des sujets. A l'arrêt brutal de la consommation chez un consommateur régulier des signes de sevrage similaires à ceux de l'arrêt du tabac sont cependant observés : agitation, anxiété, troubles de l'humeur et du sommeil, troubles digestifs, tremblements.

Depuis 2013, de nouveaux critères diagnostiques ont fait leur apparition. Les termes de dépendance ou d'abus ne sont plus utilisés mais les auteurs parlent de troubles de l'usage du cannabis, qui ont été rassemblés dans une seule catégorie (addiction et troubles reliés).

Les dix critères du trouble de l'usage du cannabis selon le DSM-V caractérisaient, dans la version précédente du DSM, l'abus et la dépendance.

Cette nouvelle classification traduit plusieurs améliorations :

- la suppression de la catégorie de dépendance doit permettre de mieux différencier le comportement de recherche compulsive de drogue caractéristique de l'addiction et les réponses normales de tolérance et de sevrage que certaines personnes vivent en utilisant des médicaments prescrits qui affectent le système nerveux central.

- le seuil pour le diagnostic de trouble d'utilisation d'une substance du DSM-V est plus spécifique : il est fixé à deux symptômes ou plus, alors qu'il était fixé à un symptôme ou plus dans le DSM-IV.

- le diagnostic de trouble de l'usage de cannabis repose en partie sur des critères diagnostiques du sevrage au cannabis, définis pour la première fois dans le DSM-V.

Le sevrage, qui reste rare, survient chez des patients pluriquotidiens, les plus sévèrement dépendants. Les symptômes apparaissent dans les 24 heures après l'arrêt de la consommation, atteignent un pic maximal entre les 3ème et 7ème jours et disparaissent en trois à quatre semaines.

Critères du trouble de l'usage du cannabis selon le DSM-V (10 critères) :

A. Mode d'usage problématique du cannabis conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au 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, 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. (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'usage de cannabis, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères).
6. Usage de cannabis qui continue malgré les problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du cannabis. (par exemple, disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'usage, bagarres).
7. Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage de cannabis.
8. Usage répété du cannabis dans des situations où cela peut être physiquement dangereux. (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine sous l'influence de cannabis).
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 de 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 (défini page suivante).
- (b) le cannabis (ou une substance très proche) est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Trouble d'utilisation de l'usage du cannabis : deux critères ou plus

- Trouble léger : 2–3 critères
- Trouble modéré : 4–5 critères
- Trouble sévère : 6 critères ou plus

Les sujets qui utilisent le cannabis régulièrement peuvent développer toutes les caractéristiques diagnostiques d'un trouble de l'usage. La consommation et l'intoxication périodique au cannabis peuvent avoir un impact négatif sur le fonctionnement cognitif et comportemental et ainsi interférer avec les performances optimales au travail et à l'école, sur les conflits et le fonctionnement familial ou augmenter le risque physique d'un individu lors d'activités dangereuses physiquement (conduite, sport, travaux manuels).

Le trouble de l'usage de cannabis survient plus fréquemment chez l'adolescent et le jeune adulte. Chez les utilisateurs adolescents, des modifications au niveau de la stabilité de l'humeur, des niveaux d'énergie et des modes d'alimentation sont souvent observés. Les problèmes liés à l'école sont souvent dus à cet usage, comme la baisse des notes, des actes de délinquance et une diminution de l'intérêt porté aux activités et aux résultats scolaires.

La consommation précoce de cannabis (avant 15 ans) est un facteur prédictif important du développement du trouble de l'usage de cannabis ainsi que d'autres troubles de l'usage d'une substance et des troubles mentaux à l'âge adulte.

La tolérance pharmacologique et comportementale à la plupart des effets du cannabis a été signalé chez les sujets qui l'utilisent régulièrement. En général, la tolérance s'estompe lorsque la consommation cesse pendant une durée de quelques mois.

Le sevrage du cannabis est maintenant reconnu à l'arrêt soudain de la consommation chez un usager quotidien ou quasi-quotidien. Les signes du sevrage incluent irritabilité, colère ou agressivité, anxiété, humeur dépressive, fièvre, troubles du sommeil et appétit moindre ou perte de poids. Le sevrage peut causer une souffrance significative et contribuer aux difficultés à arrêter ou aux rechutes chez ceux qui essaient de rester abstinents.

Critères diagnostiques de sevrage au cannabis (DSM-V) :

A. Arrêt d'un usage de cannabis qui a été massif et prolongé (consommation habituellement quotidienne ou presque durant une période d'au moins quelques mois).

B. Au moins trois des signes et symptômes suivants se développent dans un délai d'environ une semaine après le critère A :

1- irritabilité, colère ou agressivité

2- nervosité ou anxiété

3- troubles du sommeil (insomnie, rêves perturbants)

4- diminution de l'appétit ou perte de poids

5- fièvre

6- humeur dépressive ;

7- au moins un des symptômes physiques suivants cause de l'inconfort significatif : douleurs abdominales, instabilité/tremblements, sueurs, fièvre, frissons ou céphalées.

C. Les signes ou symptômes du critère B causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D. Les signes ou symptômes ne sont pas dus à une autre affection médicale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, dont une intoxication ou un sevrage d'une autre substance.

En plus des symptômes du critère B on peut observer : fatigue, bâillements, troubles de concentration ; les périodes de recrudescence et d'hypersomnie suivent les périodes initiales d'anorexie et d'insomnie. Ils perturbent la vie au quotidien.

Les signes de sevrage surviennent chez 50 à 95 % des consommateurs réguliers de cannabis tentant d'arrêter.

Cependant, les symptômes ne sont pas suffisamment sévères pour nécessiter des soins médicaux, mais les stratégies médicamenteuses ou comportementales pourraient aider à les soulager et à améliorer le pronostic des personnes qui tentent d'arrêter leur consommation de cannabis.

II.7.Interventions et traitements dans les troubles de l'usage du cannabis [35]

La prise en charge spécifique au trouble de l'usage du cannabis a commencé au milieu des années 1990. Depuis, il y a eu une diversification des méthodes de prise en charge. L'intervention peut aller des simples conseils à la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) ou familiale.

De nos jours, la littérature scientifique reconnaît les interventions psychologiques mais il y a très peu de prise en charge médicamenteuse spécifiquement adaptée à ces usagers. L'efficacité des approches psychothérapeutiques a été prouvée et démontrée par plusieurs essais contrôlés randomisés.

Ces approches ont particulièrement été étudiées auprès du public adolescent qui semble nécessiter une attention particulière.

L'entretien doit être individualisé et doit évaluer la motivation du patient au changement pour adapter le niveau d'intervention. Si le risque de dépendance ou d'abus est faible, il faut rassurer le patient et l'aider à stopper sa consommation ou à la diminuer. Cela peut être fait par un médecin de premier recours comme le médecin généraliste ou le pharmacien. Si le risque est considéré élevé, il est conseillé de réaliser une intervention brève motivationnelle et si besoin, une orientation vers une structure spécifique devra être effectuée.

Les différents types d'intervention :

- L'entretien motivationnel : il est plutôt adapté à des sujets souhaitant réduire leur consommation. Il questionne la personne sur les avantages et les inconvénients qu'elle trouve dans la poursuite de sa consommation et permet une réflexion personnelle de l'usager et de sa volonté à changer.
- Les TCC : elles comprennent l'analyse des situations à risque de consommation, la gestion des besoins ou de l'envie de consommer, la résolution de problèmes, la capacité à refuser les sollicitations à consommer et la prévention des rechutes. Les résultats de ces TCC sont encourageantes et démontrent leur efficacité surtout dans d'autres pays.

- La thérapie familiale : elle montre l'importance du fonctionnement et du rôle familial -principalement du rôle parental- dans la conduite addictive de l'adolescent. Elle permet aussi de définir la façon dont les parents parviennent ou non à s'entendre sur une approche éducative pour le jeune. Mais elle peut également aider l'adolescent dans sa diminution de consommation.

Il reste encore des progrès à faire en France sur ces approches qui sont surtout développées à l'international.

De plus, il n'existe aucun traitement médicamenteux spécifique permettant de traiter le sevrage ou la substitution chez les sujets dépendants au cannabis. Les recherches ont été tardives sur ce sujet (début des années 2000) et les essais restent encore trop peu nombreux. Certains médicaments (antidépresseurs, thymorégulateurs) peuvent fournir une aide à l'accompagnement du sevrage.

Il faut donc privilégier l'approche psychologique pour aider les jeunes à diminuer ou arrêter leur consommation de cannabis car elle reste la seule qui a prouvé son efficacité.

Partie III : Le cannabis et la schizophrénie chez le jeune

C'est généralement au cours de l'adolescence que la consommation du cannabis débute. Quelle que soit la raison pour laquelle la consommation est commencée, l'attrait de la nouveauté ou de la découverte, elle représente un passage de plus en plus emprunté par les jeunes.

Les effets d'une exposition qui se fait de plus en plus précocement sont impliqués dans l'hypothèse du développement de la schizophrénie pendant le processus développemental de l'adolescent [36].

En plus de cela, l'exposition au cannabis aussi jeune aggrave les symptômes de la schizophrénie si le patient la développe. Elle augmente aussi la vulnérabilité individuelle de l'adulte aux addictions de drogues et peut engendrer des effets durables sur l'anxiété et les troubles de l'humeur [37].

Les études tendent à supporter l'hypothèse que l'exposition au cannabis à l'adolescence représente un facteur de risque pour le développement de la schizophrénie par interférence avec la maturation du cerveau. Même si la responsabilité du cannabis sur la survenue de la schizophrénie est loin d'être complètement comprise et élucidée, et que certaines études ne trouvent pas de lien entre les deux, la grande majorité de la littérature scientifique supporte l'idée que le cannabis joue un rôle dans le développement de cette maladie, surtout quand il est consommé à l'adolescence.

Les cannabinoïdes exogènes, en perturbant le système eCB et en interférant sur le développement neuronal, peuvent fournir un mécanisme par lequel l'exposition au cannabis à l'adolescence peut augmenter le risque d'entraîner une schizophrénie [36]. Cette perturbation peut durer longtemps après la fin de l'usage [38].

III.1.Changements pendant l'adolescence

Le cannabis agit sur le cerveau grâce à sa molécule active : le THC. Il peut provoquer des symptômes identiques à ceux présents dans la schizophrénie et induire une psychose aiguë. Il agit sur le système endocannabinoïde en se liant à ses récepteurs CB1 de façon spécifique. Ce système joue un rôle important pendant l'adolescence car il est responsable de nombreux changements neuronaux qui s'opèrent au cours de cette période. Il a un rôle crucial dans le développement neurologique, de la substance blanche et grise, et dans le remodelage synaptique [39]. Quand le cannabis rentre en jeu, il perturbe ce système à une période critique et mène à des effets résiduels qui augmentent le risque de pathologies psychiatriques comme la schizophrénie.

III.1.1.L'adolescence, période clé du développement cérébral

L'adolescence est une période clé chez l'Homme, elle permet la transition sur plusieurs années de l'enfance à l'âge adulte. Mais c'est aussi une période compliquée, à l'origine de nombreux changements. Tout d'abord des modifications physiques, avec la puberté et l'action des hormones qui vont modifier le corps et les caractères sexuels secondaires ; ainsi que des modifications comportementales. L'adolescence est définie comme allant de 12 à 17 ans environ mais diffère selon les individus et est plutôt comprise entre 10 et 20 ans [10].

C'est au cours de cette période que les plus grands remaniements du cerveau s'effectuent si l'on exclue la période post-natale. C'est donc une période à risque chez le jeune qui subit à la fois un stress social, environnemental, familial mais aussi physique. Les émotions sont exacerbées et l'adolescent est beaucoup plus vulnérable aux agressions et aux facteurs extérieurs. L'adolescence et le début de l'âge adulte sont des phases critiques pour le développement cérébral.

Durant l'adolescence, la maturation du cerveau est primordiale et sa principale tâche est de créer des chemins neuronaux efficaces à travers le réarrangement neuronal. Ce remodelage du cerveau crée une fenêtre de développement pendant laquelle les facteurs environnementaux et les substances exogènes peuvent affecter la trajectoire normale des

circuits corticaux [40]. L'adolescence est accompagnée par un affinage et une amélioration des fonctions cognitives à la base du comportement mature. Alors que l'enfance est une période de neurodéveloppement intense, l'adolescence est une période de maturation cérébrale [10].

Le développement cérébral est un processus hautement organisé et dynamique qui est génétiquement déterminé et dirigé, et influencé par l'environnement. Au cours de l'adolescence, le cerveau subit des changements drastiques dans sa croissance et ses connexions [41].

La production de chemins neuronaux matures se fait par un remaniement synaptique, procédé par lequel certaines connexions entre les cellules sont remodelées ou éliminées alors que d'autres sont sélectionnées et préservées. Le processus se déroule en plusieurs étapes. Tout d'abord, un grand nombre de synapses et de neurones se créent, puis certaines zones vont subir un renforcement ou un remodelage et d'autres une élimination synaptique. La formation de ces microcircuits dans les aires fonctionnelles est la dernière étape de la formation d'un réseau mature [41].

Le processus de maturation s'effectue dans différentes régions corticales dont les structures limbiques comme l'hippocampe mais surtout au niveau du cortex préfrontal [38].

Le cortex préfrontal est l'une des dernières régions du cerveau à se développer et à subir des changements jusqu'à la fin de l'adolescence. Il assure la plupart des fonctions exécutives comme la résolution d'un problème, les processus d'apprentissage, la capacité de planification ou l'élaboration de la pensée abstraite. Le fonctionnement optimal du cortex préfrontal dépend des systèmes dopaminergiques et gabaergiques, et des interactions étroites entre les neurones excitateurs (glutamatergiques) et inhibiteurs (gabaergiques) [41].

Pendant cette période de plasticité neuronale, les changements sont nombreux : accroissement et remaniement synaptiques, modifications des taux de neurotransmetteurs (NT) et de leurs récepteurs, myélinisation, et réorganisation des systèmes dopaminergique, gabaergique et glutamatergique dans les régions cérébrales nécessaires aux fonctions cognitives et comportementales [36].

Un pic de dopamine est observé dès le début de l'adolescence jusqu'au passage à l'âge adulte ainsi qu'une augmentation des afférences dopaminergiques et du taux de l'enzyme qui l'élimine après sa libération : la catechol-o-méthyltransférase (COMT).

Le remodelage synaptique semble être à l'origine d'une perte progressive de substance grise, qui varie selon les régions du cerveau. Cela peut aussi être dû à la perte de cellules gliales ou à l'augmentation de myélinisation des neurones intra-corticaux. A l'inverse, le volume de la substance blanche augmente au cours de l'enfance et de l'adolescence et sa structure est modifiée [42].

L'adolescence est également caractérisée par un besoin augmenté de réguler l'affect et les comportements qui seront utiles au long terme. Les processus affectifs et sociaux se modifient. Les adolescents en maturation montrent une augmentation de leur capacité à prêter attention à une information et à contrôler leur comportement. Le processus de croissance mentale implique des changements significatifs dans la réponse face à un stimuli cognitif, social ou émotionnel lié à une utilisation des expériences antérieures. Les jeunes sont donc capables d'effectuer des tâches d'apprentissage et de mémorisation de plus en plus compliquées.

Le cerveau de l'adolescent est donc particulièrement sensible aux effets du cannabis.

III.1.2. Le système endocannabinoïde pendant l'adolescence

Le système ecB est indispensable au bon fonctionnement du cerveau : c'est un mécanisme majeur homéostatique qui ajuste les informations du cerveau et régule les messages pour préserver la structure et la fonction des circuits neuronaux [32].

Ce système joue son action en modulant la libération des NT post-synaptiques [42], comme le glutamate (NT excitateur), le GABA (NT inhibiteur) ou encore la sérotonine et l'acétylcholine [40].

Les endocannabinoïdes sont libérés sur demande après dépolarisation cellulaire. Une fois produits, ils agissent en se fixant sur les récepteurs CB1 localisés dans les cellules environnantes du site de production [32]. Ce sont des médiateurs locaux qui affectent seulement la libération des NT dans leur environnement présynaptique proche par ajustement, interprétation puis élimination d'un flot d'informations donné par les diverses synapses voisines [41]. Leur fixation permet ensuite d'inhiber la transmission synaptique gabaergique

ou glutamatergique en diminuant les exocytoses. Ces deux NT vont à leur tour interagir avec les autres systèmes de neurotransmission, principalement celui de la dopamine.

Le système eCB joue donc un rôle fondamental dans la régulation de la balance inhibitrice et excitatrice de l'activité neuronale et de la transmission synaptique. Il semble être à l'origine de la coordination du réseau neuronal du cortex préfrontal, de l'hippocampe et du cervelet, responsables de processus physiologiques majeurs. Il exerce un effet neuroprotecteur car il empêche la stimulation excessive des Rc au glutamate, qui jouent un rôle dans le processus maturationnel du cerveau pendant l'adolescence [39,41]. Ce système exerce également un rétrocontrôle négatif quand les taux de NT ont été libérés aux niveaux voulus [10].

Le système endocannabinoïde joue un rôle majeur dans le développement du cerveau de l'adolescent et permet d'acquérir la maturation, la différenciation et la survie neuronale d'un cerveau adulte. Il est impliqué dans la neurogenèse, le développement du réseau neuronal et cortical, la migration axonale, la myélinisation, la communication des circuits neuronaux, la genèse des synapses ainsi que dans le maintien de la plasticité synaptique [10] ; mais également dans le remodelage synaptique (principalement grâce à la transmission de glutamate) et le développement de la substance blanche. Il agit aussi en amont dans le remodelage des régions corticales au cours de la vie post-natale [39].

La neuromodulation des synapses et des régions corticales par les endocannabinoïdes permet un grand nombre d'effets fonctionnels comme la mémoire, les processus d'apprentissage [41], la coordination motrice, la cognition, les émotions et les comportements primaires (alimentation, reproduction, sommeil) [32].

Au cours de l'adolescence, l'expression des taux de Rc CB1 augmente dans des régions corticales utiles à la transition de l'adolescence à l'âge adulte comme le cortex limbique et préfrontal. Chez l'adulte, les taux de Rc baissent à nouveau mais restent supérieurs à ceux d'un enfant et ce nombre va diminuer tout au long de la vie [10].

En plus de l'augmentation de l'expression de ces Rc, ses fonctions sont modifiées [40].

Les taux de ligands endocannabinoïdes semblent aussi subir une augmentation pendant l'adolescence.

De façon générale, le système eCB subit des changements et un développement fonctionnel crucial tout au long de l'adolescence [10].

Durant cette période, la richesse en Rc CB1 est la plus élevée et donc l'action du cannabis en est décuplée et mène à des effets sensiblement différents que sur un cerveau mature [43].

III.2.Troubles psychotiques induits par le cannabis identiques à la schizophrénie [25]

Le cannabis peut induire des troubles qui sont identiques à une psychose telle que la schizophrénie. Les auteurs du DSM-V les ont étudiés et classés en critères diagnostiques (dans le cas qui nous intéresse la substance est le cannabis) :

A. Présence d'un ou deux des symptômes suivants :

- 1- idées délirantes
- 2- hallucinations

B. Mise en évidence par l'anamnèse, l'examen physique ou les examens complémentaires des éléments 1 et 2 :

1- les symptômes du critère A sont apparus pendant ou peu de temps après une prise de substance ou une intoxication.

2- la substance en cause est capable de produire les symptômes du critère A.

C. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble psychotique non induit par une substance. La preuve d'un trouble psychotique indépendant pourrait comprendre les éléments suivants :

- les symptômes ont précédé le début de la prise de la substance;
- les symptômes persistent pendant une période prolongée après la fin du sevrage aigu d'une intoxication grave ;
- ou il existe d'autres preuves d'un trouble psychotique indépendant, non induit par une substance.

D. La perturbation ne survient pas exclusivement au cours d'un syndrome confusionnel.

E. La perturbation entraîne une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Il existe des codes de la classification internationale des maladies CIM-9 et CIM-10 (versions 9 et 10) correspondant au trouble psychotique induit par le cannabis :

CIM-9 : 292.9 ; 292.11 avec idées délirantes ; 292.12 avec hallucinations.

CIM-10 : F12.159 (avec un trouble léger de l'usage)

F12.259 (avec un trouble moyen ou grave de l'usage)

F12.959 (sans trouble de l'usage)

Le code de la CIM 10 dépend de la présence ou de l'absence d'un trouble comorbide de l'usage de cannabis, en plus de celle responsable du trouble psychotique.

Les caractéristiques essentielles du trouble psychotique induit par le cannabis sont la présence au premier plan d'idées délirantes et /ou d'hallucinations (critère A) dont on juge qu'elles sont la conséquence des effets physiologiques de la drogue (abus ou exposition à un toxique) (critère B).

Un trouble psychotique induit se distingue d'un trouble psychotique primaire par le mode d'apparition, l'évolution et d'autres facteurs. Pour les substances donnant lieu à un abus comme le cannabis, il doit y avoir des preuves de son utilisation ou de son intoxication. Ces troubles surviennent pendant ou peu après l'exposition au produit ou peu après l'arrêt de sa consommation mais peuvent persister pendant des semaines, alors que les troubles psychotiques primaires peuvent précéder l'utilisation de la substance ou survenir au cours de périodes d'abstinence prolongées. A partir de l'instant où ils ont débuté, les symptômes psychotiques peuvent persister aussi longtemps que l'utilisation de la substance se poursuit.

Un autre élément à considérer est la présence des caractéristiques atypiques pour un trouble psychotique primaire (telles que l'âge d'apparition ou une évolution atypique).

