



HAL
open science

Cannabis et troubles psychotiques

Alain Dervaux

► **To cite this version:**

Alain Dervaux. Cannabis et troubles psychotiques. La Presse Médicale Formation, 2020, 1, pp.394 - 404. 10.1016/j.lpmfor.2020.09.016 . hal-03493205

HAL Id: hal-03493205

<https://hal.science/hal-03493205v1>

Submitted on 21 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

LPM Formation

Dossier thématique : maladies liées à la consommation de cannabis

Revue de la littérature

Cannabis et troubles psychotiques

Cannabis and psychotic disorders

Alain Dervaux (1,2,3,4)

1. Service de Psychiatrie et d'Addictologie de liaison. CHU, 80054 Amiens Cedex.
2. Unité Inserm 1247 Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances (GRAP) Amiens.
3. Inserm, Laboratoire de Physiopathologie des maladies Psychiatriques, UMR_S1266 Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris, Université Paris Descartes, Paris, France.
4. Institut de Psychiatrie (CNRS GDR 3557), Paris, France.

Adresse pour correspondance : Pr. Alain Dervaux Service de Psychiatrie et d'Addictologie de liaison. CHU Sud, 80054 Amiens Cedex.

Tel : 03 22 66 82 90

Portable : 06 88 13 22 28

E-mail : Dervaux.Alain@chu-amiens.fr

Déclaration d'intérêts : AD déclare avoir reçu des honoraires pour des conférences de Indivior, Janssen, Lundbeck, et Otsuka.

Cannabis et troubles psychotiques

Résumé

Objectif : exposer les données récentes sur les relations entre la consommation de cannabis et les troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie.

Méthodes : mise au point ayant utilisé la base de données Medline avec les mots clés cannabis AND Psychosis OR Psychotic disorders OR Schizophrenia OR Substance-Induced Psychosis OR Cannabis-Induced Psychosis.

Résultats : entre le 1^{er} janvier 2015 et le 30 juillet 2020, 42 revues systématiques, dont 7 ont réalisé des méta-analyses, ont abordé les relations entre la consommation de cannabis et les troubles psychotiques. Elles ont notamment montré avec un niveau de preuve élevé que la consommation de cannabis augmentait le risque de troubles psychotiques, de manière dose-dépendante. Le risque le plus élevé a été retrouvé chez les consommateurs quotidiens de cannabis fortement dosé en Δ -9-THC. Le risque était augmenté par le fait d'avoir commencé à consommer du cannabis avant l'âge de 15 ans, par l'interaction avec certains facteurs génétiques et d'autres facteurs de risque environnementaux de schizophrénie, notamment certaines maltraitances infantiles. Chez les patients schizophrènes, la consommation de cannabis aggrave la symptomatologie psychotique, augmente le risque de violence, favorise les rechutes, augmente la fréquence des hospitalisations, diminue l'observance aux traitements et favorise la résistance aux traitements antipsychotiques. Les patients schizophrènes qui arrêtent leur consommation ont une évolution nettement meilleure que ceux qui la continuent.

Discussion : les études sont beaucoup moins nombreuses concernant le traitement des doubles diagnostics, avec des niveaux de preuve faibles. Les approches actuelles intègrent l'abord addictologique, notamment les approches motivationnelles, dans la prise en charge psychiatrique.

Conclusions : Les études longitudinales incluant des variables cliniques, cognitives, génétiques, d'imagerie multimodale, telles que les études IMAGEN et ABCD vont améliorer la compréhension

des mécanismes de l'influence du cannabis sur le développement et l'évolution des troubles psychotiques.

Abstract

Objective: to review the recent studies investigating the relationships between cannabis use and psychotic disorders.

Methods: narrative review using a comprehensive search of Medline with the key-words: cannabis AND Psychosis OR Psychotic disorders OR Schizophrenia OR Substance-Induced Psychosis OR Cannabis-Induced Psychosis.

Résultats: Between January 1st 2015 and July 30th 2020, 42 systematic reviews, including studies 7 which performed meta-analysis have been reviewed. These studies found with a high level of evidence that cannabis use increased the risk for psychotic disorders, in particular schizophrenia in a dose-dependent manner. The risk of psychosis increased when using high-potency cannabis on a daily basis. Early cannabis use, childhood maltreatment, and family history of psychosis increased the risk of psychotic disorders. In schizophrenia patients, cannabis use was associated with more severe psychotic symptoms, higher rates of relapses or violence, poorer medication adherence, and poorer outcomes than their counterparts without cannabis use disorders. In schizophrenia patients who stopped using cannabis, there were significant improvements in positive symptoms, depression and global function.