Les autres facteurs suggérant que les symptômes psychotiques sont mieux expliqués par un trouble psychotique primaire comprennent la persistance des symptômes psychotiques pendant une période de temps conséquente (un mois ou plus) après la fin de l'intoxication par la substance, ou encore des antécédents de récurrence de troubles psychotiques primaires.

En plus des quatre symptômes principaux indiqués dans les critères diagnostiques, l'évaluation de la cognition et des symptômes dépressifs et maniaques est essentielle pour discriminer les différentes formes de troubles du spectre de la schizophrénie et les autres troubles psychotiques.

La prévalence des troubles psychotiques induits par le cannabis dans la population générale est inconnue. Dans les différents contextes de prise en charge, 7 à 25 % des

personnes présentant un premier épisode psychotique sont considérées comme ayant un trouble psychotique induit par une substance.

Le trouble psychotique induit par le cannabis peut apparaître peu après la consommation d'une forte dose et comprend généralement des idées délirantes de persécution, des hallucinations, une anxiété marquée, une labilité émotionnelle et une dépersonnalisation. Le trouble disparaît le plus souvent en une journée mais peut persister quelques jours dans certains cas. Il peut parfois persister alors que l'agent inducteur a été arrêté de telle sorte qu'il peut être difficile au début de le distinguer d'un trouble psychotique indépendant. Il entraîne généralement un niveau de gêne grave et par conséquent on l'observe le plus souvent dans les salles d'urgence. Cependant l'incapacité est généralement limitée dans le temps et disparaît avec l'arrêt du produit.

III.3.Effets du cannabis sur le cerveau

III.3.1.Action du cannabis sur les neurotransmetteurs

Le système endocannabinoïde est largement inhibiteur dans la modulation de la libération de NT en diminuant leur libération ou bien en stimulant les NT inhibiteurs des Rc CB1. L'exposition à des substances exogènes tel que le THC perturbe l'effet endogène protecteur du système ecB.

L'activation des Rc CB1 permet une libération de dopamine dans les voies mésolimbiques et dans le striatum [36]. La cognition est liée aux niveaux de dopamine dans le cortex préfrontal. Si la libération de dopamine est excessive ou insuffisante, son action sera altérée. L'usage de cannabis induirait une très grande libération de dopamine au niveau des voies mésolimbiques en consommation aiguë. En cas d'usage prolongé ou de répétitions multiples, la transmission dopaminergique serait perturbée, la libération de dopamine diminuée, et il n'y aurait plus d'inhibition de libération des neuromédiateurs par rétrocontrôle négatif. Cela mènerait à une activation constante et non spécifique du cortex préfrontal qui enverrait des signaux altérés aux autres régions du cerveau et en retour interpréterait mal les signaux reçus [44]. Ce mécanisme pourrait expliquer le déficit de transmission dopaminergique au niveau de la voie mésocorticale, zone reliée au cortex préfrontal.

L'hypothèse dopaminergique est à la fois retrouvée chez les usagers de cannabis et chez les patients schizophrènes.

Les Rc CB1 modulant le GABA sont présents dans tout le cerveau mais il semblerait que le rôle nocif du cannabis se retrouve surtout sur ceux présents au niveau de l'hippocampe. Leur activation provoquerait une diminution de libération de GABA ce qui perturberait la consolidation de la mémoire. Chez les patients schizophrènes, des observations ont également démontré un déficit en GABA dans ces régions [36].

La consommation de cannabis cause également une libération excessive de glutamate au niveau de l'hippocampe, du cortex préfrontal et du noyau accumbens [42].

III.3.2.Action du cannabis sur le système endocannabinoïde et les fonctions cognitives

III.3.2.1.Le système ecB [36,38]

L'exposition au THC chez l'adolescent expose à une déficience de la plasticité fonctionnelle et structurelle des neurones dans les régions du cortex préfrontal et limbique. Il affecte profondément le réseau neuronal et sa fonctionnalité chez l'adulte, réduit la prolifération cellulaire et la densité synaptique au niveau du cortex préfrontal. Le THC perturbe la prolifération de progéniteurs cellulaires, la différenciation et la migration cellulaire, la spécification neuronale et la genèse synaptique.

L'exposition massive au cannabis durant cette période peut affecter profondément les trajectoires de développement des différents composants du système eCB comme les Rc et les niveaux de cannabinoïdes endogènes. On observe une réduction de la densité en Rc CB1 et des niveaux de ligands endogènes du cortex préfrontal après exposition au cannabis.

La maturation du cerveau se poursuit jusqu'à 25 ans et tout facteur qui interfère avec le développement neuronal pendant cette période peut mener à des conséquences durables.

III.3.2.2. Les fonctions cognitives [36,38,39]

Les études sur les adolescents consommateurs de cannabis ont montré que les consommateurs réguliers ou ceux qui en abusaient sont associés à des déficits cognitifs, de l'attention, de la mémoire, de l'apprentissage et psychomoteurs. Les plus jeunes consommateurs montrent la plus grande diminution des fonctions cognitives et d'exécution, un déclin neuropsychologique plus élevé et de plus grandes difficultés dans le cursus scolaire. Ces effets ont plus tendance à persister chez l'adolescent même après une période d'abstinence (quelques semaines voir plus), comparé à la consommation chez l'adulte avec des comportements similaires, ce qui montre la vulnérabilité du cerveau adolescent face au cannabis. Pour exemple, si la consommation dure plusieurs années, des séquelles peuvent subsister malgré une abstinence d'au moins un an de la drogue. Cela suggère que l'arrêt de la consommation est insuffisant pour récupérer la totalité des fonctions cognitives.

La récupération complète, quand elle est possible, nécessite un temps d'abstinence beaucoup plus élevé chez l'adolescent consommateur chronique que chez un adulte consommant la même chose. L'hypothèse évoquée est la perturbation au long terme de la transmission glutamatergique par le THC qui mène à des altérations du remodelage synaptique et du fonctionnement du cortex préfrontal en plein développement pendant une période critique. Cela mènerait à une désinhibition globale des fonctions du cortex préfrontal, qui serait à la base de nombreux déficits cognitifs associés à la consommation au long terme du cannabis et dépendant de la dose et de la durée d'utilisation, pouvant contribuer à la schizophrénie.

L'explication la plus probable à nouveau retrouvée dans les différentes études, est la perturbation de maturation subie par le système eCB, à cause du cannabis. Les changements sont importants au cours de l'adolescence et jouent un rôle primordial dans le réglage et l'affinage de nombreux systèmes corticaux.

III.3.3.Action du cannabis sur la substance blanche et grise

Le cannabis semble jouer un rôle sur la structure du cerveau et certaines études se sont intéressées de plus près à la structure de la substance blanche et grise chez les consommateurs de cannabis.

Le système ecB est impliqué dans la croissance de la substance blanche, ce qui peut expliquer l'intervention du cannabis sur ce tissu nerveux. Les Rc CB1 sont abondants dans la substance blanche pendant l'adolescence puis ils diminuent à l'âge adulte. Il existe donc une fenêtre de susceptibilité critique pour l'exposition au cannabis pendant laquelle la substance blanche possède une structure particulièrement sensible [39]. De plus, l'activation des Rc CB1 et CB2 semble nécessaire pour augmenter l'expression d'une protéine impliquée dans la myélinisation d'une partie de la substance blanche [45].

Les études IRM ont montré que la maturation de certaines zones spécifiques du cerveau s'accompagnait d'un amincissement de la substance grise au cours de l'adolescence. Le cerveau adolescent subit donc un remodelage de la substance grise au niveau de certaines zones cérébrales comprenant certaines fonctions (intégration, attention, langage, mémoire, exécution des tâches) [46]. Bossong et Niesink (2010) pensent que ce changement de substance grise est une conséquence du remodelage et de l'élimination des synapses et de leurs connexions [41].

L'impact du cannabis a été étudié sur l'intégrité de la substance blanche et grise, particulièrement à l'adolescence, et des modifications ont été observées [47].

Grâce à l'imagerie et aux examens morphologiques sur des cerveaux adolescents consommateurs, Gruber et al. (2005, 2011 et 2014), Zalesky et al. (2012) et Arnone et al. (2008) ont pu observer une réduction du volume du cerveau, une diminution du volume de la substance grise corticale, des altérations dans la microstructure de la substance blanche et dans certaines zones corticales (hippocampe et amygdales avec diminution de leur volume). Chez les très jeunes consommateurs il a même été observé des altérations au niveau du cortex préfrontal [39].

Les gros consommateurs de cannabis subissent des changements de densité de la substance blanche dans différentes régions du cerveau. Cependant, toutes les études n'ont pas démontré ces changements au niveau de la substance blanche chez des consommateurs de cannabis par rapport aux non consommateurs [10].

Les examens ont également démontré que le volume de la substance grise était significativement plus petit dans certaines régions corticales si la consommation de cannabis commençait avant l'âge de 17 ans [40], et si l'exposition était récurrente [46].

Wilson et al. (2000) ont comparé 57 consommateurs chroniques ayant débuté le cannabis avant et après 17 ans. L'IRM révèle que ceux qui ont commencé tôt (avant 17 ans) ont un plus faible pourcentage de substance grise et un plus faible volume cervical, comparé aux consommateurs plus tardifs [10,48].

La comparaison entre consommateurs de cannabis et non consommateurs (sujets contrôles) par James et al. (2011) montre une perte de densité de substance grise dans certaines régions du cerveau (cortex préfrontal, temporal) chez les consommateurs [45].

Cette perte de densité de la substance grise est bien plus importante chez les adolescents schizophrènes. En effet, des jeunes schizophrènes montrent une réduction de la densité de la substance grise dans le cortex cérébral (par rapport aux témoins), comme pour la substance blanche. La même observation a été faite sur des jeunes schizophrènes consommateurs de cannabis (étude de 2011) [45].

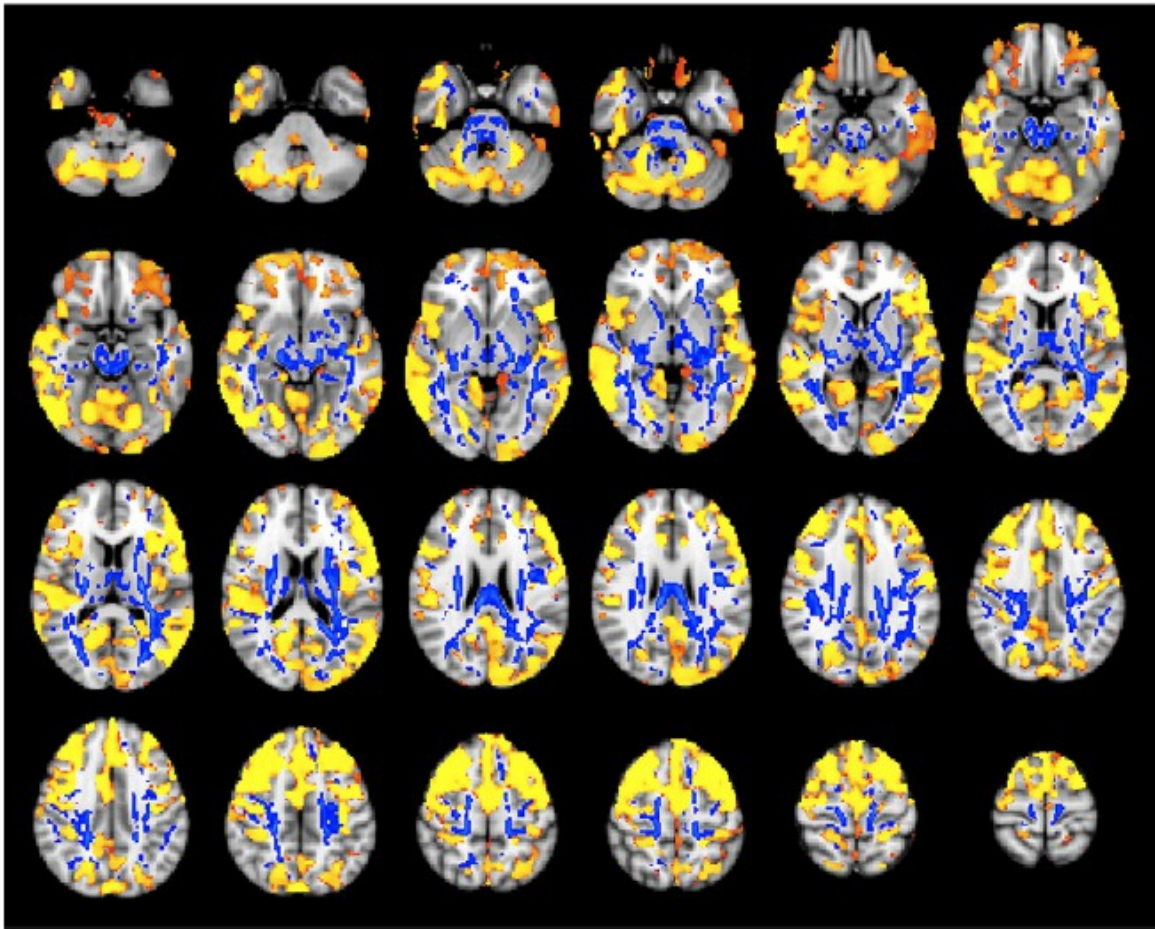


Figure 5 : Coupes de cerveau de personnes saines (gris) et de jeunes schizophrènes de 13 à 18 ans (couleurs) montrant les pertes de substance grise et blanche selon les groupes. Images IRM. D'après James et al. (2011) [45].

Sur cette figure, les parties en bleu représentent la réduction de la substance blanche chez les patients schizophrènes comparé aux sujets sains. Les parties en jaune et orange représentent les zones de réduction de densité de substance grise des patients schizophrènes comparé aux sujets sains (au niveau du cortex préfrontal, du *gyrus* , du cortex occipital et moteur et du *cerebellum*).

Des différences notables existent entre patients schizophrènes et sujets sains, dans de multiples régions cérébrales selon des études de neuroimagerie, de neuropathologie et de neurophysiologie. D'autres différences sont évidentes dans l'architecture cellulaire, la connectivité de la substance blanche et le volume de la matière grise dans de nombreuses régions telles que le cortex préfrontal et temporal.

Des déficits significatifs de l'intégrité de la substance blanche ont été observés dans la schizophrénie (anomalies de microstructure) [39,47]. La schizophrénie joue donc un rôle dans la dégradation de la substance blanche et le cannabis peut additionner des perturbations, particulièrement si l'usage a débuté à l'adolescence : de nombreux faisceaux de fibres de substance blanche étaient affectés chez des schizophrènes consommateurs de cannabis [47]. Une utilisation massive de cannabis accélère ou aggrave encore plus ces altérations (effet dose et durée de consommation), dans les mêmes régions déjà touchées par la schizophrénie [39,45].

Une diminution du volume global du cerveau a été observée par James et al (2011), plus prononcée chez un schizophrène que chez un sujet sain. L'association avec le cannabis augmente encore plus ces pertes et leur étendue [45]. Chez des consommateurs de cannabis âgés d'environ 17 ans, on observe une diminution de l'épaisseur corticale dans les régions préfrontales. La même étude sur des consommateurs adultes d'environ 26 ans montre qu'il n'y a cette fois pas de différence d'épaisseur des régions du cerveau par rapport au groupe sain [46].

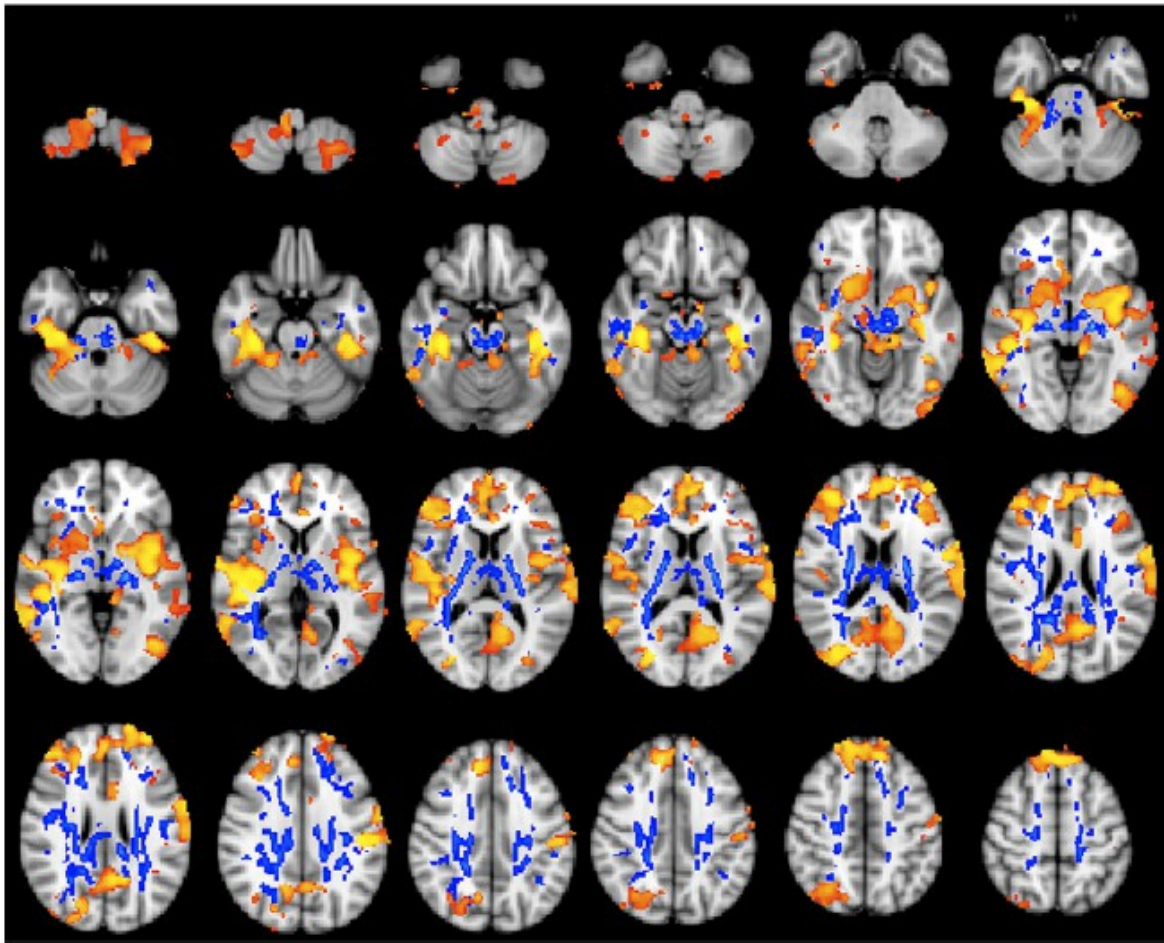


Figure 6 : Coupes de cerveau de sujets schizophrènes de 13 à 18 ans. Comparaison des pertes de substance blanche et grise de consommateurs de cannabis (couleurs) et de non consommateurs (gris). Images IRM. D'après James et al. (2011) [45].

Les zones en bleu représentent la diminution de la substance blanche chez les jeunes patients schizophrènes consommateurs de cannabis comparé aux patients non consommateurs. Les zones orange représentent la perte de densité de substance grise chez ces consommateurs par rapport aux non consommateurs.

Le cannabis intervient sur la substance blanche et grise par action sur le système eCB, impliqué dans la croissance de la substance blanche et le remodelage de la substance grise.

III.4.Rôle du cannabis dans la genèse de la schizophrénie

L'hypothèse avancée la plus probable pour expliquer le rôle nocif du cannabis chez l'adolescent, est que son exposition à cette drogue peut interrompre les événements maturationnels cérébraux. Il mène au développement d'un cerveau adulte dont le réseau de connexions est altéré dans les zones les plus impliquées dans le remodelage (cortex préfrontal, hippocampe, *cerebellum*...).

Le mécanisme se rapprochant le plus de la schizophrénie implique le dérèglement des fonctions du système endocannabinoïde pendant l'adolescence. Ce dérèglement va mener à des modifications de la connectivité du cerveau, à des fonctionnalités et des comportements altérés du fait de l'impact du cannabis sur son fonctionnement normal [38].

Le cannabis peut de lui même induire des symptômes qui sont identiques à la schizophrénie en prise aiguë et massive : c'est une psychose cannabis-induite. Elle se résout d'elle même et sans séquelles mais le premier lien entre le cannabis et la schizophrénie est posé (voir paragraphe III.2).

L'exposition au cannabis durant l'adolescence peut aussi déclencher un comportement complexe proche d'une schizophrénie : problèmes de comportement social et cognitif, déficits sensitifs et moteurs [38].

De plus, il a été démontré que la prise chronique de cannabis peut mener à des changements irréversibles dans les fonctions cérébrales pendant une période critique et sensible qu'est l'adolescence [41]. Le cannabis dérègle le fonctionnement normal du système eCB en se fixant à ses Rc. Au long terme, ce dérèglement du signal ecB mène à des conséquences importantes et durables sur les fonctions cérébrales.

III.4.1.L'hypothèse des « deux déclencheurs »

Les auteurs s'accordent pour dire que des perturbations sont retrouvées au niveau des zones cérébrales responsables de la cognition et de la mémoire (cortex préfrontal et hippocampe) chez les patients schizophrènes, et que le système eCB est impliqué dans cette maladie. Une diminution du taux de Rc CB1 a été observée chez des patients schizophrènes en post mortem [10].

Des altérations du remodelage synaptique et de la microstructure de la substance blanche sont aussi associés à la schizophrénie [39]. Cela pourrait expliquer en partie les mécanismes induits par le cannabis qui mènent au développement de désordres psychiatriques [38].

La schizophrénie est décrite comme un subtil désordre du développement neuronal, caractérisé par une perturbation de la connexion corticale et une altération des circuits corticaux. Elle pourrait résulter d'une lésion au niveau du cerveau. Cette lésion intervient soit tôt dans la vie (en pré ou périnatal), avec une durée de latence importante, soit plus tardivement, au cours de l'adolescence, avec un développement rapide [10]. C'est une pathologie plurifactorielle qui nécessite plusieurs facteurs pour se déclencher, et le cannabis jouerait un rôle à un moment clé du développement.

Depuis quelques années, un modèle expliquant le mécanisme d'installation de la schizophrénie se développe : l'hypothèse des deux déclencheurs. Il explique l'association forte entre la schizophrénie et le cannabis et postule le fait que la génétique et les facteurs environnementaux précoces augmentent le risque individuel à une maladie psychiatrique par action sur le système ecB [37].

C'est en partant de ce constat que cette hypothèse s'est développée. Elle explique que le système eCB est d'un intérêt particulier dans le modèle de la schizophrénie, par son rôle dans la plasticité et le développement neuronal.

Le premier déclencheur perturberait la trajectoire du développement neurologique normal du système eCB et du SNC. Il peut être à la fois un facteur endogène (mutation génétique) ou exogène (exposition prolongée à un environnement stressant de façon précoce), voire les deux le plus souvent.

Ces facteurs rendent le cerveau sensible à un second déclencheur et augmentent sa vulnérabilité au long terme à un événement indésirable additionnel (souvent pendant la puberté) comme les effets nocifs du cannabis. Ce second incident précipite l'installation de la psychose et de ses symptômes [9,32,39,47].

Parallèlement, un autre modèle explique qu'une vulnérabilité neurologique sous-jacente est nécessaire mais non suffisante pour le développement de la maladie et que l'expression de celle-ci nécessite un déclencheur tel qu'un facteur de stress environnemental ou biologique comme le cannabis.

Dans cette hypothèse, l'âge précoce de début de consommation et un usage régulier de cannabis représentent le déclencheur secondaire ou le facteur biologique, associé à une expression complète de la maladie [9,47].

Des expériences ont été réalisées sur des rats par Klug et Van Den Buuse en 2012 : les petits ont été privés de leur mère et donc exposés à un environnement stressant dès leur plus jeune âge. Le résultat montre une perturbation de l'expression des Rc CB et de leurs ligands dans l'hippocampe, ainsi qu'un impact sur l'expression des enzymes responsables de la synthèse et de la dégradation de ces ligands. Cela suggère que le stress peut altérer le développement du système ecB neurologique et cette expérience confirme l'hypothèse du premier déclencheur.

Cependant, ces études n'ont pas étudié les effets ultérieurs du cannabis (deuxième déclencheur), mais d'autres recherches par Schneider et Koch en 2007, ont montré qu'en plus de la privation maternelle, une lésion néonatale au niveau du cortex préfrontal, additionnée à d'autres facteurs de risques pré-existants, peuvent augmenter la vulnérabilité aux effets du cannabis [39].

De plus en plus de preuves suggèrent que la perturbation de la connexion entre les différentes régions du cerveau est responsable des symptômes cliniques et des dysfonctions cognitives observés dans la schizophrénie, au lieu d'anomalies au sein des différentes régions elles mêmes [9,47].

Tous les adolescents consommant du cannabis ne deviennent pas schizophrènes. Le cannabis est un facteur causal mais il ne peut à lui seul expliquer la maladie comme l'évoque cette hypothèse.

III.4.2.Facteurs de risques liés au cannabis impliqués dans le développement de la schizophrénie

En plus des facteurs génétiques et environnementaux qui sont nécessaires dans l'installation d'une schizophrénie, il existe des facteurs de risque liés au cannabis chez les jeunes qui peuvent augmenter la survenue de la schizophrénie. Ils dépendent bien évidemment du fait de consommer la drogue, mais aussi de l'âge de début de consommation, de la dose, du temps d'exposition et du taux de THC. Ces facteurs sont d'autant plus importants car ils augmentent le risque de développer la schizophrénie plus précocement.

III.4.2.1.Age de début de consommation

Le premier facteur de risque est la consommation précoce de cannabis chez les jeunes. En effet, depuis plusieurs années, l'âge de début de consommation et la découverte de la drogue se fait de plus en plus jeune. Le cannabis s'est banalisé chez l'adolescent jusque dans les collèges. Cette démocratisation de la consommation chez les jeunes est pourtant un risque majeur de survenue de schizophrénie qui risque, en plus, de débiter plus précocement.

Plus la consommation est commencée jeune et plus les dommages sur le cerveau sont importants. L'âge de la première exposition au cannabis est un facteur clé de la vulnérabilité aux effets nocifs de celui-ci [49].

L'adolescence est une période de maturation cérébrale, particulièrement vulnérable, et cette fenêtre temporelle est affecté par le cannabis : une consommation précoce est un facteur de risque pour les psychoses chez le jeune adulte [50].

Le lien temporel entre le cannabis et la schizophrénie a été établi. Alleback et al. (1993) et Leeson et al. (2011) ont démontré que la prise de cannabis précédait l'apparition des symptômes prodromiques qui marquent le début insidieux de la maladie, qui évolue ensuite par différentes étapes avec l'émergence des symptômes psychotiques marquant l'étape finale de la psychose [36,51].

Dragt et al. sont allées plus loin en montrant l'association entre un début précoce de consommation de cannabis et un âge plus jeune d'apparition des symptômes schizophréniques

comme l'anxiété, la dépersonnalisation, la pauvreté de la pensée et de la concentration (étude menée sur 245 personnes de 16 à 35 ans sur 18 mois en 2011) [52].

La consommation de cannabis avant l'âge de 14 ans prévoit fortement l'apparition de symptômes schizophréniques chez le jeune adulte, indépendamment des autres symptômes psychotiques, de la dépression ou d'un autre problème psychologique qui pourrait survenir durant l'adolescence ou durant la consommation d'autres drogues [53,54].

La forte association entre la consommation précoce du cannabis et le développement de symptômes spécifiques de la schizophrénie prédit aussi la trajectoire vers une personnalité schizoïde [53].

Ces associations restent significatives après ajustement des facteurs confondants et sont cohérentes avec l'hypothèse selon laquelle le cannabis peut causer ou précipiter l'installation d'une psychose après un certain temps [55].

Une étude néo-zélandaise effectuée par Arseneault et al. sur 1037 adolescents âgés de 15 à 18 ans en 2002, a démontré que la consommation avant et à l'âge de 15 ans est associée à un risque 4 fois supérieur de développer une schizophrénie vers l'âge de 26 ans en moyenne comparé à des consommateurs plus tardifs (18 ans et plus) [54,56].

D'autres études (McGrath et al., 2010 ; Schubart et al., 2011) ont montré que ceux ayant commencé le cannabis à 15 ans et moins multipliaient par 2 le risque de développer une psychose ; et que certains ayant commencé à 12 ans avec une grosse consommation ont de très gros risques d'être hospitalisés en psychiatrie plus tard [49]. L'âge de l'initiation du cannabis est directement associée à l'âge de la première hospitalisation qui est également diminué.

Un début précoce de consommation de cannabis prédit son utilisation même après la déclaration de la maladie. La moyenne d'âge d'initiation à la drogue des utilisateurs réguliers est d'environ 15 ans.

Il est préférable de faire abstinence assez rapidement, dans les premières années de consommation, car les symptômes schizophréniques seront moins élevés chez quelqu'un qui arrête plus tôt la drogue ou qui la commence plus tard (impact des effets au long terme).

La consommation de cannabis a tendance à diminuer spontanément au fil du temps avec un arrêt complet chez les trois quarts des usagers, souvent après plusieurs années.

Si la première consommation de cannabis est faite chez une personne plus âgée (après 25 ans), cela prédit un arrêt de la consommation qui se fera plus rapidement et il y aura moins de

risques d'expérimenter des symptômes psychotiques équivalents à la schizophrénie comme les psychoses cannabis-induite ou des hospitalisations durant les 2 premières années de consommation [51].

En effet, un âge plus jeune de déclaration de psychose est un indicateur de pronostic défavorable. La gravité des symptômes est plus élevée et la réponse aux antipsychotiques est plus faible [51,55]. Beaucoup de patients arrêtent la drogue après le diagnostic, mais pour ceux qui continuent, la psychose est plus difficile à traiter [51].

L'âge moyen des consommateurs réguliers était moins élevé que celui des consommateurs occasionnels ou des non consommateurs pour l'apparition des symptômes de la psychose [52]. Il existe donc une association temporelle entre l'âge d'initiation du cannabis et l'âge d'installation de la schizophrénie [50,51].

A l'inverse, des observations faites sur des schizophrènes après leur première hospitalisation montre que les usagers de cannabis ayant commencé tôt et devenus des consommateurs réguliers, étaient plus jeunes à la première admission et à la déclaration des premiers symptômes psychotiques [57,58]. Les personnes diagnostiquées avec une schizophrénie sévère avaient plus de risque d'avoir consommé du cannabis ou d'en consommer encore. En parallèle, il est présumé que les sujets avec une psychose débutant précocement sont plus susceptibles de consommer du cannabis que ceux avec un âge plus avancé lors du début de la maladie [55].

Une comparaison entre consommateurs précoces ou tardifs chez des adolescents montre un déficit du QI verbal et de la mémoire pour les plus jeunes consommateurs.

Les individus ayant consommé du cannabis avant 15 ans montrent des scores plus pauvres dans des tâches utilisant le lobe préfrontal par rapport à des consommateurs plus tardifs, comme la mémoire, l'attention, les tâches cognitives et l'intégration des informations au niveau du cortex préfrontal. (Fontes et al., 2011)

L'essentiel de ces résultats nous montre que la consommation de cannabis pendant l'adolescence peut mener à des déficits cognitifs impliquant le cortex préfrontal.

La consommation précoce de cannabis résulte dans le dysfonctionnement de l'attention avec une réduction de la vigilance et de l'attention. Le THC peut affecter de façon négative la maturation des circuits neuronaux dans les aires du cortex préfrontal chez un adolescent dépendant [40].

Ce lien pourrait avoir plusieurs explications selon les études :

- le cannabis serait le facteur déclencheur chez un individu susceptible et vulnérable.
- le rôle toxique du cannabis serait responsable du déclenchement de la maladie chez un individu jeune et non la présence d'une pathologie sous-jacente [51].

Cependant, la théorie qui est retenue dans la majorité des textes est la première. Le cannabis est un facteur causal de la schizophrénie mais ne peut expliquer à lui seul la déclaration de la maladie.

Les études estiment donc que la relation entre l'exposition à l'adolescence du cannabis et la schizophrénie existe en démontrant que sa consommation précoce augmente la symptomatologie chez l'adulte, avec une présence et une sévérité des symptômes plus importants.

La consommation précoce de cannabis chez l'adolescent est un facteur de risque pour la schizophrénie.

III.4.2.2.Dose de cannabis

Il est maintenant établi que la consommation régulière de cannabis et les désordres psychotiques, telle que la schizophrénie, sont associés dans la population générale, et les plus gros consommateurs sont sur-représentés parmi les nouveaux cas de schizophrénie.

Une grande consommation de cannabis à un âge jeune, en association à la prédisposition génétique à une psychose et à l'exposition à des facteurs environnementaux stressants, augmente le risque de développer une psychose plus tard dans la vie [54].

L'effet de la dose expose aussi le consommateur à un plus grand risque de dépendance qui mène à des effets significatifs pour l'usager et pour sa santé. Les troubles psychiatriques sont augmentés comme le risque de dépression, de suicide, d'anxiété ou de panique. Le lien entre la dépendance et la pauvreté psychosociale est important [59].

L'effet de la dose est définie dans certains textes (Tugwell et al., 2006 ; McLaren et al., 2010) comme un gradient biologique : une augmentation dans l'exposition au facteur de risque augmente le risque relatif de survenue d'un événement. De la même façon, le risque est réduit quand l'exposition est diminuée. C'est aussi connu comme l'effet dose-réponse [60]. Ici, c'est l'augmentation de l'exposition au cannabis qui augmente le risque relatif de la survenue d'une psychose comme la schizophrénie.

Cependant, il existe un nombre de limitations sur cette relation. Le taux de THC du cannabis varie considérablement d'une utilisation à une autre. De plus, quand les gens fument un joint de cannabis, ils peuvent le faire à plusieurs ou le fumer seul en plusieurs fois. Le nombre de fois qu'une personne fume du cannabis est donc une estimation approximative de la dose de cannabis. Il faut également noter que le cannabidiol (cannabinoïde présent dans le cannabis) est supposé avoir un effet antipsychotique en opposition aux effets du THC. Le contenu variable de la composition en cannabidiol complique encore plus l'interprétation des études sur l'effet dose-réponse. Malgré ces limitations, le lien a été prouvé et le risque demeure significatif [61].

Le THC crée des problèmes dans le cortex préfrontal pendant l'adolescence. La dose, la fenêtre temps et le temps d'exposition déterminent la sévérité et la localisation précise des troubles corticaux [41]. La consommation aiguë de cannabis peut mener à de nombreux effets transitoires suggérant un dérèglement spécifique par les cannabinoïdes pendant l'adolescence, responsable des déficits au long cours observés dans le fonctionnement du cortex préfrontal.

L'administration de cannabis par doses croissantes montre une réduction de l'amplitude des potentiels d'action impliqués dans l'attention et la cognition. Les mêmes résultats sont observés chez les schizophrènes (diminution de l'attention). Le cannabis dérègle le réseau cortical dynamique de la même façon que la schizophrénie [40]. Les données disponibles tendent à suggérer que la prise excessive de cannabis est capable de modifier la connexion neuronale dans certaines zones spécifiques du cerveau longtemps après la fin du traitement [38].

Des effets de la dose sont aussi observés sur le volume de certaines parties du cerveau : la réduction significative du volume de l'hippocampe est corrélée aux gros consommateurs chez les usagers de cannabis. Étude réalisée par Ashtari et al., (2011) sur 41 adolescents de 18 à 20 ans avec une histoire de consommation importante (5 à 6 joints par jour) après 6 mois de sevrage, comparé à 14 sujets sains [42].

En plus des effets mnésiques et cognitifs, des études ont montré une relation dose-réponse entre le cannabis et le risque de schizophrénie. Les preuves de plus en plus fréquentes montrent que l'exposition précoce et forte augmente le risque de développer une schizophrénie [36].

La première étude à avoir évoqué le lien entre la dose de cannabis consommée et le risque de schizophrénie est une étude suédoise en 1987 (Andreasson et al.) [62]. C'est une étude de cohorte large et longitudinale sur 45 570 hommes au cours de leur service militaire de 1969 à 1970. 97% des hommes de 18 à 20 ans ont été inclus. Les auteurs ont étudié la consommation de cannabis de ces militaires pendant leur service et les ont suivis pendant 15 ans. La relation entre la consommation de cannabis et les hospitalisations pour problème psychiatrique a ensuite été analysée. Bien que la majorité des personnes diagnostiquées schizophrènes dans les 15 années suivantes n'aient pas consommé de cannabis, une relation dose-réponse a été observée. Les personnes qui consommaient régulièrement du cannabis (défini comme plus de 50 prises à l'âge de 18 ans) ont un plus grand risque de développer une schizophrénie et étaient 6 fois plus susceptibles que les non consommateurs d'être diagnostiqués schizophrènes à l'âge de 33 ans.

Le cannabis est associé à une augmentation linéaire du risque de développer une schizophrénie, puisque le risque relatif est de 2,2 chez ceux qui ont consommé du cannabis au moins une fois et de 3 chez les consommateurs intermédiaires (consommation de 11 à 50 fois) à 6,7 chez les plus gros consommateurs.

Avec un ajustement pour d'autres facteurs de risque (adaptation à l'école, statut économique et social, abus de solvant, diagnostic de psychiatrie, traitement médicamenteux), le risque relatif est diminué mais reste significatif.

Plus tard, une réanalyse et extension de la même cohorte a été réalisée par Zammit et al., en 2002. Le suivi s'étendait cette fois sur 27 ans. L'étude a confirmé à nouveau la relation dose-dépendante. Les gros consommateurs de cannabis à 18 ans étaient encore 6 fois plus susceptibles que les non consommateurs d'être hospitalisés pour une schizophrénie dans les 27 ans qui ont suivis [36]. Elle a montré que la relation dose réponse du cannabis et de la schizophrénie persiste et reste prédictive sur le long cours, même après ajustement de facteurs confondants (autres stimulants, drogues et alcool), le risque relatif passe de 6 à 3 [49,60,61].

Entre 2002 et 2007, des études additionnelles ont été publiées qui approuvaient l'étude suédoise. Par exemple, une étude prospective des Pays-Bas : Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). Van Os et al. ont examiné les effets du cannabis sur les symptômes psychotiques. Elle comprenait 4104 personnes dont 4045 patients sans psychose (contrôles témoins) et 59 patients avec des antécédents de désordre psychotique. Ils ont été évalués pendant 3 ans.

Les personnes consommant du cannabis avaient presque 3 fois plus de risques de manifester des symptômes psychotiques après ajustement de différents facteurs. Une relation dose-réponse forte a été établie entre les gros consommateurs de cannabis et les symptômes psychotiques sévères avec un risque élevé. Les individus qui avaient déjà des problèmes psychotiques au début de l'étude étaient plus susceptibles de développer une schizophrénie s'ils consommaient du cannabis comparé à ceux qui n'en prenaient pas. Dans cette étude, le risque attribuable au cannabis sur la psychose et les symptômes psychotiques est estimé à 13% pour les sujets contrôles consommateurs et 50 % pour les cas avec des troubles psychotiques requérant un traitement psychiatrique [36,49].

Une autre étude de Henquet et al. (2005) a suivi 2437 sujets de 14 à 24 ans avec et sans risque de psychoses dans la population générale pendant 4 ans. Les résultats ont montré une augmentation du risque de psychose liée à la dose chez les sujets exposés au cannabis.

Les études ayant examiné la relation entre les fréquences de consommation de cannabis ou ayant comparé les fréquences de prise (grands et faibles consommateurs) ont toutes rapportés des résultats consistants avec un effet de dose-réponse. Dans les analyses, le risque de survenue de psychose (dont la schizophrénie) est plus élevé chez les consommateurs les plus fréquents de cannabis [60].

Ce risque est augmenté de 40% chez les individus consommateurs de cannabis. Il est augmenté de façon dose dépendante car il passe de 50 à 200 % chez les plus gros usagers. De plus, un plus grand risque de schizophrénie est prédit par un plus jeune âge de consommation de cannabis, résultats confirmés par une méta-analyse sur 7 études en 2007 (Moore et al) [63]. Le cannabis augmente le risque de survenue de psychose, indépendamment des effets de l'intoxication et des facteurs confondants [32].

Les consommateurs de cannabis ont des rechutes de symptômes psychotiques plus fréquentes que les non consommateurs, avec une relation dose-réponse. Les rechutes sont plus précoces et plus régulières chez les consommateurs journaliers que chez les autres consommateurs et les non consommateurs. Ces relations persistent après ajustement de variables (facteurs prémorbides, alcool, autres drogues) pendant la période de suivi [54].

Une comparaison entre des usagers réguliers, des anciens usagers et des non usagers, a été réalisée par Skosnik et al (2001). Le but était de récolter et d'analyser les réponses à un test de traits de la personnalité schizoïde. Les usagers réguliers ont obtenu un score significativement plus élevé que les deux autres groupes, et les auteurs ont conclu que l'action de la drogue elle-même produisait des traits identiques à la schizophrénie qui pourraient servir à un modèle expérimental pour des recherches futures [59].

Chez les schizophrènes, un plus haut niveau de consommation de cannabis est observé, souvent pendant l'adolescence. Dans une étude rétrospective de Allebeck et al (1993), il a été montré que la plupart des schizophrènes consommant du cannabis avaient une très forte consommation dans l'année précédant l'installation des symptômes psychotiques. Cette association reste importante après un ajustement sur différents facteurs [64].

Une autre étude sur 229 patients schizophrènes en 2010 a démontré les effets de la dose de cannabis dans l'exacerbation des symptômes plus désorganisés et sévères (Foti et al). Le taux de consommation de cannabis était de 66,2% chez ces patients et 43% étaient en situation d'abus ou de dépendance selon les critères du DSM-III. En moyenne, les consommateurs réguliers étaient plus jeunes à la première admission et avaient un âge de survenue de la maladie plus jeune [58].

Cet effet dose-temps-effet est l'une des raisons pour laquelle tous les individus consommant du cannabis pendant l'adolescence ne développent pas une psychose plus tard. Une exposition moins sévère résulte en un effet moins important et dangereux. D'un autre côté, ce modèle est utile pour expliquer l'explication du développement d'une psychose après une exposition au cannabis pendant l'adolescence chez des personnes non vulnérables à la schizophrénie [41].

III.4.2.3. Temps d'exposition

Les études sur le cannabis en lien avec la schizophrénie, au court terme (jours à mois) ou au long terme (années), sont peu nombreuses et les données sont rares. Peu d'études ont réellement examiné cet effet car il y a beaucoup de facteurs associés qui modifient les résultats. Le temps d'exposition est corrélé à l'âge de début de consommation, à la dose et à la variété de cannabis consommée. Il est difficile de séparer ces différents facteurs et d'interpréter cette donnée seule. Néanmoins, certaines études s'y sont intéressées et leurs résultats restent concordants avec les données déjà connues : le cannabis possède des effets nuisibles au long terme et joue un rôle dans le développement de la schizophrénie.