Discussion: Few studies investigated specific treatment of dual diagnosis. Some studies suggested that cannabis use was responsive to integrated approaches, including both psychiatric and substance abuse treatments with a poor level of evidence.

Conclusions: longitudinal studies including clinical characteristics, cognitive assessments, genetic analysis, multimodal imaging investigations such as IMAGEN or ABCD studies are needed to better understand the mechanisms of the role of cannabis use in the initiation and persistence of psychotic disorders.

Points essentiels

- La consommation de cannabis augmente le risque de troubles psychotiques, notamment de schizophrénie de manière dose-dépendante.
- Le risque le plus élevé est retrouvé chez les consommateurs quotidiens de cannabis fortement titré en Δ -9-THC.
- Le risque est augmenté par le fait d'avoir commencé à consommer du cannabis avant l'âge de 15 ans, par l'interaction avec certains facteurs génétiques et d'autres facteurs de risque environnementaux de schizophrénie, notamment certaines maltraitances infantiles.
- Chez les patients schizophrènes, la consommation de cannabis aggrave la symptomatologie psychotique, augmente le risque de violence, favorise les rechutes, augmente la fréquence des hospitalisations, diminue l'observance aux traitements et favorise la résistance aux traitements antipsychotiques.
- Il existe une amélioration significative des symptômes positifs, des symptômes thymiques et du fonctionnement global chez les patients schizophrènes qui arrêtent leur consommation par rapport à ceux qui la continuent.
- Il ne faut pas traiter un trouble, les troubles psychotiques, sans traiter l'autre, l'addiction au cannabis.
- Les approches thérapeutiques actuelles intègrent l'abord addictologique, notamment les approches motivationnelles, dans la prise en charge psychiatrique.

Key points

- Several prospective studies demonstrated that cannabis use increases the risk for psychotic disorders, in particular schizophrenia in a dose-dependent manner.
- The risk of psychosis increased when using high-potency cannabis on a daily basis.
- Early cannabis use, childhood maltreatment, and family history of psychosis increase the risk of psychotic disorders.
- In schizophrenia patients, cannabis use is associated with more severe psychotic symptoms, higher rates of relapses or violence, poorer medication adherence, and poorer outcomes than their counterparts without cannabis use disorders.
- In schizophrenia patients who stopped using cannabis, there were significant improvements in positive symptoms, depression and global function.
- Not treating one disorder (psychotic disorder) without treating the other (Cannabis use disorder).
- Some studies suggested that cannabis use was responsive to integrated approaches, including both psychiatric and substance abuse treatments.

1. INTRODUCTION

Les effets nocifs induits par le cannabis sont mal connus, sous-estimés ou mal compris par les médecins les personnels soignants et la population, notamment en raison d'informations floues ou confuses. Les messages de santé publique sur le cannabis sont peu audibles. Beaucoup considèrent sa consommation comme inoffensive, voire bonne pour la santé, les discussions sur le cannabis thérapeutique étant souvent mal interprétées. Poser l'hypothèse d'effets nocifs peut induire des réactions de défiance. Ces confusions sont notamment liées à la légalisation du cannabis pour usage récréatif dans 11 états américains, au Canada et en Uruguay. L'industrie du cannabis, qui opère des actions très importantes de marketing et de lobbying, a aujourd'hui un poids comparable dans ces pays à celui de l'industrie du tabac dans les années 60 et 70 [1]. Cependant, la liberté d'user de son propre corps comme chacun l'entend ne peut se faire sans la connaissance des dangers potentiels de la consommation de cannabis. Il est donc important de délivrer des messages de prévention s'appuyant sur des données scientifiques basées sur des preuves, pour informer la population le plus précisément possible [2, 3, 4]. Parmi les effets nocifs induits par le cannabis, les troubles psychotiques sont d'autant plus graves qu'ils touchent les plus jeunes et que la schizophrénie est une maladie chronique et handicapante [5].