Des études animales sur des rats ont été effectuées ces 15 dernières années. O'Shea et al. (2004,2006), Quinn et al. (2008), Realini et al. (2010) et Schneider et Koch (2003) ont évalués les effets au long terme du cannabis pendant l'adolescence sur la cognition, les réactions émotionnelles et la psychose. Des déficits cognitifs ont été observés au bout de 15 à 30 jours d'utilisation de cannabinoïdes naturels ou synthétiques. Rubino et al. (2011) observent aussi une altération des réactions émotionnelles avec un déficit du comportement social. Les effets ne se produisent pas quand l'administration chronique est faite chez des rats adultes. Pour déterminer le lien avec la schizophrénie, des modèles animaux existent, qui se rapprochent assez fidèlement des symptômes observés chez les humains. Une grande partie des résultats supporte l'hypothèse que le cannabis au long terme représente un facteur de risque pour le développement de symptômes psychotiques [31].

Déterminer l'impact au long terme de la consommation occasionnelle ou fréquente de cannabis sur le développement cérébral pendant l'adolescence est d'une importance cruciale. Les informations d'études épidémiologiques et expérimentales montrent que la preuve émergente suggère fortement que l'exposition au cannabis pendant l'adolescence augmente la vulnérabilité d'un adulte à la schizophrénie, ainsi qu'à l'addiction à d'autres drogues et peut produire des effets au long terme sur l'anxiété et les troubles de l'humeur. Le temps de consommation est un facteur de risque qui explique en partie le rôle du cannabis dans la survenue d'une psychose [37].

La première étude que l'on peut retrouver sur ce lien a été faite en Allemagne en 1972. Entre 1968 et 1971, la consommation prolongée de cannabis a été étudiée chez des militaires américains en service. Teenant et al. ont émis l'hypothèse que la consommation forte et chronique pouvait précipiter une schizophrénie. Ils ont rapporté 112 cas de réactions schizophréniques persistantes après une consommation prolongée de cannabis et ont montré la preuve d'une augmentation par 4 de l'incidence de la schizophrénie chez ces sujets.

Le risque de schizophrénie est encore plus augmenté chez les jeunes qui commencent tôt (15 ans) et avec une durée de consommation supérieure à 6 ans, par des modifications du système ecB et du fonctionnement du cerveau [64].

Les effets nuisibles sur le système ecB sont encore plus visibles après une exposition chronique au cannabis [41], ainsi que les effets sur la substance grise [46] et l'hippocampe [42]. Une exposition cumulative prédit une plus grande perte d'épaisseur et une altération du développement de la substance grise dans certaines régions corticales, comparé à des non consommateurs, à l'adolescence. L'effet est aussi présent sur le système cognitif, plus le contact avec la drogue dure pendant l'adolescence et plus les dégâts sont importants [46].

L'association est à nouveau retrouvée des années plus tard. La quantité et la durée de consommation du cannabis peuvent influencer l'installation de la psychose. Les consommateurs de cannabis subissant un premier épisode de psychose étaient plus susceptibles d'avoir consommé du cannabis pendant une longue période, et chaque jour, comparé aux contrôles sains (enquête sur la population générale) [49].

Le lien de temporalité et de causalité ont été prouvés entre le cannabis et la schizophrénie dans de nombreuses études, montrant que la schizophrénie débutait après une consommation de cannabis de plusieurs années.

Le début de la consommation de cannabis précède le début de la schizophrénie d'au moins un an en cas de consommation massive (Linszen et al., 1994). Un intervalle de 5 à 8 ans, selon les études, est observé avant le début de la schizophrénie, dans le cas d'une consommation régulière (Hambrecht et Hafner, 2000) [36,54]. Un risque significatif existe après 6 ans d'exposition au cannabis selon Leeson et al (2012) [51].

Cela prouve qu'il est nécessaire que l'exposition au cannabis s'effectue sur une certaine durée pour précipiter certaines schizophrénies [37].

L'étude NEMESIS (voir III.4.2.2) qui a suivi des hommes et femmes âgés de 18 à 64 ans, montre que l'effet du cannabis sur le risque de psychose est un effet au long terme. Au début de l'étude, les personnes ont été séparées en deux groupes. Dans le premier, aucune des personnes incluses n'avait de troubles psychotiques au départ. Le deuxième groupe comprend les personnes qui montrent un désordre psychotique au début de l'étude. L'effet prédictif du cannabis sur des symptômes psychotiques ultérieurs était plus fort pour le deuxième groupe que pour le premier. La consommation de cannabis au moment de l'inclusion était plus prédictive de symptômes psychotiques 3 ans après, comparé à ceux ayant commencé à en consommer pendant les 3 années de suivi. Les auteurs l'interprètent comme une preuve que l'effet aigu du cannabis ne peut être responsable entièrement de l'association entre le cannabis et la psychose, mais qu'il résulte d'un effet au long cours. Ces résultats ont été obtenus après ajustement pour l'âge, le sexe, le statut socio-économique et l'usage d'autres drogues [60].

En 2011, Kuepper et al. ont analysé les données d'une autre étude menée en Allemagne pendant 10 ans sur 1923 participants âgés de 14 à 24 ans au départ, dont 1530 étaient non consommateurs de cannabis et 393 consommateurs sur toute la durée de l'étude. Le but était de mesurer l'incidence et la persistance des symptômes psychotiques après la consommation de cannabis à l'adolescence. Ces données étaient évaluées à trois moments : au début de l'étude (T1), à 3,5 ans (T2) et à 8,4 ans (T3), puis le bilan était réalisé après 10 années de suivi [65].

Au départ, 247 participants consommaient du cannabis : 23% en consommaient presque chaque jour, 28% en consommaient toutes les semaines, 23% en consommaient mensuellement et 26% moins d'une fois par mois. A T2, 392 participants ont rapporté avoir consommé du cannabis avec une fréquence moyenne de prise de 130 fois sur la durée de 3,5 ans.

Les symptômes psychotiques ont été rapportés par 436 participants à T2 et par 231 participants à T3.

Le taux d'incidence des symptômes psychotiques à T2 est de 31% chez les individus exposés contre 20% chez les non exposés, ces taux étaient de 14% et 8% respectivement à T3.

L'interprétation des résultats de l'étude montre un lien significatif entre la consommation de cannabis au long cours et le développement d'une psychose persistante après ajustement pour l'âge, le sexe, le statut socio-économique, la consommation d'autres drogues, l'environnement urbain ou rural, les traumatismes pendant l'enfance et le début de consommation de cannabis (soit au début de l'étude ou à T2). Le risque d'expériences psychotiques était significativement

augmenté à T3 après une plus longue consommation de drogue.

La consommation continue de cannabis est un facteur de risque pour le développement et la persistance de symptômes psychotiques qui sont normalement transitoires, chez les jeunes.

Ce résultat est en lien avec une autre étude montrant que la consommation continue de cannabis dans le temps augmente le risque de psychose de façon dose-dépendante.

C'est aussi en accord avec l'hypothèse qu'un processus de sensibilisation peut être à la base de l'émergence et de la persistance des expériences psychotiques comme un indicateur de responsabilité au désordre psychotique.

Les auteurs suggèrent qu'un processus de sensibilisation est à la base de l'association cannabis/psychose. La sensibilisation est le phénomène d'une exposition répétée à un facteur environnemental stressant qui mène progressivement à des réponses plus importantes dans le temps [65].

Une méta analyse de 7 études sur le lien entre le cannabis et la schizophrénie a aussi été réalisée. Les résultats montrent un risque augmenté pour la survenue d'une psychose chez les personnes qui consomment du cannabis plus fréquemment et régulièrement comparé aux non consommateurs de cannabis et aux consommateurs occasionnels, dans chaque étude où les données sont disponibles [63].

Ce risque peut être dû à une exposition cumulative au cannabis plutôt qu'à une période sensible d'exposition pour certains auteurs, même si l'explication des deux causes cumulées reste plus plausible.

Il existe plusieurs questionnaires pour évaluer la schizotypie, utilisés en recherche ou dans le cas d'études sur la vulnérabilité à la schizophrénie par exemple.

Une revue de la littérature scientifique de Szoke et al (2014), sur 29 études a permis de comparer les résultats d'études sur des questionnaires de schizotypie. Une première comparaison a été faite entre les scores schizotypiques de sujets qui n'ont jamais consommé de cannabis et de sujets qui en ont consommé au moins une fois (jamais contre déjà). Parmi les consommateurs, une autre comparaison a été faite entre les consommateurs réguliers et les autres consommateurs (réguliers vs autres).

Les analyses ont été faites sur les symptômes positifs, négatifs et désorganisés et les résultats ont été séparés.

Le groupe cannabis et consommateurs réguliers ont obtenu des scores plus élevés.

La consommation de cannabis est donc associée à une augmentation des traits schizotypiques [66].

Dans un autre registre, en utilisant une gamme d'indices de psychoses, McGrath et al (2010) ont trouvé que la durée de consommation de cannabis est reliée à un événement psychotique [56].

Depuis quelques années, le lien entre la consommation chronique de cannabis et la psychose est associé à la variété consommée, spécialement aux nouvelles variétés synthétiques. Elles peuvent précipiter une schizophrénie chez les individus vulnérables [56,64].

III.4.2.4.Taux de THC

Le taux de THC n'a cessé d'augmenter depuis 20 ans. Il est passé de 3,4% en 1993 à 8,8 % en 2008, avec des concentrations encore plus élevées dans certaines variétés naturelles comme le sinsemilla (11,1%) ou le skunk (15%). Dans un contexte où la marijuana médicale et même le cannabis à usage récréatif est de plus en plus légalisé dans certains états des États-Unis et au Canada, les gens imaginent que cette drogue est naturelle et sans effets sur l'organisme. Comme résultat, des personnes, dont celles plus à risque de développer une psychose, qui n'auraient pas osé se procurer une drogue illégale à cause des conséquences avant, peuvent maintenant s'exposer au cannabis sans problème légal. Ce n'est pas le cas en France, même s'il est facile de se procurer du cannabis dans la rue ou de cultiver soi même les plants.

III.4.2.4.1.Nouvelles variétés de cannabis

Les cultures intensives intérieures se sont généralisées en Europe. Ces cultures font appel à des variétés de graines améliorées et à des procédures telles que le chauffage et l'éclairage artificiels, la culture hydroponique (culture hors sol) dans des solutions nutritives ou la propagation de plantes femelles. Il en résulte une production élevée de matériel floral (quelquefois désigné sous le nom de «skunk») [67]. Le Skunk désigne en fait une variété plus puissante de cannabis, car elle est le produit du croisement de diverses variétés primitives

visant à optimiser certaines caractéristiques recherchées, comme la puissance [68].

Le Sinsemilia est un plant de cannabis qui s'est aussi beaucoup développé. Les boutons floraux ont été supprimés afin d'éviter que la fleur ne se développe. La plante de cannabis est donc rendue stérile par ce procédé qui a éliminé les plants mâles, et toute pollinisation se révèle donc impossible. La formation de fleurs ainsi écartée, toute l'énergie du plant va être tournée vers la production de THC. La plante va combler les espaces qui étaient réservés aux graines par de la résine imprégnée de cette molécule.

Avant la propagation de variétés très puissantes destinées à être cultivées en intérieur, de nombreux utilisateurs de cannabis dépendaient du cannabis importé qui était souvent cultivé, transporté et stocké dans de mauvaises conditions. C'est une autre raison du développement de ces cultures. Le cannabis produit selon des méthodes de production intensives et de croisements sélectifs en intérieur peut présenter une teneur moyenne deux à trois fois plus élevée que celle de l'herbe de cannabis importée [67].

Le cannabis contient plus de 70 cannabinoïdes différents parmi lesquels le THC est le principal agent psychoactif, alors que le cannabidiol (CBD) a des effets antipsychotiques.

La résine de cannabis et l'herbe contiennent des quantités similaires de THC (2-4%) alors que les concentrations dans le skunk sont beaucoup plus élevées (entre 12 et 18%). Le CBD dans la résine est présent dans la même proportion que le THC alors qu'il est pratiquement absent dans l'herbe et le skunk .

Le CBD n'a pas d'affinités pour les Rc CB1 et CB2 mais il agit comme un antagoniste des agonistes cannabinoïdes, tempérant les effets psychomimétiques du THC. Il semble protéger les consommateurs contre le déficit cognitif et les effets psychotiques mais sur une consommation au long cours, car cet effet protecteur ne se produirait que progressivement chez des consommateurs réguliers. Cependant, il semblerait que le CBD préserve contre la perte de la mémoire et la réduction du bien être psychologique quand les taux de THC sont élevés, sans effet d'attente [64].

Les nouvelles variétés et autres mélanges croisés contiennent des taux élevés de THC et sont très populaires en Europe depuis quelques temps. Il n'est pas surprenant qu'une plus haute concentration de THC soit plus susceptible d'avoir des effets nuisibles sur la santé mentale [64].

III.4.2.4.2. Cannabinoïdes de synthèse [64,69]

Les cannabinoïdes de synthèse sont similaires d'un point de vue fonctionnel au THC. Ils se lient aux mêmes récepteurs cannabinoïdes dans le cerveau et d'autres organes de la même façon que le ligand endogène AEA. Cependant, contrairement au THC qui est un agoniste partiel des Rc CB1 et CB2, les cannabinoïdes de synthèse sont des agonistes complets et puissants avec une affinité bien plus forte que le THC pour ces Rc. Les agonistes des récepteurs cannabinoïdes simulent les effets du THC en interagissant avec les Rc CB1 du cerveau. Ils ont été développés au cours des 40 dernières années comme agents thérapeutiques potentiels, souvent pour le traitement de la douleur. Cependant, il s'est avéré difficile d'isoler les propriétés thérapeutiques des effets psychoactifs non désirés.

A l'état pur, ces substances sont soit des solides, soit des huiles. Vers la fin de l'année 2008, plusieurs cannabinoïdes ont été détectés dans des mélanges d'herbes à fumer. Ces mélanges d'herbes sont généralement vendus dans des sachets métalliques, contenant 3 g de matière végétale sèche broyée et d'additifs chimiques (suffisant pour 8 joints) sous différents noms : Spice, K2, Yucatan Fire... Le ou les cannabinoïdes synthétiques sont pulvérisés sur le mélange d'herbes. Un certain nombre de plantes sont répertoriées sur l'emballage, mais la plupart ne sont pas écrites. Ils sont vendus comme étant impropres à la consommation humaine, sous le nom d'encens, de désodorisants d'ambiance ou de pots pourris et toujours comme des substances naturelles et inoffensives. Il est très facile de s'en procurer sur internet (12 à 25 euros le paquet) et la livraison est rapide.

Aux États-Unis et au Canada, le spice est légal dans la plupart des États et ces sachets sont disponibles en vente libre dans certaines épiceries ou stations service (« Head shops »). Cela évite au produit d'être soumis aux règlements fédéraux très contraignants en matière de médicaments et autres produits destinés à être fumés ou ingérés.

Ils ne contiennent ni tabac, ni cannabis, mais lorsqu'ils sont fumés, ils produisent des effets similaires au cannabis.



Figure 7 : Paquets de K2 et de Spice et leur contenu [70].

Cependant, on sait peu de chose au sujet de la pharmacologie et de la toxicologie des cannabinoïdes de synthèse et peu d'études humaines formelles ont été publiées. Il est possible qu'indépendamment de leur puissance élevée, certains cannabinoïdes peuvent avoir des demi-vies particulièrement longues, conduisant potentiellement à un effet psychoactif prolongé. En outre, il peut y avoir une variabilité considérable inter- et intra-lots dans les mélanges à fumer, que ce soit en termes de substances présentes qu'en termes de quantité. Ainsi, la possibilité d'overdose est plus probable qu'avec le cannabis.

En France, les autorités sanitaires ont réagi rapidement. Depuis 2009, la vente et la consommation de ce cannabis de synthèse sont illégales. Certains composants sont répertoriés comme des drogues.

En dépit des attaques dont il fait l'objet dans le monde occidental, le Spice continue à être produit. A chaque nouvelle interdiction, les producteurs créent une nouvelle génération de produits non testés aux effets inconnus mais identiques au cannabis et médiés par les Rc CB1. Plus de 50 composants avec des propriétés cannabimimétiques sont toujours en cours d'identification.

La prévalence du Spice chez les jeunes n'est pas connue. En France, il semble que la consommation de cannabis de synthèse reste encore marginale, mais les chiffres exacts sont inconnus.

Une enquête auprès de 1463 étudiants âgés de 15 à 18 ans dans les écoles de Francfort, a révélé que près de 6 % des répondants avaient consommé du Spice au moins une fois. Ce chiffre est de 11,4% aux États-Unis [61].

Les mélanges de Spice produisent un renforcement psychoactif, sont très attractifs, perçus comme des drogues douces et non facilement détectables dans les échantillons d'urines et de sang. Ils apportent une meilleure satisfaction aux attentes des consommateurs, car leurs effets psychoactifs sont plus puissants que le cannabis.

III.4.2.4.3. Effets et études des nouveaux cannabinoïdes [61,64]

A la lumière des résultats, il semble que la puissance et le type de cannabis consommé sont importants sur l'induction de la psychose. L'émergence de puissants cannabinoïdes synthétiques ces dix dernières années apporte une autre source sur le lien entre les cannabinoïdes et les psychoses. Certaines variétés peuvent être associées avec un plus haut risque de psychose. Le taux plus élevé du THC permet une puissance plus importante des produits.

Une étude expérimentale sur des sujets sains a exploré les effets aigus de forts taux de THC en intra-veineuse. D'Souza et al (2008) ont trouvé que les symptômes psychotiques résultants étaient dose dépendants. De plus, Gossop et al (1995) ont montré que l'inhalation de THC augmente de façon aiguë la dopamine striatale qui est sans doute à l'origine des symptômes psychotiques.

Il n'y a pas d'études de contrôle sur les effets psychomimétiques des cannabinoïdes synthétiques, les informations disponibles à propos de leurs effets chez les humains consistent en des informations rétrospectives sur les effets indésirables relatifs à leur utilisation, données par les urgences ou les centres de poisons, les rapports de police, les médias ou par les consommateurs sur internet. De façon générale, les observations cliniques sont limitées en France. La grande majorité viennent des États-Unis.

Certains consommateurs de Spice ont rapportés des effets similaires ou plus forts que ceux obtenus en fumant du cannabis, comme un relâchement physique, des changements de perception et une euphorie légère.

Sur des forums internet, un nombre croissant de consommateurs ont rapportés des expériences de symptômes psychotiques après avoir fumé du Spice. Les effets psychomimétiques décrits

sont une altération de la conscience, anxiété, irritabilité, agitation, confusion, désorientation, hallucinations, paranoïa et psychose.

Sur une étude internet, les plus grands consommateurs de Spice affirment avoir ressenti une paranoïa (11%), des hallucinations (3%), et le sentiment d'être dans un rêve (26%) la plupart du temps ou à chaque fois qu'ils ont consommé cette drogue. Les mêmes effets sont retrouvés dans des dossiers médicaux.

Les effets des cannabinoïdes de synthèse sont souvent imprévisibles, et les conséquences sur la santé peuvent être beaucoup plus graves : "Crise d'angoisse, troubles du sommeil, hypotension sévère, hallucinations, perte de conscience, dommages aux reins, problèmes cardiaques, avec parfois des palpitations plusieurs heures après la prise", détaille le vice-président de SOS Addiction.

La majorité des cas rapportés sont sur des jeunes de 25 ans et moins. Ces effets sont présents à la fois chez des personnes avec ou sans antécédents de troubles psychiatriques. Cette puissance peut être spécialement dangereuse et nuisible à la santé mentale et une étude récente démontre clairement que les patients avec un premier épisode de psychose avaient recours préférentiellement à des préparations de cannabis fortement dosées comme le skunk. Il y a un nombre de compte rendus de psychoses aiguës et persistantes suivant la prise immédiate de Spice, parfois avec des survenues catastrophiques.

Aux États-Unis, les visites du département des urgences liées au cannabinoïdes (149 visites pour 100 000 habitants) sont au deuxième rang derrière la cocaïne (157,8 pour 100 000 habitants) et ne cessent d'augmenter suite aux effets aigus de ces drogues. Le centre américain des poisons a constaté une augmentation exponentielle dans le nombre d'appels lié à la consommation de Spice, avec 53 appels en 2009 à plus de 6000 en 2011.

D'autres rapports provenant des forces de police, montrent des personnes ayant commis des délits ou des crimes plus ou moins graves et déclarés inaptes de leur comportement car sous l'emprise de cette drogue. Ces cas restent rares et spectaculaires et ne doivent pas être généralisés, mais ils deviennent plus nombreux au fil des ans.

Des documents rapportent la capacité de ces composants à précipiter une rechute psychotique chez les patients avec un désordre psychotique pré-existant et la survenue de symptômes psychotiques chez des gens sans antécédents de psychose. Les cas de rechute de patients psychotiques ont souvent été rapportés dans des dossiers médicaux et confirmés dans une étude en Nouvelle-Zélande sur 15 patients psychotiques (Every-Palmer et al., 2011) [61].

Chez un jeune homme de 25 ans, avec une histoire d'épisodes psychotiques récurrents induits par le cannabis et un historique familial de schizophrénie, qui était stable depuis 2 ans, la prise de Spice a causé une rechute importante. La drogue a déclenché à la fois l'exacerbation aiguë des symptômes induits par le cannabis (anxiété, hallucinations) et l'émergence de nouveaux symptômes, tels que des hallucinations paranoïaques récurrentes. L'absence de CBD, présumé pour avoir des effets antipsychotiques peut contribuer à la réactivation des symptômes aigus après abus de Spice.