2. METHODES

Cette mise au point a utilisé la base de données Medline avec les mots clés Cannabis AND Psychosis OR Psychotic disorders OR Schizophrenia OR Substance-Induced Psychosis OR Cannabis-Induced Psychosis, entre le 1er janvier 2015 et le 30 juillet 2020, en langue anglaise et française. Elle avait pour but de réaliser une synthèse des études les plus récentes, notamment des revues systématiques, et d'établir l'état actuel des connaissances sur les rapports entre le cannabis, y compris ses composants (Δ^9 -THC, cannabidiol), ses dérivés (cannabinoïdes de synthèse) et les troubles psychotiques, compte-tenu des confusions pouvant exister entre les effets de ces différentes substances. La recherche a fourni 188 358 résultats, dont 6 136 revues, revues systématiques et méta-analyses,

parmi lesquelles 42 revues systématiques, dont 7 avaient réalisé des méta-analyses, ont abordé les relations entre la consommation de cannabis ou de cannabinoïdes et les troubles psychotiques (aspects cliniques : 19 articles, aspects épidémiologiques : 2 articles, aspects neurobiologiques : 7 articles, cannabinoïdes, dont cannabidiol : 4 articles, cannabinoïdes de synthèse : 4 articles, aspects thérapeutiques : 6 articles). Les informations pertinentes ont été retenues à l'aide des critères d'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR) [6].

Pour la clarté de l'exposé, l'article comprend deux parties. La première aborde la symptomatologie psychotique induite par la consommation de cannabis chez les sujets sains : 1) les symptômes psychotiques survenant lors de la consommation de cannabis chez certains sujets, 2) les troubles psychotiques induits par le cannabis, persistant au-delà de l'intoxication 3) les troubles psychotiques induits par les cannabinoïdes de synthèse et 4) l'augmentation du risque de schizophrénie par la consommation de cannabis.

La deuxième partie aborde l'usage et les troubles liés au cannabis chez les patients souffrant de schizophrénie : 1) les effets de la consommation de cannabis et les troubles liés à l'usage de cannabis chez les sujets présentant un premier épisode psychotique 2) l'impact de la consommation de cannabis au cours de l'évolution de la schizophrénie 3) La prise en charge des patients à double diagnostic schizophrénie/addiction au cannabis et 4) les effets de certains cannabinoïdes ayant montré pouvant être thérapeutiques dans la schizophrénie. »

Encadré 1 : Le cannabis, ses composants, ses dérivés.

Cannabis, cannabinoïdes, cannabinoïdes de synthèse, cannabidiol : ces termes sont souvent confondus, alors qu'ils recouvrent des acceptations et des effets pouvant être très différents, qu'il convient de clarifier :

- **Cannabis** : le cannabis est extrait du chanvre dont les feuilles ou des dérivés (résine, huile) sont consommés pour leurs effets psychoactifs. Le cannabis contient entre 70 et plus de 100 cannabinoïdes, dont deux sont connus comme actifs : le Δ -9-THC et le cannabidiol.
- **Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC)** : le Δ -9-THC, principe actif du cannabis principal, est un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes cérébraux CB1 [3, 5]. Ses effets psychoactifs, euphorie, augmentation de la sociabilité et de la sensorialité, recherchés par les consommateurs, sont liés à l'interaction du Δ -9-THC avec les récepteurs cannabinoïdes cérébraux CB1.
- **Cannabidiol (CBD)** : Le cannabidiol est un agoniste des récepteurs CB1. Il n'a pas effet psychoactif, notamment euphorisant ou psychodysléptique. Il n'y a aucune différence de ces effets entre CBD et placebo dans des essais randomisés contrôlés [4]. Cependant, le CBD diminue les effets du Δ -9-THC, notamment les effets cognitifs et pourrait avoir des effets psychotropes, notamment antipsychotiques.
- **Cannabinoïdes** : ils regroupent les extraits végétaux de Δ -9-THC, le cannabidiol, toutes les combinaisons de Δ -9-THC/cannabidiol, pouvant être utilisés dans un but médical, les formes synthétiques de Δ -9-THC tels que le dronabinol et la nabilone. Les nabiximols comprennent les combinaisons Δ -9-THC/cannabidiol ou dronabinol /cannabidiol.
- **Cannabinoïdes de synthèse** : ces drogues font partie de ce que l'on appelle communément « nouveaux produits de synthèse » comprenant également des drogues fabriquées dans des laboratoires clandestins, notamment les cathinones, les opioïdes de synthèse etc. Les cannabinoïdes de synthèse sont des agonistes complets des récepteurs CB1, comportant une affinité quatre à cinq fois supérieure pour ces récepteurs que le Δ -9-THC. Plus de 200 ont été répertoriées en 2020 par l'European Monitoring Centre of Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), connues sous des noms tels que « legal highs », « spice », « K2 »... et ne sont pas détectables par les tests de routine de dépistage [5].
- **Endocannabinoïdes** : le système endocannabinoïde physiologique est composé des récepteurs

cannabinoïdes CB1 et CB2, d'endocannabinoïdes (N-arachidonoyléthanolamide, AEA, ou anandamide, et 2-arachidonoylglycerol, 2-AG), et des enzymes qui les synthétisent et les dégradent. Ce système module plusieurs neurotransmetteurs, notamment la dopamine, le glutamate et le GABA et joue un rôle dans le développement cérébral, les processus cognitifs, le sommeil, la douleur, l'inflammation et l'ajustement comportemental et émotionnel.

Encadré 2 : Comment quantifier les consommations de cannabis ?

Contrairement aux études chez l'animal, les études évaluant les effets du cannabis sur la santé mentale chez l'homme restent imprécises. Il est en effet très difficile de quantifier les quantités de Δ 9-THC absorbées chez la plupart des consommateurs plus précisément qu'usage occasionnel, usage régulier, usage quotidien, abus, dépendance ou selon les critères de troubles liés à l'usage de cannabis des classifications internationales DSM-5 et CIM-10.

Certains auteurs ont proposé la dose standardisée de 5 mg de Δ 9-THC, dose minimale induisant des effets psychoactifs quelle que soit la voie d'administration. Une dose standardisée permettrait d'évaluer plus précisément les quantités consommées, la biodisponibilité, la pharmacocinétique, les effets pharmacologiques des différentes formes de cannabis et les ratios THC/CBD [3]. Malheureusement, en pratique, les variations des taux de Δ 9-THC et les modes de consommations trop hétérogènes limitent considérablement l'usage d'une dose standard [3].

Plusieurs auteurs ont défini des taux élevés de Δ 9-THC comme supérieurs à 10% [2]. Il faut souligner que les taux de Δ 9-THC ont augmenté progressivement de 4 % dans les années 90 à plus de 10% pour l'herbe et de 20 à 30% pour la résine et davantage pour l'huile de cannabis, ces dernières années en France [7]. Dans le Colorado, premier état américain à avoir légalisé le cannabis à des fins récréatives, les taux de THC peuvent dépasser 70% dans certaines formes restées illégales telles

que le « wax » (cire de cannabis), le « dab » (vaporisation de concentré de cannabis sur une surface chauffée), le « Butane Hash Oil » (BHO, capsules d'huile de cannabis), le « Shatter » (dérivé du BHO) et le « Budder » (sorte de cire concentrée entre l'huile de cannabis et le shatter).

3. SYMPTOMATOLOGIE PSYCHOTIQUE INDUITE PAR LA CONSOMMATION DE CANNABIS CHEZ LES SUJETS SAINS

3.1 Symptômes psychotiques au cours de la consommation de cannabis

Le Δ 9-tetrahydrocannabinol peut induire des effets indésirables chez 15% environ des consommateurs, en particulier des symptômes psychotiques transitoires [5, 7]. Ces effets psychotomimétiques sont caractérisés par des idées délirantes de lecture dans les pensées, des idées délirantes de référence (idées de persécution vis-à-vis de personnes présentes dans un environnement proche), de désorganisation de la pensée et/ou des états de déréalisation-dépersonnalisation [7].

Une méta-analyse récente a retrouvé que l'administration de Δ -9-THC chez des sujets sains, par voie intraveineuse ou par inhalation, pouvait induire des symptômes psychotiques positifs (14 études sur 324 sujets), notamment des idées délirantes et des hallucinations, des symptômes négatifs (12 études sur 267 sujets), notamment un émoussement des affects, une anhédonie et une perte de motivation indépendante de la sédation, évalués à l'aide d'outils structurés tels que la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) ou de la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) [4]. Ces symptômes régressent avec l'élimination du Δ 9-THC.

Plusieurs études d'imagerie cérébrale récentes ont exploré les bases neurobiologiques de la plus grande sensibilité de certains sujets aux effets psychotomimétiques du cannabis. L'une a retrouvé que les sujets qui avaient une hypoactivation de l'hippocampe lors d'une tâche de mémorisation, étaient plus sensibles aux effets psychotomimétiques du cannabis [8]. Une autre a suggéré que les

symptômes psychotiques induits par l'administration de Δ -9-THC par voie intraveineuse étaient associés à une augmentation des niveaux de glutamate au niveau du striatum et que des taux bas de glutamate étaient corrélés à une plus grande sensibilité aux effets psychotomimétiques du Δ -9-THC [9].