Sur les personnes qui en consomment régulièrement et ayant des problèmes psychotiques, il y n'a pas encore été décrit de symptômes de tolérance et de sevrage. Toutefois, cette unique étude ne porte que sur 15 patients hospitalisés avec une maladie mentale sérieuse dans un centre de détention (Every-Palmer et al., 2011).

Des informations très limitées sont disponibles sur la sécurité des ingrédients de ces nouvelles drogues chez l'humain. De nombreux biais de sélection et des limites sont présents dans les publications éparses disponibles. La plupart des données sont relayées par les médias et présentent des cas extrêmes non extrapolables. Il reste encore de nombreuses recherches à faire. Malgré cela, il semble tout de même probable que des dommages sérieux sur la santé chez les personnes qui en abusent sont hautement probables, tout comme la probabilité de développer des symptômes psychotiques et des psychoses.

III.4.2.5.Lien avec la génétique

Depuis quelques années, les études estiment que le lien entre le cannabis et la schizophrénie existe mais avec l'intervention de facteurs génétiques et environnementaux. C'est pourquoi les chercheurs se sont penchés sur la question de la génétique en étudiant des gènes et leurs polymorphismes qui seraient impliqués dans la maladie, en lien ou non avec la consommation de cannabis. Certains facteurs génétiques semblent conférer une vulnérabilité au déclenchement de la psychose après exposition au cannabis. Un nombre d'études récentes illustrent comment ces facteurs génétiques spécifiques modèrent les effets du cannabis sur le risque de la psychose.

III.4.2.5.1. Le gène COMT

La cathéchol-o-méthyltransférase (COMT) est une enzyme responsable de la dégradation des cathécolamines, dont la dopamine, dans la fente synaptique où le NT est libéré [37]. La COMT a un rôle important au niveau du cortex préfrontal, contrairement au striatum, où la dopamine est éliminée par un transporteur.

Le gène de la COMT est l'un des premiers à avoir été étudié, et semble être le plus spécifique dans le lien entre la schizophrénie et le cannabis. Il module le risque de désordre psychotique chez un adolescent consommateur de cannabis [61].

Lotte et al. (1995) et Lachman et al. (1996) ont découvert le polymorphisme de ce gène chez l'Homme, traduit par une substitution au niveau du codon 158. Elle résulte en l'obtention d'une valine (val) à la place d'une méthionine (met) et est associée à une augmentation importante de l'activité enzymatique [10].

On retrouve donc dans la population des métaboliseurs rapides qui sont homozygotes val/val au locus 158 ; des homozygotes met/met qui sont les métaboliseurs lents et des intermédiaires hétérozygotes val/met. Les métaboliseurs rapides représentent environ 40% de la population.

Les homozygotes val/val qui catabolisent beaucoup plus vite la dopamine, présentent donc des taux du NT plus faibles, contrairement aux homozygotes met/met qui présentent le plus haut taux de dopamine [61]. L'activité augmentée de la COMT mène donc à une transmission neuronale diminuée dans le cortex préfrontal, liée à un déficit cognitif et à des taux plus élevés de dopamine au niveau mésolimbique (observé dans certaines psychoses) [36].

Dans une étude publiée en 2005 par Caspi et al., effectuée sur 803 individus pendant 25 ans, les résultats montrent que le risque de développer un désordre psychotique en association avec la consommation de cannabis était 10 fois plus élevé chez les homozygotes valine [54]. Les auteurs suggèrent que l'interaction gène-environnement observée peut être limitée à la période sensible du développement cérébral à l'adolescence [10].

D'autres études ont suivi (par Henquet et al. en 2006 puis par Hides et al. en 2009), montrant que les individus possédant ce polymorphisme avaient plus de risque de développer une psychose aiguë en réponse à l'exposition au THC [61,71].

Estrada et al. (2011) ont même permis de montrer un lien entre le polymorphisme du gène COMT et l'âge de début de la psychose parmi les consommateurs de cannabis. Les homozygotes pour la valine avaient le plus jeune âge de début de la maladie avec une

moyenne d'environ 15,4 ans ; les homozygotes pour la méthionine avaient l'âge le plus tardif avec une moyenne de 18,8 ans et les hétérozygotes un âge d'environ 17,1 ans [61].

Concernant le lien avec la schizophrénie, il est plus difficile à établir. Il a été prouvé dans certaines études mais d'autres n'ont pas réussi à confirmer cette hypothèse.

Chez les consommateurs de cannabis, la schizophrénie est observée de façon prédominante avec au moins une copie de ce gène. De plus, Caspi et al. (2005) ont montré que les effets psychomimétiques du THC sont plus marqués avec l'allèle valine [36]. Les études sur les animaux confirment ce lien génétique perturbé.

Si une minorité vulnérable possède une prédisposition pour le développement d'une schizophrénie, le polymorphisme du gène COMT peut en être responsable (Moore et al. en 1999 et Kapur en 2004) [10]. Cette hypothèse montre l'interaction entre le polymorphisme de la COMT associé à l'usage du cannabis chez l'adolescent dans le développement de la psychose, si les sujets ont consommé la drogue avant 15 ans ou s'il étaient au moins des consommateurs réguliers à 18 ans [52,63].

Vinkers et al (2013) ont exposé un lien entre le gène COMT, la consommation de cannabis et un abus ou un traumatisme durant l'enfance : le risque de développer des symptômes positifs et négatifs d'une psychose sont significativement augmentés [61].

Ces études mettent en lumière l'association entre le cannabis consommé à l'adolescence et la schizophrénie, avec le rôle de facteurs génétiques [37]. Mais il reste encore beaucoup d'études et de travaux à faire pour prouver pleinement ce lien.

III.4.2.5.2. Le gène AKT-1 [54,61]

L'AKT-1 est une enzyme (sérine thréonine kinase) qui agit en inactivant la kinase glycogène synthase (GSK-3) par phosphorylation. L'interaction entre AKT-1 et GSK-3 est impliquée dans de nombreux processus cellulaires importants comme la prolifération, l'apoptose ou la transcription. Il semble que les Rc D2 soient impliqués dans la signalisation AKT-1/GSK-3, régulée par les cannabinoïdes (Beaulieu et al., 2007).

En effet, *in vitro*, Sanchez et al. (2003) ont montré que les cannabinoïdes sont capables de stimuler l'enzyme AKT1 via les Rc CB1 et CB2. *In vivo*, Ozaita et al. (2007) ont confirmé cette hypothèse sur des souris.

De plus, le gène est impliqué dans la schizophrénie. Emamian et al. (2004) et Thiselton et al. (2008) ont montré des taux plus bas d'AKT-1 dans le cortex préfrontal de patients schizophrènes *post mortem*.

Un polymorphisme existe pour ce gène et il semblerait que le génotype C/C soit impliqué dans l'augmentation du risque de désordre psychotique. Les homozygotes pour cet allèle parmi les patients psychotiques ont deux fois plus de risque d'avoir une histoire de consommation de cannabis par rapport aux génotypes T/T (Van Winkel et al, 2011).

Ce polymorphisme serait dû à un changement de nucléotide qui semble médier les effets à court terme ou à long terme de l'expression d'une psychose associée à la consommation de cannabis.

L'importance de l'interaction entre le gène AKT-1 et le cannabis est forte. Les consommateurs réguliers de cannabis avaient 7 fois plus de risque de développer un désordre psychotique avec le génotype C/C que les autres selon une étude de Di Forti et al. (2012).

Les résultats concluent que la variation génétique sur AKT-1 influence le risque de développer un désordre psychotique chez les usagers de cannabis.

III.4.2.5.3. Le gène NRG-1 [36,61]

Le gène neuréguline 1 (NRG-1) joue un rôle dans l'expression et l'activation de Rc de différents neurotransmetteurs comme le NMDA, le GABA et l'acétylcholine. Il intervient dans différents processus neurodéveloppementaux liés à la schizophrénie et semble impliqué dans la survenue de la maladie. Stefansson et al. (2002, 2003 et 2004) et Munafo et al. (2006, 2008) ont identifié des associations dans de nombreuses populations entre certains haplotypes du gène NRG-1 et la schizophrénie.

Une délétion au niveau du gène permet d'augmenter la sensibilité des souris aux effets des cannabinoïdes, particulièrement sous conditions stressantes. Ces souris ont montré une plus grande diminution de la réponse aux stimuli dans l'évaluation des processus sensitifs et moteurs, connus pour être altérés dans la schizophrénie, suivant l'administration de THC (Boucher et al., 2007). Cependant, les études n'ont pas encore été étendues à l'Homme.

III.4.2.5.4.Le gène CNR-1 [32,36]

Le gène CNR-1 code pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB1. Les polymorphismes de ce gène sont associés à l'alcoolisme et à la consommation de drogues chez les humains (Ponce et al., 2003 ; Schmidt et al., 2002 ; Zhang et al., 2004). Une variété de polymorphisme de CNR-1 a été étudié dans l'association à la schizophrénie, avec des résultats mixtes.

Le polymorphisme résulte en la répétition de 9 fois le triplet AAT (adénosine, thymine), dans une région précise du gène (Ujike et al., 2002).

Ces altérations génétiques affectant le gène CNR-1 peuvent être liés à la schizophrénie hébéphrénique (forme sévère de schizophrénie, touchant principalement les adolescents et marquée par la prédominance de la dissociation). Il semblerait que l'expression du polymorphisme du gène CNR1 soit lié à une prédisposition particulière de développer ce type de schizophrénie. Mais peu d'études ont étayé cette hypothèse avec un faible nombre de participants (Chavarria-Siles et al., 2008).

Il a également été montré une sensibilité plus élevée pour les effets psychomimétiques du THC.

D'un autre côté, le gène CNR-1 peut aussi être lié à une protection contre la psychose ou à une meilleure réponse thérapeutique, s'il y a une répétition de 17 fois du triplet AAT. Ce polymorphisme serait associé aux effets thérapeutiques des antipsychotiques, avec une meilleure réponse pharmacologique chez les patients schizophrènes (Hamdani et al., 2008).

Il existe donc deux possibilités selon les polymorphismes du gène CNR-1 dépendant du nombre de répétitions des triplets : l'un serait associé à un risque élevé de schizophrénie et l'autre à une protection ou une meilleure réponse aux traitements médicamenteux.

III.4.2.5.5.Autres gènes [36,61]

D'autres gènes sont en cours d'étude et semblent impliqués dans l'interaction entre la consommation de cannabis et le développement d'une psychose.

Tout d'abord le gène DAT1, qui code pour un transporteur de la dopamine et permet son élimination de la synapse dans les régions striatales. Un polymorphisme impliquant un nombre variable de répétition en tandem VNTR (variable number tandem repeat : région dans le génome où une séquence de nucléotide est organisé en répétition en tandem) serait impliqué (Bhattacharyya et al., 2012).

DAT1 a été associé à la schizophrénie, indépendamment du cannabis, par Talkowski et al. en 2008.

Le facteur BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) ou facteur neurotrophique dérivé du cerveau (équivalent à un facteur de croissance), est également étudié.

Il serait impliqué dans la physiopathologie de désordres psychiatriques incluant la schizophrénie (Shoval et al. (2005), Buckley et al. (2007), Pillai et al. (2008)).

Decoster et al. (2011) ont rapporté des interactions significatives entre le génotype du facteur BDNF et l'exposition au cannabis chez des patientes schizophrènes. Chez ces femmes, la consommation de cannabis était associée à un âge plus jeune de début de psychose, lié au génotype valine/valine.

Le lien entre le système endocannabinoïde et le système gabaergique sont aussi en cours d'étude.

Cependant, il semble improbable que la variation d'un seul gène puisse expliquer les différences de sensibilité au THC chez les personnes à risque de psychoses. Des processus plus complexes sont impliqués dans la survenue de la schizophrénie et interagissent entre eux, principalement chez les jeunes consommateurs de cannabis. Les facteurs environnementaux jouent aussi un rôle chez ces personnes vulnérables.

Les personnes possédant plusieurs variations génétiques semblent plus sensibles aux effets du cannabis que les sujets n'en possédant qu'une seule [54]. De nombreux autres gènes sont en cours d'étude, tout comme le mécanisme d'action des cannabinoïdes.

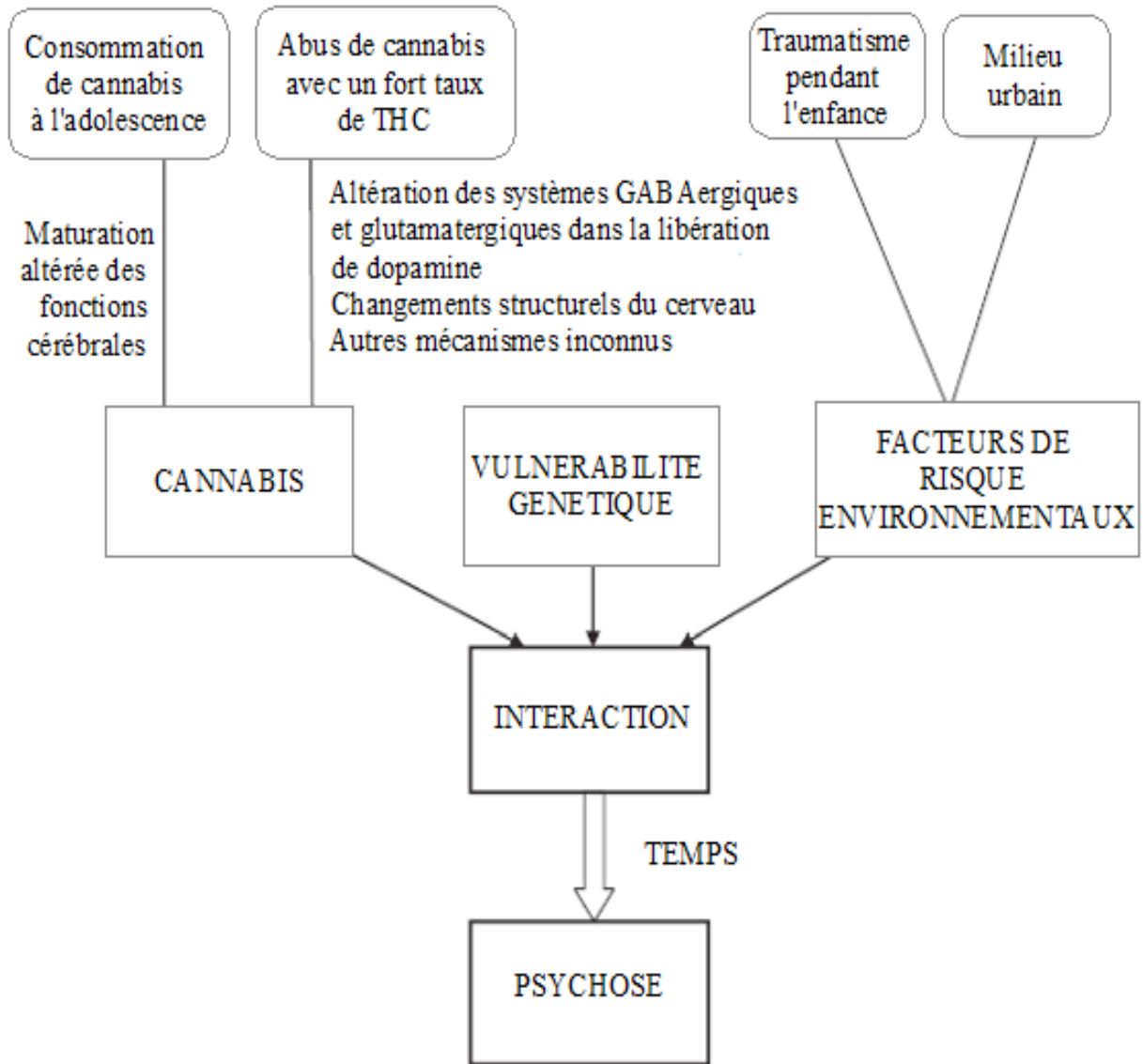


Figure 8 : Résumé des différents facteurs de risque menant à la schizophrénie avec l'intervention du cannabis. D'après Parakh et al. (2013) [54].

III.4.3. Rôle du cannabis dans la survenue de la schizophrénie

De façon générale, le cannabis est lié à la schizophrénie.

Une méta-analyse de 83 études en 2011 par Large et al. a étudié l'âge de début des psychoses et la consommation du cannabis, pour examiner l'importance du lien entre les deux. Au total, il y avait 3199 consommateurs de cannabis et 5715 non consommateurs. L'âge moyen d'installation d'une psychose, dont la schizophrénie, chez les consommateurs de cannabis était plus précoce de 32 mois (2,7 ans) que chez les non consommateurs. Cette installation moins tardive est associée à une gravité plus sévère de la maladie. Le risque demeure significatif en ajustant les facteurs confondants et en évaluant les facteurs démographiques. Les résultats suggèrent une association forte entre le cannabis et la déclaration de la schizophrénie et n'est pas le résultat de la consommation de tabac ou d'autres drogues. L'hypothèse apportée par les auteurs est donc que le cannabis est un facteur causal de la schizophrénie chez certaines personnes vulnérables [72–74].

De plus, deux études ont repris l'étude suédoise de Andreasson et al. (1987) menée sur des jeunes hommes durant leur service militaire (voir III.4.2.2). La première, datant de 2002, a étudié la cohorte de l'ancienne étude et les a suivis sur 27 ans (Zammit et al., 2002). Le but de cette étude était d'éliminer certains biais présents dans la première, comme le fait que le lien entre cannabis et schizophrénie pouvait être dû à la consommation d'autres drogues, que certains traits de personnalité ou de problème psychiatrique pouvaient déjà être présents ou que le cannabis était consommé en auto-médication pour diminuer les symptômes déjà présents. Les personnes avec des problèmes psychiatriques au début de l'étude ont donc été éliminés et les sujets ne consommant que du cannabis ont été comparés à ceux qui en consommaient avec d'autres drogues et à ceux qui n'en consommaient pas. Ils ont ensuite suivi les personnes diagnostiquées schizophrènes pendant plusieurs années.

Sur les 50 053 hommes, 362 (0,71%) ont été diagnostiqués schizophrènes. Parmi eux, 1648 consommaient seulement du cannabis dont 18 ont développés une schizophrénie (1,1%). Après comparaison aux non consommateurs et ajustement pour la consommation d'alcool, de cigarettes et d'autres drogues, il apparaît que le risque de développer une schizophrénie est supérieur chez ces consommateurs de cannabis, avec une relation causale (odds ratio de 1,3) [75].

Si le cannabis augmente le risque de schizophrénie, alors 13% des cas peuvent être évités si sa consommation est supprimée dans la population générale en assumant qu'une relation causale existe entre le cannabis et la schizophrénie [75–77].

La seconde étude de 2012 a fait le suivi sur 35 ans. Les résultats restent identiques à l'étude précédente (Manrique-Garcia et al.) [54].

Ces résultats apportent la preuve que réduire ou supprimer la consommation de cannabis pourrait retarder ou prévenir certaines psychoses. Ce facteur est le seul qui soit modifiable, contrairement à la génétique ou les facteurs environnementaux.

En effet, près du quart à la moitié des patients schizophrènes ont une histoire avec un trouble de consommation de drogues (résultats selon des enquêtes aux États-Unis). La prévalence du cannabis chez ces patients est de 25,1% en 2015 (Knudsen et al, 2015) [78]. Cinquante pour cent des patients sans désordre psychiatrique pré-existant ont été hospitalisés pour une psychose aiguë cannabis-induite. Ces hospitalisations sont souvent le signe avant-coureur d'une psychose récurrente telle que la schizophrénie, ce qui prouve que cette drogue est très liée à cette pathologie, que ce soit avant ou après son diagnostic [61].

Il est donc important de faire de la prévention chez les adolescents. Même si la psychose ne peut être évitée chez certains sujets, la suppression du cannabis ou la réduction de consommation peuvent éviter certains cas. Le délai de consommation de quelques années peut limiter beaucoup d'incapacités liées à la maladie, en permettant l'achèvement des étapes de développement du cerveau chez l'adolescent [12].

Les campagnes d'éducation doivent être multidimensionnelles (à l'école, à la maison, dans les médias). Elles doivent apporter un message de bonne utilisation en plus de la prévention [56].

La loi a un rôle dans cette action mais ne doit pas se limiter à contrôler l'accès à la drogue et à punir les jeunes consommateurs. L'enseignement des jeunes sur les dangers du cannabis est une façon plus efficace de diminuer leur consommation. Il faut les encourager à se tenir informés des actions qui minimisent les risques de consommation. En effet, la raison la plus commune pour l'arrêt ou l'abstention de consommation de cannabis est leur inquiétude sur les dégâts psychologiques et physiques.

L'argument de prudence est recommandé et supporté par la preuve des effets indésirables du cannabis chez l'adolescent. Pour toutes ces raisons, il faut dissuader la consommation de cannabis chez les jeunes [60].

Dans l'idéal, il faudrait considérer l'âge de l'individu, son historique familial et ses facteurs de risque au regard de l'accessibilité du cannabis.

De plus, une fois que le diagnostic de schizophrénie est posé, la consommation de cannabis doit être évitée, quel que soit l'âge du patient, en raison d'une non adhérence au traitement, de la sévérité des symptômes, d'une accélération de la perte de matière grise et du pronostic au long terme défavorable [43].

Partie IV : Prévention de l'usage du cannabis chez les adolescents

Le cannabis est la drogue illicite la plus consommée et la plus facilement disponible en France. Malgré un système de répression parmi les plus sévères d'Europe, la France reste l'un des pays le plus consommateur de cette drogue parmi les jeunes. Un paradoxe important qui est aujourd'hui devenu un problème de santé publique [79].

IV.1.Prévention et prise en charge du cannabis en France

La France est l'un des pays les plus en retard en matière de prévention sur la consommation du cannabis dans les écoles. Depuis quelques années, elle a mis en place de nouveaux plans pour lutter contre la prise de cannabis chez les jeunes et essayer de diminuer les pourcentages élevés de ces dernières années.

Le gouvernement français a donc lancé un plan d'action 2013-2017 intitulé « plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les conduites addictives ». Il est divisé en deux parties : le plan 2013-2015 puis 2016-2017. Ce plan a pour objectif de repérer plus précocement les consommateurs, avant leur arrivée dans les services d'addictologie, de renforcer les consultations des jeunes consommateurs et les lieux d'accueil des adolescents et de leurs familles. Ces mesures commencent à entrer en application. Il s'agit d'empêcher, de retarder ou de limiter les consommations, sans proposer des réponses moralisatrices, qui sont inefficaces [80,81].

Il s'oriente autour de plusieurs axes [82] :

- prévention et communication
- accompagnement et soin
- lutte contre les trafics
- application de la loi
- recherche (favoriser les recherches socio-épidémiologiques sur les conduites addictives chez les jeunes)
- formation (développer la formation des enseignants, des personnes de l'éducation nationale, des professionnels de l'animation jeunesse, du personnel de la médecine préventive ; mieux informer les chefs d'établissements scolaires et développer la formation des équipes mobiles de sécurité et des chargés de prévention)
- coordination des actions nationales et internationales

Concernant la prévention du cannabis, le gouvernement met l'accent sur la formation du personnel et des élèves. Il souhaite organiser une journée d'information lors de la rentrée scolaire, des événements de prévention avec les équipes éducatives, des programmes de prévention au collège ainsi que la mise en œuvre d'une campagne d'information à destination des jeunes sur les centres jeunes consommateurs(CJC).

Le but est également de repérer les jeunes en difficulté, en diffusant des méthodes et des outils de repérage de pratiques à risque, ainsi qu'en développant des recommandations de bonnes pratiques cliniques et en améliorant la prise en charge des jeunes consommateurs dans le domaine de l'accompagnement et du soin [83].

La création d'une ligne téléphonique spécialement adressée aux parents d'enfants et adolescents consommateurs est également un objectif de ce plan.

Le gouvernement souhaite aussi la mise en place d'un processus d'aide, de soutien et de conseils de jeunes étudiants envers les adolescents, la parole des plus vieux n'ayant que peu de valeur dans le processus de prévention. «C'est une recommandation internationale bien connue», précise la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA) [81].

Des enquêtes ont été lancées par l'OFDT pour mieux comprendre les raisons de consommation des jeunes. L'objectif est d'obtenir une meilleure connaissance des profils des consommateurs et une compréhension de leurs habitudes, motivations et éventuelles craintes. Aujourd'hui, peu de choses sont connues sur les comportements des adolescents et leurs conditions de consommation. Pour l'instant, les jeunes affirment en prendre comme anxiolytiques ou pour trouver le sommeil ; ou à but récréatif dans un contexte festif. Le cannabis est un produit transversal, il est présent dans tous les milieux socioculturels.

Dans les écoles, les entreprises et les institutions, des policiers formateurs antidrogue (PFAD) de la brigade des stupéfiants et de la sécurité de proximité poursuivent une politique de prévention afin de prévenir la consommation de cannabis et d'autres stupéfiants et de sensibiliser les adultes aux problèmes que peuvent rencontrer leurs enfants. Tous les mois, un comité de pilotage réunissant les trois directions engagées dans le plan anti-drogues dresse un état de la situation et de l'évolution des objectifs fixés. Suite à cette réunion mensuelle, un bilan est établi pour le préfet de police et le procureur de la République.

Il faut donc trouver les mots justes pour établir le dialogue sans heurter et pousser les jeunes à communiquer. Construite en plusieurs étapes (définition d'une loi, d'une drogue, des dangers liés à son usage et des risques judiciaires liés à la consommation et au trafic), la séance alterne informations générales, chiffres clés et nombreux exemples. Les risques sociaux, la déscolarisation et les violences sont aussi abordés. Il faut casser les idées reçues sur des produits prétendument festifs, débanaliser le cannabis.

Les séances de prévention contre la drogue sont également assurées par les policiers des missions de prévention et de communication des commissariats centraux d'arrondissement, sous l'égide du service de prévention anti-délinquance de la préfecture de police. En 2009, 7 377 professionnels et 6 057 élèves de lycées, collèges et écoles primaires ont été sensibilisés aux dangers de la drogue par l'ensemble des services de la préfecture de police [84].

Si on remonte dans le temps, la première grande campagne médiatique d'information sur les risques spécifiquement liés au cannabis a été mise en place en 2005. Elle visait à faire reculer la consommation chez les jeunes, après le pic de consommation en 2003. Ils restent encore aujourd'hui la cible principale, après la relance de consommation en 2011. C'est à cette occasion qu'une ligne téléphonique « Écoute cannabis » et que le réseau « consultations jeunes consommateurs » ont été mis en service sur l'ensemble du territoire (annexe 2).

Les messages de la campagne, sous forme de spots radio et télévisuels, et d'informations dans la presse quotidienne nationale, mettaient l'accent sur les données scientifiques établies.

Après cette initiative, les demandes de soins liées à l'usage de cannabis, déjà en essor, se sont sensiblement accrues [79].

La part des jeunes consommateurs de cannabis atteint un tiers des consultations dans les centres de soins et n'a cessé d'augmenter depuis ces dernières années.

Les CJC offrent une réponse spécifique anonyme et gratuite aux jeunes usagers et à leurs familles : bilan des consommations, informations et conseils, aide à l'arrêt de la consommation, prise en charge brève ou orientation vers une structure spécialisée si besoin.

Aujourd'hui ce dispositif comprend 400 points de consultation. Les CJC souhaitent développer des stratégies de ciblage comme des consultations avancées en milieu scolaire.

La moitié du public est encore orientée par la justice dans ces centres. Elle représente des jeunes hommes de 18 à 25 ans majoritairement.

En effet, la répression est très forte en France. L'usage de cannabis est passible d'une peine d'emprisonnement d'un an maximum et d'une amende pouvant s'élever jusqu'à 3750 euros. Cette loi est en vigueur depuis le 31 décembre 1970. La loi interdit l'usage, la détention, la vente et la promotion de cannabis, et organise l'aide et les soins aux consommateurs de façon anonyme et gratuite.

Elle considère le consommateur comme un malade (victime de son propre usage) et un délinquant (auteur d'un délit passible de prison), et prévoit une alternative qui permet à la personne d'éviter les poursuites pénales si elle accepte de se faire soigner. Cependant, les difficultés pratiques d'application de cette loi sont nombreuses, la sanction à administrer aux usagers n'étant pas précisée (quelle différence de peine entre un consommateur occasionnel ou régulier ?), elle laisse une grande marge d'interprétation aux pouvoirs publics et à la justice [79].

Depuis plusieurs années, la pénalisation de l'usage du cannabis a considérablement augmenté et s'est durcie envers les usagers, particulièrement sur les sanctions réprimant la détention de drogues pour usage personnel. Parmi toutes les procédures, le recours à la prison reste néanmoins rare et l'amende s'est généralisée, surtout depuis le nouveau décret d'application voté le jeudi 15 octobre 2015. Il permet aux policiers de proposer une simple amende aux consommateurs de cannabis qui peut être payée directement sans passer par des poursuites judiciaires plus lourdes. Cette contravention serait toutefois soumise à

l'autorisation du procureur de la République puis à l'homologation par un juge. En cas de refus, des poursuites judiciaires sont toujours envisageables [85].

A la fin de ce premier plan gouvernemental, les rapports ne sont pas encore publiés mais le bilan reste décevant concernant la prévention du cannabis chez les jeunes. Le nombre d'adolescents consommateurs de cannabis a continué d'augmenter en 2014 dans les écoles, et surtout l'âge de début de consommation continue de diminuer, le cannabis étant présent dès le début du collège. Certains parlent même d'un échec au vu des chiffres [86].

Il semblerait que nos voisins européens se débrouillent bien mieux au vu de leurs résultats, conséquence de la mise en place de différents programmes de prévention. La proportion de jeunes consommateurs de cannabis est sensiblement inférieure, ainsi que les sanctions réprimant la détention de drogues pour usage personnel, alors que les peines encourues sont identiques, même si elles tendent à s'alléger [79]. Les programmes de prévention conduits dans les écoles en France semblent trop légers et se résument à « une session d'information alors que les études scientifiques au niveau européen montrent la nécessité de travailler dans la continuité et avec des programmes d'intervention validés » selon le rapport du Comité d'évaluation et de contrôle (CEC) des politiques publiques. La Fédération Addiction cite différents programmes qui ont fait preuve de leur efficacité à l'étranger comme le programme de renforcement des compétences familiales (Strengthening Families Program) en place dans 22 pays, ou le projet « Unplugged » proposé dans les écoles de Belgique, Allemagne, Espagne, Grèce, Italie, Autriche et Suède, centré sur la question de l'influence sociale. La Fédération Addiction considère aussi que la France mise tout sur la pénalisation de l'usager [86].

Il faut également noter que le prix de détail (au gramme) du cannabis est en France l'un des plus bas d'Europe (6 euros pour la résine, 8 euros pour l'herbe). En moins de dix ans, les prix ont chuté. Le développement de l'auto-culture, en accroissant l'offre, a amplifié cette baisse des prix. Désormais, la France, comme l'Europe, sont devenues des terres de production : le marché européen s'est transformé, avec le remplacement progressif du cannabis importé par des produits cultivés à l'intérieur des frontières de l'Europe. En France, environ 80 000 usagers de cannabis s'approvisionneraient exclusivement par l'auto-culture (2 % des usagers dans l'année (chiffres OEDT 2014)). La production domestique est estimée à 32 tonnes d'herbe, soit 11,5 % des volumes consommés. En outre, l'offre de cannabis se diversifie (montée en charge de l'herbe parmi les formes de consommation, développement de

différentes variétés de résine et des cannabinoïdes de synthèse) et s'élargit à des produits à forte concentration en principe actif : le taux moyen de THC a doublé en dix ans [79].

Pourtant le gouvernement français a multiplié les interventions et le nombre de saisies et quantités interceptées ont largement augmentés. Mais cela reste insuffisant, et les questions sur sa légalisation sont de plus en plus abordées, même si ce n'est pas la politique du gouvernement actuel.

Il reste donc encore à la France des progrès à faire et surtout des solutions à trouver pour réduire cette consommation parmi la jeune génération.

IV.2.Rôle du professionnel de santé [35]

Le rôle du professionnel de santé dans la prévention et l'aide chez les jeunes consommateurs de cannabis est difficile et complexe. Le rôle du pharmacien dans cette prévention semble malheureusement très réduit.

Tout d'abord, les jeunes usagers sollicitent rarement une aide et ne ressentent aucun problème à consommer. Il faut donc les repérer pour les aider. En effet, les usagers de cannabis qui ont demandé spontanément de l'aide en s'adressant à un médecin, à un centre ou à une ligne d'écoute spécialisée sont très rares. A la fin de l'adolescence, ils sont de l'ordre de 0,6% pour des consommateurs réguliers à 6,3% pour les consommateurs quotidiens. On dénombre cependant 34 000 jeunes de 17 ans en situation d'usage problématique de cannabis n'ayant jamais recherché une aide médicale.

Les plus aptes à apporter leur aide restent les médecins généralistes ou les pédiatres. En effet, ils sont les principaux soignants de premier recours chez les jeunes. Huit personnes sur dix de 15 à 30 ans ont consulté au moins une fois ces professionnels de santé dans l'année. Le professionnel de santé le plus consulté par les jeunes reste le médecin généraliste bien devant les infirmières scolaires qui sont pourtant en première ligne dans les établissements scolaires (respectivement 79,2% contre 40,3%). Ils constituent donc une voie d'accès privilégiée des adolescents consommateurs de drogues à l'offre de soins.

Néanmoins, cette opportunité reste souvent négligée et ils semblent peu enclins à aborder la question du cannabis avec leurs jeunes patients. Alors que le repérage des abus de drogues licites comme l'alcool et le tabac a connu des progrès considérables, il reste rare pour le cannabis. Seulement 8% des médecins généralistes l'aborderaient systématiquement avec chaque patient, alors que 66% déclarent ne l'aborder que pour un patient à risque. Un quart des médecins généralistes ne le ferait qu'à la demande du patient et ils sont seulement 50% à avoir parlé de leur problème de consommation lors de ces contacts.

Le plus préoccupant reste le haut pourcentage des médecins qui pensent que la prévention de l'usage de cannabis chez les jeunes ne fait pas partie de leur rôle. En effet, ils sont seulement 11% à considérer cette action comme telle, ce qui explique partiellement leur faible investissement préventif. Il existe donc un fort contraste entre la demande de soins et les questionnements des professionnels de premier recours dans leur rôle de prévention et de prise en charge.

Paradoxalement, les adolescents ayant des conduites à risque vont consulter préférentiellement leur médecin généraliste et ont confiance en eux (études de 2003). Des observations montrent que la plupart des contacts de soins des consommateurs ont eu lieu avec un médecin généraliste et qu'il apparaît comme l'interlocuteur naturel pour évoquer les problèmes de consommation de drogues. De plus, le médecin traitant est souvent un professionnel de santé de proximité, une grande partie de la population française habitant à moins de 15 minutes d'un médecin généraliste.

Le pharmacien reste lui aussi un professionnel de santé de proximité mais n'est peu ou pas sollicité par les jeunes consommateurs. Ils sont sans doute réticents à en parler à un comptoir, entouré par des gens, et surtout à une personne qu'ils connaissent peu. La clientèle des pharmacies est plutôt composée de personnes âgées ou d'adultes et non de jeunes adolescents, et ils ne peuvent faire confiance dès le départ à des gens qu'ils ne connaissent pas pour parler de sujets aussi intimes.

Le repérage systématique, quand il est effectué, est le plus souvent réalisé par des médecins de sexe féminin, des médecins appartenant à un réseau d'addictologie ou exerçant dans la région parisienne.

Les médecins généralistes disent être insuffisamment formés aux questions liées au cannabis, ils doutent de l'acceptabilité et de l'efficacité de leurs actions et regrettent une absence d'instruments de repérages validés et diffusés en France.

La pratique du repérage est donc en lien au travail en partenariat, qui renforce la connaissance des structures vers lesquelles un patient pourra le cas échéant, être orienté.

Cette faible adhésion des professionnels du premier recours aux recommandations de prévention souligne la nécessité de définir et de diffuser auprès des acteurs du soin primaire, dont les pharmaciens, des outils d'aide au repérage simples, faciles et rapides à mettre en œuvre dans un temps de consultation limité, ne nécessitant qu'un niveau de formation minimal.

Aujourd'hui, trois types d'outils permettent de repérer un éventuel usage de cannabis :

- l'entretien clinique, focalisé sur la fréquence d'usage et les quantités consommées, la perte de contrôle et les conséquences médico-psychosociales (auto-déclaration).
- les tests de dépistage biologique (urinaire, salivaire, sanguin, capillaire, etc.).
- les outils de repérage standardisés (questionnaires ou échelles métrologiques), qui constituent une mesure subjective du caractère problématique de la consommation de cannabis (risques associés).

Des outils d'aide au repérage précoce des consommations à risque ont été réalisés en France, mais la majorité ont été rédigés dans des pays européens ou mondiaux. Ils sont destinés à être utilisés en médecine de premier recours, sont rapides (10 questions maximum sur 10 minutes au plus), sans formation spécifique nécessaire et d'accès gratuit. Mais seuls 2 % des médecins généralistes utilisent des questionnaires d'aide au repérage des consommations problématiques de cannabis, alors que la plupart (59%) voient au moins un usager de cannabis au cours d'une année de consultations.

Afin de mieux cerner et de pouvoir évaluer les usages problématiques de cannabis, l'OFDT a développé un outil de repérage, le Cannabis Abuse Screening Test (CAST), à partir des principaux critères de détermination de l'abus et de l'usage nocif issus des diagnostics du DSM-V et de la CIM 10. L'objectif est de fournir une description des usages problématiques, indépendamment de la fréquence d'usage, à partir des enquêtes en population générale menées en France (test de référence dans l'enquête ESCAPAD). C'est aussi un outil de prévention pour les professionnels de santé [28].

Le CAST est un questionnaire qui concerne le cannabis mais aussi l'alcool et le tabac. Au départ, le médecin demande à son patient s'il fume du cannabis. Si la réponse s'avère positive, il passe alors aux questions suivantes et à l'évaluation de la consommation.

Ce qu'il faut retenir, c'est que le CAST repère les usagers de cannabis en situation problématique. Les questions sont équivalentes et les modalités sont codées de 0 à 4. En fonction du total obtenu qui varie de 0 à 24, un usager sera considéré sans risque s'il présente un score inférieur à 3, à risque faible lorsque le score est supérieur ou égal à 3 et inférieur à 7 et enfin à risque élevé d'usage problématique pour un score égal ou supérieur à 7.

La qualité du CAST réside dans sa brièveté et sa grande facilité à y répondre : son taux de réponse est en effet nettement supérieur à celui enregistré pour d'autres tests.

Au cours des 12 derniers mois, as-tu fumé du cannabis ?

☐ Non

☐ Oui

Au cours des 12 derniers mois...	Jamais	Rarement	De temps en temps	Assez souvent	Très souvent
Score	0	1	2	3	4
1 As-tu fumé du cannabis avant midi ?	☐	☐	☐	☐	☐
2 As-tu fumé du cannabis lorsque tu étais seul(e) ?	☐	☐	☐	☐	☐
3 As-tu eu des problèmes de mémoire quand tu fumais du cannabis ?	☐	☐	☐	☐	☐
4 Des amis ou des membres de ta famille t'ont-ils dit que tu devrais réduire ta consommation de cannabis ?	☐	☐	☐	☐	☐
5 As-tu essayé de réduire ou d'arrêter ta consommation de cannabis sans y arriver ?	☐	☐	☐	☐	☐
6 As-tu eu des problèmes à cause de ta consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultats à l'école...) ? Lesquels ?	☐	☐	☐	☐	☐

Une seule réponse par ligne

Nombre de réponse(s) x 0 x 1 x 2 x 3 x 4

Total

Si ton score est **égal ou supérieur à 7**, tu as sans doute des difficultés ou problèmes liés à ta consommation de cannabis.

Figure 9 : Questionnaire CAST (Cannabis Abuse Screening Test) d'après l'OFDT [87].

La HAS estime qu'il faudrait effectuer ce questionnaire au moins une fois par an, ou lors d'une situation particulière comme un échec scolaire, des examens, un problème familial... (annexe 3).

Le professionnel de santé peut alors essayer d'établir le dialogue avec le jeune et instaurer un rapport de confiance. Il fait une intervention par rapport au résultat du questionnaire et évalue les risques avec le patient. Vient ensuite l'accompagnement et l'évaluation de la motivation du patient qui doivent permettre la réduction puis l'arrêt de la consommation à long terme [88].

L'OFDT a également réalisé le guide pratique des principaux outils de repérage de l'usage problématique de cannabis chez les adolescents. Il offre une aide aux professionnels de santé de première ligne confrontés aux adolescents pour repérer un éventuel usage problématique de cannabis. Il décrit les principaux outils brefs et simples d'utilisation qui permettent un repérage rapide et non stigmatisant de ce type d'usage. Il n'aborde donc pas les questionnaires servant à l'évaluation de la situation du patient, ni les outils de diagnostic à strictement parler. Le guide dresse l'inventaire des instruments de détection de risques potentiellement associés à l'usage de cannabis chez les adolescents [89].

Chez nos voisins européens il existe de nombreux autres tests disponibles, un seul a été traduit en français mais seulement validé en anglais. Il semble être le plus efficace chez les jeunes européens. Il s'agit du « Severity of Dependence Scale » (SDS) ou échelle de sévérité de la dépendance. Il mesure le degré de dépendance psychologique spécifiquement associé au sentiment de l'utilisateur de ne plus maîtriser sa consommation et d'être préoccupé et angoissé à l'idée de ne pas pouvoir consommer.

Il faut souligner toutefois que, même dans des pays où de tels outils existent (pour le cannabis ou d'autres produits), ils sont relativement sous-utilisés : les raisons invoquées sont la faible prévalence du trouble au sein de la file active du praticien, le manque de temps pendant la consultation, ainsi que l'absence d'entraînement ou de formation au dépistage addictologique.

Pour résumer, les médecins généralistes interviennent peu dans le rôle de prévention et estiment que la question reste assez sensible à aborder en consultation. L'avantage est donné à tous ceux qui travaillent en réseau.

Le rôle du pharmacien reste encore plus compliqué. La population jeune vient rarement seule à la pharmacie et la question de consommation de drogues est difficile à aborder au comptoir principalement par souci de confidentialité. Il faut surtout savoir aider le jeune s'il vient de lui-même, en lui communiquant les bonnes informations, comme les numéros de drogues infos services ou d'écoute cannabis, les lieux de consultations où il peut se faire aider et discuter comme les CJC ou même le rediriger vers son médecin traitant s'il n'a pas passé par lui avant (annexe 2).

Dans tous les cas, quel que soit l'interlocuteur à qui l'utilisateur s'adresse, il faut être à même de répondre à ses questions et l'informer sur les dangers du cannabis, sans être moralisateur ou le considérer comme un délinquant. Le principal est de s'adapter au patient, de lui parler avec empathie, sans jugements, et de créer un dialogue en respectant sa confidentialité. Il est nécessaire de lui demander de partager son histoire avec sa famille selon son contexte, pour qu'elle puisse l'aider dans une réduction puis un arrêt de la consommation. S'il s'avère que le jeune ne souhaite pas arrêter sa consommation, il est important de lui apporter les conseils de diminution des risques de consommation.