3.2 Troubles psychotiques induits par le cannabis, persistant au-delà de l'intoxication

Les troubles psychotiques induits par le cannabis, appelés antérieurement pharmacopsychoses, surviennent généralement dans le contexte d'une intoxication et sont décrits dans les classifications internationales telles que la CIM-10 et le DSM-5 (Tableau 1). Ils sont prolongés, jusqu'à 1 mois dans le DSM-5 (tableau 1), alors que les symptômes induits par le cannabis ne durent que le temps de l'intoxication. Les formes les plus sévères de troubles psychotiques liés à l'utilisation de cannabis sont généralement associées à la consommation d'autres substances, notamment amphétaminiques, en particulier la MDMA... [10]. Certains cliniciens francophones utilisent parfois le terme de bouffée délirante aiguë qui correspond dans la CIM-10 aux troubles psychotiques aigus polymorphes et dans le DSM-5 au trouble psychotique bref (moins d'un mois) ou au trouble schizophréniforme (moins de six mois), mais ces troubles ne sont pas nécessairement induits par une substance.

Au Danemark, l'incidence de troubles psychotiques induits par la consommation de cannabis a doublé entre 2006 et 2016, ce qui correspond à l'augmentation de la consommation de cannabis et à l'augmentations des taux de Δ -9-THC dans les produits [11].

Une méta-analyse récente de six études évaluant le devenir des patients ayant présenté des troubles psychotiques induits par la consommation de cannabis a retrouvé que 34% d'entre eux ont reçu ultérieurement un diagnostic de schizophrénie (IC 95% : 25%-46%) [12]. La majorité d'entre eux ont reçu ce diagnostic dans les trois ans après l'épisode index [7]. Il n'y a pas de consensus sur le traitement des troubles psychotiques induits par le cannabis rapporté dans la littérature, si ce n'est la

nécessité d'une surveillance prolongée et du traitement symptomatique simultané des troubles psychotiques et des conduites addictives. D'autres troubles psychiatriques pouvant être favorisés par l'usage du cannabis ont été décrits dans un autre article du même numéro de *La Presse Médicale* [13].

Tableau 1 : troubles psychotiques induits par le cannabis d'après le DSM-5 et la CIM-10

DSM-5	CIM-10 (code F12.5)
<p>A. Hallucinations ou idées délirantes au premier plan</p> <p>B. Symptômes apparaissant durant une intoxication ou un sevrage ou dans le mois qui a suivi.</p> <p>C. Affection pas mieux expliquée par un trouble psychotique non induit par une substance. Symptômes persistent longtemps : jusqu'à 1 mois</p> <p>D. Affection qui ne survient pas exclusivement au cours d'un delirium</p>	<p>Ensemble des phénomènes psychotiques survenant durant ou immédiatement après la consommation de cannabis qui ne peuvent être entièrement expliqués par une intoxication aiguë et qui n'entrent pas dans le cadre d'un syndrome de sevrage.</p> <p>Caractérisés par la présence d'hallucinations, d'une distorsion des perceptions, d'idées délirantes (souvent de type paranoïaque ou persécutoire), de perturbations psychomotrices, notamment d'agitation et d'affects anormaux, pouvant aller d'une peur intense à l'extase.</p> <p>Il peut exister un certain degré d'obnubilation de la conscience, n'atteignant toutefois jamais le caractère d'une confusion grave.</p>

3.3 Troubles psychotiques induits par les cannabinoïdes de synthèse

Dans l'enquête Baromètre santé (Santé publique France), en 2017, 1,3 % des 18-64 ans en population générale ont déclaré avoir déjà consommé un cannabinoïde de synthèse au cours de leur vie [14]. Des études très préliminaires, non contrôlées, ont retrouvé que les consommateurs de cannabinoïdes de synthèse présentaient des symptômes psychotiques, évalués à l'aide de la BPRS ou la PANSS plus sévères, et de moins bonnes performances cognitives que les consommateurs de cannabis traditionnel et à fortiori que les sujets témoins [15]. Plusieurs études cliniques ont retrouvé que les cannabinoïdes de synthèse pouvaient induire des réactions psychotiques caractérisés par des idées délirantes de persécution et de l'agitation, parfois appelées « spiceophrenia ». Il faut souligner les difficultés à évaluer les doses absorbées de ces produits lors de l'examen clinique [15].