Conseils de réduction des risques à fournir aux patients qui choisissent de continuer à consommer du cannabis [35] :

- éviter de mélanger cannabis et tabac, cannabis et alcool, et cannabis et autres drogues illicites (cocaïne).
- éviter l'usage quotidien et intensif.
- éviter d'utiliser des filtres à cigarettes, qui augmentent la part de goudrons .
- éviter de retenir la fumée dans les poumons (hausse de la part de goudrons et de substances cancérigènes en contact avec le système pulmonaire) et d'inhaler trop profondément (pour réduire la quantité de THC absorbée).
- retirer les tiges et les feuilles du mélange consommé.
- éviter la consommation sous forme de bangs (pipes à eau), de bouteilles en plastique/pipes/aluminium (fumée toxique).
- en cas d'usage de bangs ou de pipes à eau, procéder à un nettoyage systématique.
- éviter de consommer en cas d'antécédents familiaux de troubles mentaux.
- éviter de conduire après avoir consommé du cannabis, surtout en association avec l'alcool.

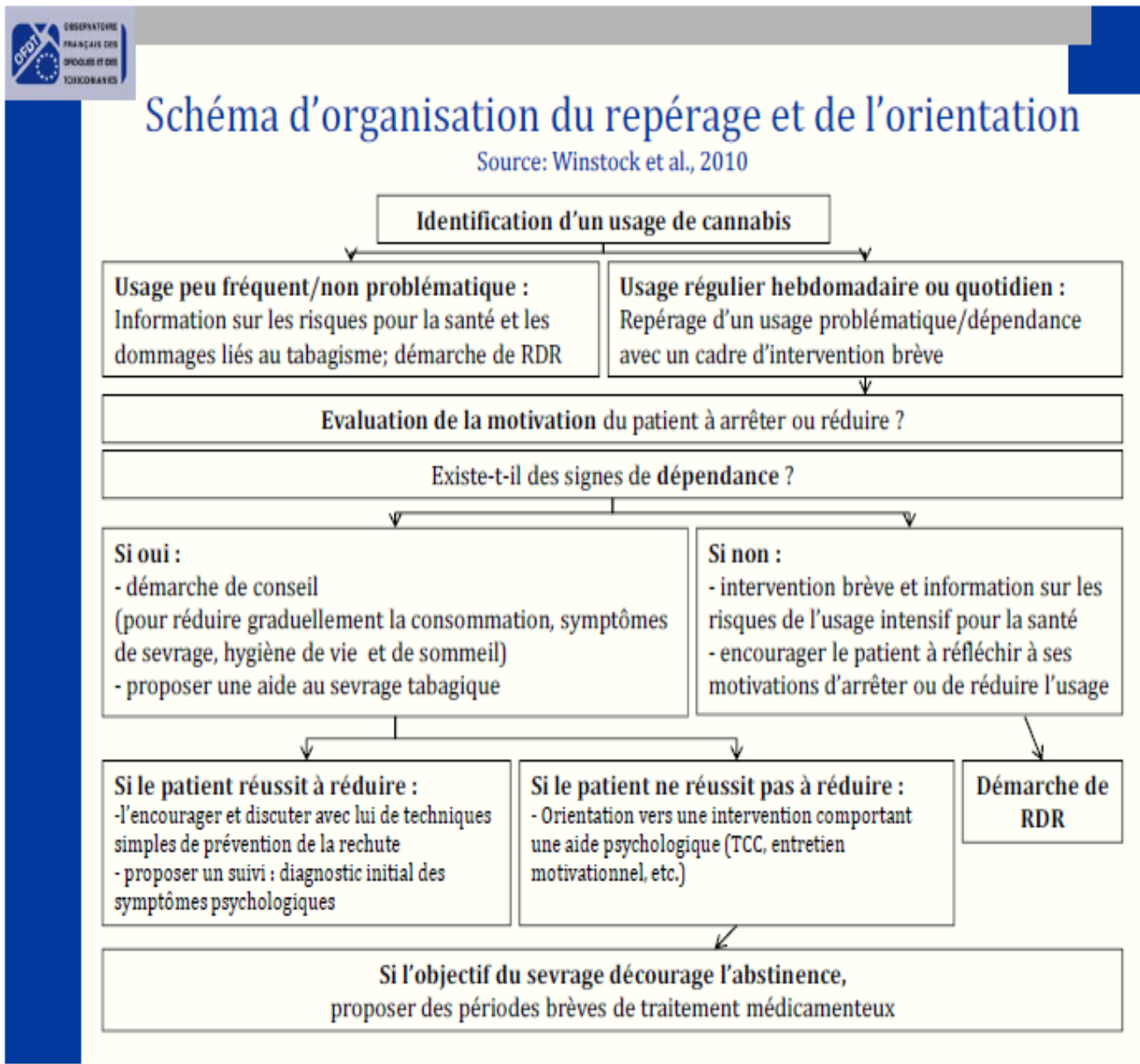


Figure 10 : Une stratégie de prise en charge d'un consommateur de cannabis. Approche multiprofessionnelle et coordonnée. D'après l'OFDT [35].

RDR :réduction des risques

IV.3.Consommation problématique de cannabis

Sensibiliser la population sur les effets délétères de la consommation fréquente de cannabis et établir un repérage (précoce) des adolescents susceptibles de présenter un usage problématique ou une dépendance s'avère un enjeu majeur [4].

Aujourd'hui, les dernières recherches s'accordent sur les dangers pour la santé de l'usage fréquent de cannabis, notamment lorsque celui-ci a débuté tôt à l'adolescence et que les quantités fumées sont importantes. Une telle consommation de cannabis peut à court terme : générer des troubles de l'attention et de la mémoire immédiate susceptibles de provoquer des difficultés d'apprentissage ; affaiblir les capacités de coordination et de réflexes, ce qui peut favoriser les risques d'accident (corporel, de la route...) ; altérer les capacités de jugement et augmenter par exemple les comportements sexuels à risque ; et favoriser les psychoses et les crises de paranoïa lors de prises de doses importantes de cannabis.

En outre, à plus long terme et toujours dans le cadre d'une consommation élevée, l'usage de cannabis peut entraîner une dépendance, altérer le développement cognitif et neurologique des individus ; aggraver les risques de survenue de troubles psychotiques chez les individus présentant des prédispositions et, plus globalement, diminuer la qualité de vie (plus grande faiblesse des liens sociaux, difficultés scolaires plus importantes, plus grande fragilité économique...) [28].

Il est donc primordial de renforcer la prévention chez les jeunes.

Conclusion

Nous avons vu que le cannabis était impliqué dans le développement de la schizophrénie. Le cannabis à lui seul ne peut pas expliquer la déclaration de cette psychose chronique, c'est le cumul de différents facteurs qui déclenche l'installation des symptômes.

La schizophrénie est une pathologie plurifactorielle, difficile à déceler et à diagnostiquer, encore plus chez un jeune. C'est une maladie complexe, dont la physiopathologie et les causes de déclenchement ne sont pas encore complètement élucidées. Cependant, certaines hypothèses sont relayées dans de nombreuses études scientifiques et semblent constituer une explication valable. Le système dopaminergique joue un rôle dans les troubles psychotiques, tout comme le système endocannabinoïde. Depuis plusieurs années les chercheurs étudient les étiologies. Des facteurs génétiques et environnementaux (intra et extra familiaux) ont été mis en évidence et un événement déclenchant, au niveau du cerveau, serait à la base de la survenue des symptômes prodromiques.

Le cerveau d'un adolescent étant encore plus vulnérable, du fait de la période de maturation cérébrale intense, il est logique de penser qu'il est sensible à tout facteur extérieur qui interviendrait pendant cette période. C'est le cas du cannabis. Consommé de plus en plus tôt et de plus en plus intensément, il est à l'origine de nombreux effets indésirables chez l'adolescent. Il peut être à la base d'une dépendance physique et psychique, et les aides pour l'arrêt de la substance sont encore assez peu développées. Le cannabis agit sur le système endocannabinoïde par sa molécule active, le THC, qui dérègle ce système.

C'est en grande partie par l'intervention sur ce système ecB que le cannabis semble être un facteur causal de la schizophrénie. Mais tous les consommateurs ne la développent pas. La vulnérabilité du sujet et certains facteurs aggravants semblent donc essentiels dans sa genèse .

En plus des facteurs génétiques liés au développement de la schizophrénie, il semblerait que d'autres gènes soient impliqués dans cette psychose en lien avec la consommation du cannabis. Certains ont été étudiés et retrouvés à plusieurs reprises et d'autres sont tout juste découverts. Il est difficile d'établir réellement leur rôle dans la survenue de la maladie chez un jeune consommateur de cannabis car ces gènes sont nombreux et complexes.

La façon de consommer du cannabis est un point crucial. Les risques de survenue de la schizophrénie sont significativement augmentés selon le temps d'exposition et la dose consommée. L'âge de début de consommation est également déterminant. Plus la consommation est débutée tôt et plus le risque de développer la maladie est important, et de façon précoce. Depuis quelques années, les taux de THC ne cessent d'augmenter et empirent les effets néfastes cérébraux du cannabis.

Tous ces facteurs concourent au développement de la schizophrénie chez un adolescent. Une relation entre la déclaration précoce d'une schizophrénie chez les jeunes et des symptômes plus graves et invalidants apparaît. De plus, la réponse aux traitements est diminuée et l'observance est encore plus mauvaise que chez les adultes.

En parallèle, le développement de nouveaux cannabinoïdes de synthèse commence chez les adolescents. Les données actuelles sont alarmantes mais encore trop peu nombreuses sur ces nouvelles drogues.

Il paraît donc primordial de faire de la prévention chez les adolescents. La France tente de développer des mesures de prévention au sein des établissements scolaires du secondaire mais sans obtenir de résultats satisfaisants. Il existe certaines mesures et tests de détection pour les jeunes consommateurs en situation de trouble d'usage, mais les médecins généralistes, soignants de premier recours, rechignent à aborder la question de consommation du cannabis chez leurs patients.

Récemment, la question de la dépénalisation du cannabis est de plus en plus évoquée dans différents pays, surtout aux États-Unis, où différents états l'ont légalisé. Certains différencient la légalisation du cannabis médical et récréatif, autorisant le premier et interdisant l'autre. Il existe des avantages et des inconvénients à cette question et ni l'une ou l'autre des solutions n'empêchera un adolescent de consommer du cannabis s'il l'a décidé. Il faut donc qu'il soit totalement informé des conséquences que son usage pourrait lui causer.

Parmi les nouvelles missions du pharmacien, la prévention de la consommation des jeunes pourrait s'inclure dans la démarche d'éducation thérapeutique. Pour l'instant, seuls les traitements de substitution des opiacés permettent une relation avec les toxicomanes dans les officines.

Il serait bon de former l'ensemble des professionnels de santé sur ce sujet, de leur donner les outils nécessaires à la réalisation des questionnaires et les mesures à effectuer en cas d'abus de drogues.

Annexe 1 : Extrait du questionnaire HBSC 2010, questions 10 à 30 [91].

Questionnaire

219

Ton activité physique

Une activité physique est n'importe quelle activité qui augmente la vitesse des battements du cœur et fait se sentir essoufflé(e) par moments.
On peut pratiquer une activité physique en faisant du sport, en jouant avec des amis à l'école ou ailleurs, ou bien en allant à l'école en marchant.
Quelques exemples d'activité physique : courir, marcher vite, faire du roller, faire du vélo, danser, faire du skate, nager, faire du foot, du rugby, du basket ou du surf.
Pour la question suivante, additionne tout le temps que tu as passé à faire une activité physique au cours de chaque jour.

- 10 Pendant les 7 derniers jours, combien de jours as-tu pratiqué une activité physique pour un total de 60 minutes (1 heure) au moins par jour ?

☐ 0 jour ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 jours

- 11 As-tu déjà fumé du tabac (au moins une cigarette, un cigare ou une pipe) ?

1 ☐ Oui
2 ☐ Non

- 12 Tous les combien fumes-tu du tabac actuellement ?

1 ☐ Chaque jour
2 ☐ Au moins une fois par semaine, mais pas tous les jours
3 ☐ Moins d'une fois par semaine
4 ☐ Je ne fume pas

- 13 Combien as-tu fumé de cigarettes au cours des 30 derniers jours ?

1 ☐ Aucune
2 ☐ Moins d'une cigarette par semaine
3 ☐ Moins d'une cigarette par jour
4 ☐ 1-5 cigarettes par jour
5 ☐ 6-10 cigarettes par jour
6 ☐ 11-20 cigarettes par jour
7 ☐ Plus de 20 cigarettes par jour

- 14 Dans quelle classe étais-tu lorsque tu as fumé ta première cigarette (si tu as fumé ta première cigarette durant les vacances d'été indique la classe dans laquelle tu étais avant les vacances) ?

0 ☐ Je n'ai jamais fumé de cigarette
Lorsque j'ai fumé ma première cigarette, j'étais en :

1 ☐ CM1
2 ☐ CM2
3 ☐ 6^e
4 ☐ 5^e
5 ☐ 4^e
6 ☐ 3^e
7 ☐ 2nde
8 ☐ CAP
9 ☐ Autre classe, précise laquelle :

◆ *Essaye de compter même les fois où tu n'as bu que de petites quantités.*

◆ Coche une seule case pour chaque ligne.

	Jamais	Rarement	Chaque mois	*Chaque semaine	Chaque jour
1 Bière (sauf bière sans alcool)	☐	☐	☐	☐	☐
2 Vin	☐	☐	☐	☐	☐
3 Alcools forts (eau de vie, cocktail, whisky, vodka, pastis, digestif...)	☐	☐	☐	☐	☐
4 Prémix (bouteille ou canette contenant un mélange de soda et d'alcool : Smirnoff Ice, Boomerang, Voodoo...)	☐	☐	☐	☐	☐
5 Cidre	☐	☐	☐	☐	☐
6 Champagne	☐	☐	☐	☐	☐
9 Autre boisson contenant de l'alcool. Laquelle : _____	☐	☐	☐	☐	☐

16 As-tu déjà consommé des boissons alcoolisées au point d'être complètement ivre (soûl, soûle)?

- 1 ☐ Non, jamais
2 ☐ Oui, une fois
3 ☐ Oui, 2 ou 3 fois
4 ☐ Oui, 4 à 10 fois
5 ☐ Oui, plus de 10 fois

17 Combien de fois as-tu fait les choses suivantes au cours des 30 derniers jours?

◆ Coche une seule case pour chaque ligne.

[illegible]

18 As-tu déjà consommé du cannabis (chichon, joint, shit, herbe, « H », bédou, marijuana...)?

◆ Coche une seule case pour chaque ligne.

[illegible]

19 As-tu déjà consommé une ou plusieurs de ces drogues au cours des 12 derniers mois?

◆ Coche une seule case pour chaque ligne.

[illegible]

20 À quel âge as-tu fait les choses suivantes pour la première fois ?

◆ S'il y a quelque chose que tu n'as pas fait, coche « jamais ».

◆ Coche une seule case pour chaque ligne.

	Jamais	11 ans ou moins	12 ans	13 ans	14 ans	15 ans	16 ans ou plus
1 Boire une boisson alcoolisée (plus qu'un petit peu)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2 Être ivre après avoir bu une boisson alcoolisée	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3 Fumer une cigarette (plus qu'une bouffée)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4 Fumer du cannabis (joint, « H » shit, herbe, chichon, bédou...)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

21 Voici quelques phrases à propos de ton collège ou ton lycée. Indique à quel point tu es d'accord ou non avec chacune d'entre elles.

◆ Coche une seule case pour chaque ligne.

	Tout à fait d'accord	D'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
1 Les élèves de ma classe ont du plaisir à être ensemble.	☐	☐	☐	☐	☐
2 La plupart des élèves de ma classe sont gentils et prêts à aider les autres.	☐	☐	☐	☐	☐
3 Les autres élèves m'acceptent comme je suis.	☐	☐	☐	☐	☐
4 Si j'ai des problèmes au collège ou au lycée, mes parents sont prêts à m'aider.	☐	☐	☐	☐	☐
5 Si besoin, mes parents sont prêts à venir au collège ou au lycée, parler avec mes professeurs.	☐	☐	☐	☐	☐
6 Mes parents m'encouragent à bien travailler en classe.	☐	☐	☐	☐	☐
7 Mes parents m'aident à faire mes devoirs et apprendre mes leçons à la maison, si j'en ai besoin.	☐	☐	☐	☐	☐
8 Je trouve le travail scolaire difficile.	☐	☐	☐	☐	☐
9 Je trouve le travail scolaire fatiguant.	☐	☐	☐	☐	☐

22 Selon toi, comment tes professeurs trouvent tes résultats scolaires comparés à ceux de tes camarades ?

- 1 ☐ Très bons
- 2 ☐ Bons
- 3 ☐ Moyens
- 4 ☐ En dessous de la moyenne

23 Actuellement, que penses-tu du collège ou du lycée ?

- 1 ☐ Je l'aime beaucoup
- 2 ☐ Je l'aime un peu
- 3 ☐ Je ne l'aime pas beaucoup
- 4 ☐ Je ne l'aime pas du tout

24 Es-tu stressé(e) par le travail scolaire ?

- 1 ☐ Pas du tout
- 2 ☐ Un peu
- 3 ☐ Assez
- 4 ☐ Beaucoup

25 En moyenne, quels étaient tes résultats scolaires à la fin du trimestre dernier (ta moyenne générale) ?

- 1 ☐ 16 à 20 sur 20
- 2 ☐ 14 à 15 sur 20
- 3 ☐ 12 à 13 sur 20
- 4 ☐ 10 à 11 sur 20
- 5 ☐ 8 à 9 sur 20
- 6 ☐ 6 à 7 sur 20
- 7 ☐ Moins de 6 sur 20
- 8 ☐ Je ne sais pas

26 Au cours de ta vie, as-tu déjà redoublé une classe ?

- 0 ☐ Non
- 1 ☐ Oui, une fois, j'ai redoublé le/la :
- 2 ☐ Oui, deux fois ou plus, j'ai redoublé les classes suivantes :

Ta santé

27 Dirais-tu que ta santé est :

- 1 ☐ excellente
- 2 ☐ bonne
- 3 ☐ assez bonne
- 4 ☐ mauvaise

28 Combien pèses-tu (sans vêtements) ?

..... kilos

29 Combien mesures-tu (sans chaussures) ?

1, mètre

30 Voici le dessin d'une échelle. Au sommet de l'échelle, « 10 » est la meilleure vie possible pour toi, tout en bas, « 0 » est la pire vie possible pour toi. En général, où dirais-tu que tu te trouves sur l'échelle en ce moment ?

◆ Coche la case en face du nombre qui décrit au mieux où tu te trouves.

- 10 ☐ Meilleure vie possible
- 9 ☐
- 8 ☐
- 7 ☐
- 6 ☐
- 5 ☐
- 4 ☐
- 3 ☐
- 2 ☐
- 1 ☐
- 0 ☐ Pire vie possible

Annexe 2 : Drogues: lignes d'écoute téléphonique [90]

Numéro drogues info services et CJC : 0 800 23 13 13

Cette ligne est ouverte tous les jours de 08h à 2h du matin. L'appel est gratuit depuis un téléphone fixe. En cas d'appel effectué via un téléphone portable, il est préférable d'appeler le 01 70 23 13 13. La communication sera facturée au prix d'un appel classique. L'appel est anonyme et la conversation reste confidentielle.

Des professionnels de la santé sont à l'écoute des consommateurs pour apporter de l'aide, des informations, des conseils ou tout simplement pour parler des problèmes de dépendances.

Numéro écoute cannabis : 0 811 912 020

Ligne téléphonique ouverte tous les jours de 8h à 20h.

Problème de consommation, de dépendance, besoin de renseignements, des spécialistes répondent aux questions concernant le cannabis.

Fil santé jeunes : 0 800 235 236

La ligne téléphonique des 12 – 25 ans, gratuite et ouverte tous les jours de 9h à 23h.

Cette ligne a été créée pour écouter les jeunes qui rencontrent des difficultés (sociales, psychologiques, familiales...) et pour répondre à l'ensemble des questions qu'ils se posent en matière de drogues, de sexualité, de mal-être...

Annexe 3 : Outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention chez des consommateurs de d'alcool, de tabac et de cannabis. D'après la HAS [92].

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 et par semaine ?	 > 3 verres standard/jour, soit > 21 verres standard/semaine  > 2 verres standard/jour, soit > 14 verres standard/semaine	Évaluation du risque	 Renforcement des conduites favorables à la santé Voir cas particuliers
	Combien de verres standard par occasion ?	 > 4 verres standard par occasion (soirée, fête, repas)		
	Fumez-vous du cannabis ?	Oui		
	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, retrait, 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 l'Inpes et de la Fédération Addiction.

REPÉRAGE PRÉCOCE

1b

Consommation déclarée → Évaluation du risque → Intervention brève → Accompagnement

Questionnaire FACE (Formule pour apprécier 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 excessive probable : H 5 à 8 ; F 4 à 8 : **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 expresse*, *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
Inpes.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 :
 10 cl de vin à 12°, 25 cl de boissons à 5° (bière, sodas alcoolisés [alcopops-prémix]), 7 cl de vin cuit à 18°, 3 cl d'alcool à 40° (whisky, pastis ou 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.

BRISQUES INFO SERVICE
Pour en savoir plus

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 une prochaine consultation ? »

SI OUI

SI NON

« Avez-vous déjà fumé ? »

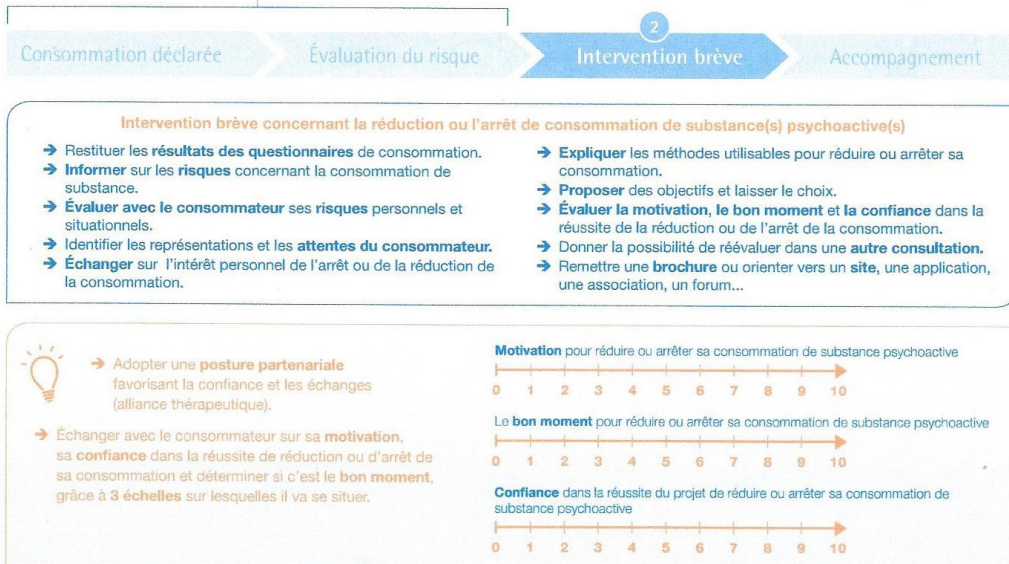
Si non, le patient n'a jamais fumé.

Si oui :

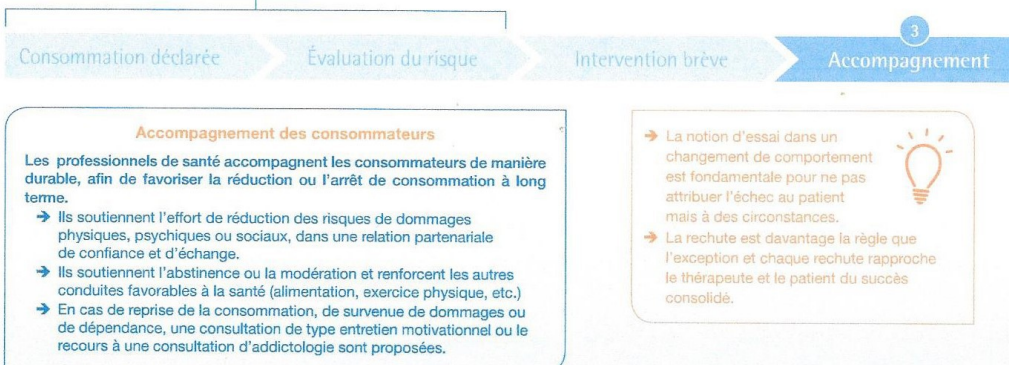
- « pendant combien de temps ? »
- « depuis quand avez-vous arrêté ? »

tabac-info-service.fr

REPÉRAGE PRÉCOCE



REPÉRAGE PRÉCOCE



Bibliographie

1. <http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/206-la-variabilite-de-la-prise-en-charge-de-la-schizophrenie-dans-les-etablissements-de-sante-en-2011.pdf>
La variabilité de la prise en charge de la schizophrénie dans les établissements de santé en 2011. Consulté le 6 novembre 2015.
2. Stahl SM. Psychoses et schizophrénie in Psychopharmacologie essentielle - Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Ed Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 1ère édition française, 2002; pp 365-99.
3. Crocq MA, Guelfi JD, Boyer P, Pull-Erpelding MC. Dans : DSM-V ; Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux. Ed Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 5ème édition française, 2015; pp 103-44.
4. <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrenie> La schizophrénie, Inserm. Consulté le 20 octobre 2015.
5. <https://www.carenity.com/maladie/schizophrenie/chiffres-cles-et-prevalence> consulté le 10 janvier 2016.
6. <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-schizo.pdf> Llorca PM. La schizophrénie. Consulté le 15 octobre 2015.
7. <http://leiasky.free.fr/certif/COPN%202009%20-%20Schizophr%E9nie%20clinique%20et%20physiopathologie%20-%20EP.pdf> Poulet E. La schizophrénie. Consulté le 15 octobre 2015.
8. http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_cl/a_03_cl_que/a_03_cl_que.html consulté le 20 octobre 2015.
9. Bernier D, Cooley J, McAllindon D, Bartha R, Hanstock C, Newman AJ, Stewart SH, Tibbo P. Multimodal neuroimaging of frontal white matter microstructure in early phase schizophrenia : the impact of early adolescent cannabis use. BMC Psychiatry 2013, 13:264 (1471-244X/13/264).
10. Malone D, Hill M, Rubino T. Adolescent cannabis use and psychosis : epidemiology and neurodevelopmental models. British Journal of Pharmacology 2010;160:511-22.
11. Bailly D, Viellard M, Duverger H, Rufo M. Un diagnostic méconnu : la schizophrénie chez l'enfant. Annales Médico Psychologiques 2003;161:652-9.
12. Tosato S, Lasalvia A, Bonetto C, Mazzoncini R, Cristofalo D, De Santi K, Bertani M, Bissoli S, Lazzarotto L, Marrella G, Lamonaca D, Riolo R, Gardellin F, Urbani A, Tansella M, Ruggeri M. The impact of cannabis use on age of onset and clinical characteristics in first-episode psychotic patients. Data from the Psychosis Incident Cohort Outcome Study (PICOS). Journal of Psychiatric Research 2013;47:438-44.

13. Håkansson A et Johansson BA. Atypical course in severe catatonic schizophrenia in a cannabis-dependent male adolescent: a case report. Journal of Medical Case Reports 2015;9:200 (doi 10.1186/s13256-015-0678-5).
14. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem4/module11/32.%20PSYCHOSE%20DELIRE%20II-276.pdf> Bizouard P. Psychoses et délire chronique chez l'enfant et l'adolescent. Consulté le 16 novembre 2015.
15. Ballinger M, Saito A, Abazyan B, Taniguchi Y, Huang CH, Ito K, Zhu X, Segal H, Jaaro-Peled H, Sawa A, Mackie K, Pletnikov M, Kamiya A. Adolescent cannabis exposure interacts with mutant DISC1 to produce impaired adult emotional memory. Neurobiology of Disease 2015;82:176-84.
16. Stahl SM. Neuroleptiques et antipsychotiques in Psychopharmacologie essentielle - Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Ed Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 1ère édition française, 2002: pp 401-58.
17. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Prescrire les antipsychotiques. Propriétés et modalités d'utilisation. Ed Elsevier-Masson, Issy-les-Moulineaux, 2015: pp 26-54.
18. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. Prépa Pharma. Ed de Boeck, Bruxelles, 2012:pp 31-34.
19. <http://www.unafam.org/-L-UNAFAM-.html> consulté le 5 février 2016.
20. <http://www.schizo-oui.com/> consulté le 5 février 2016.
21. http://www.irijs.org/UPLOAD/rubrique/pages/692/692_rubrique.php consulté le 5 février 2016.
22. <http://www.frm.org/dossiers-104.html> consulté le 20 novembre 2015.
23. Richard D. Les drogues. Psychologies 128. Ed Armand Colin, Paris, 2005:pp 16-26.
24. <http://knafo.free.fr/histoire/index.html> L'histoire du cannabis. Consulté le 02 novembre 2015.
25. Crocq MA, Guelfi JD, Boyer P, Pull-Erpelding MC. Dans : DSM-V ; Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, Ed Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 5ème édition française, 2015:pp 604-17.
26. <https://grainesdecannabis.wordpress.com/2009/10/05/quelle-est-la-difference-entre-la-phase-de-croissance-et-la-phase-de-floraison/> consulté le 06 novembre 2015.
27. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/dcc2015.pdf> Drogues chiffres clés 6ème édition, OFDT, juin 2015. Consulté le 23 octobre 2015.
28. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxssv5.pdf> Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2014. OFDT. Consulté le 26 janvier 2016.
29. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxssvc.pdf> Alcool, tabac et cannabis en 2014, durant les « années collège ». OFDT. Consulté le 26 janvier 2016.

30. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxsstb.pdf> Alcool, tabac et cannabis durant les « années lycée », OFDT. Consulté le 23 octobre 2015.
31. Rubino T, Zamberletti E, Parolaro D. Adolescent exposure to cannabis as a risk factor for psychiatric disorders. *Journal of Psychopharmacology* 2012;26:177-89.
32. Fernandez-Espejo E, Viveros MP, Núñez L, Ellenbroek B, de Fonseca FR. Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* 2009;206:531-49.
33. Hall W. The adverse health effects of cannabis use: What are they, and what are their implications for policy? *International Journal of Drug Policy* 2009;20:458-466.
34. <http://lancien.cowblog.fr/categorie-89719/2.html> consulté le 20 octobre 2015.
35. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxiotc.pdf> Usage problématique de cannabis. Revue de la littérature internationale. OFDT et fédération addiction, 2013. Consulté le 23 octobre 2015.
36. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259(7): 413-31.
37. Chadwick B, Miller ML, Hurd YL. Cannabis use during adolescent development : susceptibility to psychiatric illness. *Frontiers in psychiatry* 2013; (doi: 10.3389/fpsyt.2013.00129).
38. Rubino T, Parolaro D. Cannabis abuse in adolescence and the risk of psychosis : a brief review of the preclinical evidence. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2014;52:41-4.
39. Lubman DI, Cheetham A, Yücel M. Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacology & Therapeutics* 2015;148:1-16.
40. Caballero A, Tseng KY. Association of cannabis use during adolescence, prefrontal CB1 receptor signaling, and schizophrenia. *Frontiers in pharmacology* 2012; (doi: 10.3389/fphar.2012.00101).
41. Bossong MG, Niesink RJM. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Progress in Neurobiology* 2010;92:370-85.
42. James A, James C, Thwaites T. The brain effects of cannabis in healthy adolescents and in adolescents with schizophrenia: a systematic review. *Psychiatry Research : Neuroimaging* 2013;214:181-9.
43. Hill MN. Clearing the smoke: What do we know about adolescent cannabis use and schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci* 2014;39(2):75-7.
44. Kuepper R, Morrison P, van Os J, Murray R, Kenis G, Henquet C. Does dopamine mediate the psychosis-inducing effects of cannabis? A review and integration of findings across disciplines. *Schizophrenia Research* 2010;121:107-17.

45. James A, Hough M, James S, Winmill L, Burge L, Nijhawan S, Matthews PM, Zarei M. Greater white and grey matter changes associated with early cannabis use in adolescent-onset schizophrenia (AOS). *Schizophrenia Research* 2011;128:91-7.
46. Epstein K, Kumra S. Altered cortical maturation in adolescent cannabis users with and without schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2015;162:143-52.
47. Cooley J, Bernier D, Tibbo P. White matter changes in early phase schizophrenia and cannabis use: an update and systematic review of diffusion tensor imaging studies. *Schizophrenia Research* 2014;156:137-42.
48. Schneider M. Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addiction Biology* 2008;13:253-63.
49. Casadio P, Fernandes C, Murray RM, Di Forti M. Cannabis use in young people: The risk for schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2011;35:1779-87.
50. Stefanis NC, Dragovic M, Power BD, Jablensky A, Castle D, and Morgan VA. Age at Initiation of Cannabis Use Predicts Age at Onset of Psychosis: The 7- to 8-Year Trend. *Schizophrenia Bulletin* 2013;39(2):251-4.
51. Leeson VC, Harrison I, Ron MA, Barnes TRE, Joyce EM. The Effect of Cannabis Use and Cognitive Reserve on Age at Onset and Psychosis Outcomes in First-Episode Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2012;38(4):873-80.
52. Dragt S, Nieman DH, Schultze-Lutter F, van der Meer F, Becker H, de Haan L, Dingemans PM, Birchwood M, Patterson P, Salokangas RKR, Heinimaa M, Heinz A, Juckel G, Graf von Reventlow H, French P, Stevens H, Ruhrmann S, Klosterkötter J, Linszen DH. Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2012;125: 45-53.
53. Anglin DM, Corcoran CM, Brown AS, Chen H, Lighty Q, Brook JS, Cohen PR. Early cannabis use and Schizotypal Personality Disorder Symptoms from adolescence to middle adulthood. *Schizophrenia Research* 2012;137:45-9.
54. Parakh P, Basu D. Cannabis and psychosis: Have we found the missing links? *Asian Journal of Psychiatry* 2013;6:281-7.
55. Galvez-Buccollini JA, Proal AC, Tomaselli V, Trachtenberg M, Coconcea C, Chun J, Manschreck T, Fleming J, Delisi LE. Association between age at onset of psychosis and age at onset of cannabis use in non-affective psychosis. *Schizophrenia Research* 2012;139:157-60.
56. Shapiro G, Buckley-Hunter L. What every adolescent needs to know: Cannabis can cause psychosis. *Journal of Psychosomatic Research* 2010;69:533-9.
57. Lejoyeux M, Basquin A, Koch M, Embouazza H, Chalvin F, Ilongo M. Cannabis use and dependence among French schizophrenic inpatients. *Frontiers in psychiatry* 2014; (doi: 10.3389/fpsyt.2014.00082).
58. Foti D, Kotov R, Guey L, Bromet E. Cannabis Use and the Course of Schizophrenia: 10-Year Follow-Up After First Hospitalization. *AmJ Psychiatry* 2010;167:987-93.

59. Kalant H. Adverse effects of cannabis on health : an update of the literature since 1996. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2004;28:849-63.
60. McLaren J, Silins E, Hutchinson D, Mattick R, Hall W. Assessing evidence for a causal link between cannabis and psychosis: A review of cohort studies. *International Journal of Drug Policy* 2010;21:10-19.
61. Radhakrishnan R, Wilkinson S, D'Souza DC. Gone to pot – a review of the association between cannabis and psychosis. *Frontiers in psychiatry* 2014; (doi: 10.3389/fpsyt.2014.00054).
62. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *The Lancet* 1987;330(2):1483-6.
63. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones P, Burke M, Lewis G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
64. Martinotti G, Di Iorio G, Sepede G, De Berardis D, Fusar-Poli P, De Risio L, Di Giannantonio M. Cannabis Use and Psychosis: Theme Introduction. *Current Pharmaceutical Design* 2012;18:000-000 (doi: 10.2174/138161212802884627).
65. Kuepper R, Van Os J, Lieb R, Wittchen HU, Höfler M, Henquet C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms : 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 2011; (doi:10.1136/bmj.d738).
66. Szoke A, Galliot AM, Richard JR, Ferchiou A, Baudin G, Leboyer M, Schürhoff F. Association between cannabis use and schizotypal dimensions – A meta-analysis of cross-sectional studies. *Psychiatry Research* 2014;219:58-66.
67. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis/fr> consulté le 10 février 2016.
68. <http://sensiseeds.com/fr/blog/quest-ce-que-le-skunk/> consulté le 10 février 2016.
69. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids/fr> consulté le 10 février 2016.
70. http://bronxem.com/uploads/3/4/9/7/3497263/2315593_orig.jpg consulté le 22 février 2016.
71. Castle DJ. Cannabis and psychosis : what causes what? *Medicine Reports* 2013;5:1 (doi:10.3410/M5-1).
72. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Archives of general psychiatry* 2011;68(6):555-61.
73. Donoghue K, Doody GA, Murray RM, Jones PB, Morgan C, Dazzan P, Hart J, Mazzoncini R, MacCabe JH. Cannabis use, gender and age of onset of schizophrenia: Data from the AESOP study. *Psychiatry Research* 2014;215:528-32.

74. Myles N, Newall H, Nielssen O, Large M. The Association between Cannabis Use and Earlier Age at Onset of Schizophrenia and other Psychoses : Meta-analysis of Possible Confounding Factors. *Current Pharmaceutical Design* 2012;18:5055-69.
75. 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* 2002;325:1-5.
76. De Sousa KR, Tiwari AK, Giuffra DE, Mackenzie B, Zai CC. Letter to the Editor. Age at onset of schizophrenia: Cannabis, COMT gene, and their interactions. *Schizophrenia Research* 2013;151:289-90.
77. Nordentoft M, Hjorthøj C. *The lancet* 2007;370:293-4.
78. Knudsen GP, Ystrom E, Stoltenberg C, Reichborn-Kjennerud T, Nesvag R, Bakken IJ, Høye A, Suren P, Reneflot A. Substance use disorders in schizophrenia, bipolar disorder, and depressive illness: a registry-based study. *Social Psychiatry and psychiatric epidemiology* 2015;(doi: 10.1007/s00127-015-1025-2).
79. <http://www.laviedesidees.fr/Le-cannabis-en-France.html> Le cannabis en France. État des lieux et réponses publiques. Consulté le 06 novembre 2015.
80. http://www.lemonde.fr/societe/article/2015/04/21/le-cannabis-en-forte-hausse-chez-les-ados_4619794_3224.html consulté le 7 novembre 2015.
81. <http://etudiant.lefigaro.fr/les-news/actu/detail/article/plan-de-lutte-contre-les-drogues-les-premieres-mesures-devoilees-4140/> consulté le 7 novembre 2015.
82. http://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/plan_gouvernemental_drogues_2013-2017_df.pdf Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les conduites addictives 2013-2017. Consulté le 6 novembre 2015.
83. http://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/planactions2013-2015_gp_2014_01_24_0.pdf Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les conduites addictives, plan d'actions 2013-2015. Consulté le 6 novembre 2015.
84. http://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/plan_gouvernemental_drogues_2013-2017_df.pdf Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les conduites addictives 2013-2017. Consulté le 6 novembre 2015.
85. http://www.lexpress.fr/actualite/societe/la-consommation-de-cannabis-desormais-passible-d-une-simple-amende_1726442.html consulté le 16 octobre 2015.
86. http://www.jim.fr/medecin/actualites/pro_societe/edocs/les_jeunes_fument_de_plus_en_plus_de_cannabis_daccord_mais_pourquoi_151883/document_actu_pro.phtml consulté le 07 novembre 2015.
87. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/PlaqueetteCAST.pdf> Plaqueette CAST. OFDT. Consulté le 26 janvier 2016.
88. http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2015/01/09/alcool-tabac-cannabis-la-has-met-la-disposition-des-medecins-un-outil-pour-reperer-les-consommations-risque_735436 consulté le 7 novembre 2015.

89. <http://www.ofdt.fr/aide-aux-acteurs/reperage-precoce/#cannab> consulté le 26 janvier 2015.
90. http://www.drogues-dependance.fr/agir-lignes_telephoniques.html Drogues: lignes d'écoute téléphonique. Consulté le 22 février 2016.
91. <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1412.pdf> La santé des collégiens en France, 2010 - HBSC. Consulté le 22 février 2016.
92. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/outil_rpib_v2.pdf Outil d'aide au repérage précoce et à l'intervention brève. HAS. Consulté le 6 novembre 2015.

Résumé

La schizophrénie est une pathologie plurifactorielle, invalidante et sévère. Elle appartient à la catégorie des psychoses délirantes chroniques. Les symptômes sont multiples et difficiles à déceler au départ, surtout chez un adolescent. Sa physiopathologie n'est pas encore complètement élucidée mais il semblerait que des facteurs génétiques, environnementaux et des dérèglements au niveau cérébral soient responsables de la maladie.

De nombreuses études et enquêtes répertoriées dans cet ouvrage montrent que le cannabis semble intervenir également dans le développement de la schizophrénie. Il est utilisé depuis des siècles mais connaît un essor chez les jeunes qui le consomment de plus en plus précocement et en plus grande quantité. Les effets indésirables sont aujourd'hui bien connus chez cette population, et peuvent être sévères. Le cannabis agit sur le système endocannabinoïde en le dérégulant grâce à sa molécule active, le THC, pendant la période vulnérable qu'est l'adolescence.

C'est durant cette fenêtre temporelle au cours de laquelle de nombreux changements s'effectuent, et de par son action sur le système ecB impliqué dans la schizophrénie, que le cannabis peut jouer un rôle dans la déclaration de cette psychose chez l'adolescent. Il intervient sur diverses fonctions et tissus cérébraux en modifiant leurs fonctionnements. Le cannabis est responsable de psychoses induites identiques aux symptômes de la schizophrénie mais réversibles, qui peuvent parfois être le point de départ d'une psychose chronique.

Le risque d'apparition des troubles est significativement augmenté s'il est consommé très tôt (avant 14 ans), pendant un certain temps (au moins 6 ans) et si la dose est forte. Les taux de THC ne cessent d'augmenter dans les nouvelles variétés cultivées et de nouveaux cannabinoïdes de synthèse commencent à se développer. Ces nouveaux facteurs semblent également induire la survenue de nouvelles psychoses. La schizophrénie chez un adolescent est plus invalidante, les symptômes sont plus sévères, la réponse au traitement antipsychotique plus faible et l'observance diminuée.

La prévention de la consommation de cannabis chez l'adolescent peine à se développer en France. Les passages de policiers ou de formateurs dans les collèges et lycées restent insuffisants. La répression demeure forte et les aides et suivis de ces jeunes consommateurs sont peu développés.

La place du professionnel de santé dans cette prévention est floue. Les médecins ne sont pas réellement impliqués dans cette lutte, et le pharmacien y est malheureusement absent.

Mots-clés : cannabis, adolescent, schizophrénie.

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des 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 des 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.