3.4 Augmentation du risque de schizophrénie par le cannabis

La relation de cause à effet entre consommation de cannabis et risque ultérieur de troubles psychotiques, notamment de schizophrénie est maintenant bien établi avec un niveau de preuves élevé. Il existe plusieurs critères de causalité de Bradford Hill entre un facteur, ici le cannabis, et la survenue d'une pathologie, ici la schizophrénie, notamment une relation dose-effet, une temporalité, une spécificité de l'association et une plausibilité biologique, en particulier concernant des anomalies du système endocannabinoïde [16].

3.4.1 Effet-dose

La schizophrénie résulte de l'interaction de facteurs multiples : génétiques, développementaux et environnementaux, notamment liés à des complications obstétricales, un âge paternel élevé, à l'urbanité, à des maltraitances dans l'enfance, des origines ethniques minoritaires, à la consommation de cannabis etc. [17]. Plusieurs études longitudinales et méta-analyses ont bien établi que celle-ci augmentait le risque de troubles psychotiques, en particulier de schizophrénie, de façon dose-dépendante (OR 3,9, IC95% 2,84-5,34) [1, 16, 18]. L'étude longitudinale AESOP en population générale a retrouvé qu'un consommateur régulier âgé de 20 à 24 ans sur 2700 à 7800 n'aurait pas fait de transition psychotique s'il n'avait pas consommé de cannabis [19]. D'après Murray et Hall,

l'augmentation du risque est en rapport avec la légère augmentation de l'incidence de la schizophrénie dans certaines études [1].

D'après des études plus récentes telles que l'étude GAP multidisciplinary study à Londres sur 410 patients présentant un premier épisode psychotique, le risque de troubles psychotiques était trois fois plus élevé chez les sujets qui avaient consommé du cannabis à taux élevés de Δ -9-THC et cinq fois plus élevé chez les sujets qui en avaient consommé quotidiennement [20]. Cette étude a retrouvé qu'un quart des cas pouvaient être attribués à la consommation de cannabis à des taux élevés de Δ -9-THC [20].

L'étude European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions (EU-GEI) a également retrouvé une relation dose-effet entre les taux de Δ -9-THC et la survenue d'un premier épisode psychotique : le risque doublait chez les sujets qui consommaient occasionnellement du cannabis à taux élevés, il était multiplié par cinq en cas de consommation quotidienne [2]. Dans cette étude, plus de 12% des cas étaient attribuables à la consommation de cannabis à taux élevés de Δ -9-THC cannabis (IC95 : 3,0-16,1 %) [2]. Cet effet variait fortement en fonction des sites. A Londres, plus de 30% des premiers épisodes psychotiques pouvaient être attribués à la consommation quotidienne de cannabis (IC95 : 15,2-40,0 %) [2]. A Amsterdam où 13 % des sujets témoins et 51 % des cas consommaient quotidiennement du cannabis et où le cannabis à taux élevés de Δ -9-THC est largement répandu (53 % des sujets témoins en ayant déjà consommé), plus de 50% des premiers épisodes psychotiques pouvaient être attribués à la consommation quotidienne de cannabis (IC95 : 27,4-66,0 %) [2].

3.4.2 Plausibilité biologique : système endocannabinoïde et schizophrénie

Plusieurs études et méta-analyses ont retrouvé des anomalies du système endocannabinoïde chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets témoins, avec notamment une augmentation des concentrations d'anandamide dans le LCR (5 études sur 226 patients et 385 témoins) et dans le sang (9

études sur 344 patients et 411 témoins) [21]. Une hyperactivité du système endocannabinoïde a également été retrouvée aux stades précoces de la maladie chez des patients n'ayant pas encore reçu de traitement antipsychotique et qui se normalisait après traitement [21]. Une limite importante de ces études est qu'elles n'ont pas pris en compte la consommation concomitante de cannabis.

3.4.3 Augmentation du risque en cas de consommation précoce

Plusieurs études longitudinales ont retrouvé que la consommation précoce de cannabis augmentait le risque de schizophrénie, notamment avant l'âge de 15 ans qui est l'âge moyen des premières consommations [pour revue : 5, 22]. L'adolescence est en effet une période de vulnérabilité, très sensible aux effets des toxiques lors de la maturation cérébrale, ou les cannabinoïdes exogènes peuvent interférer et altérer le système endocannabinoïde, en raison notamment de modifications épigénétiques [23]. Ces altérations sont plus marquées dans les régions riches en récepteurs CB1, notamment l'amygdale, le thalamus, le cervelet, le striatum et les cortex préfrontaux.

3.4.4 Augmentation du risque par d'autres facteurs de risque génétiques et environnementaux

Des études spécifiques ont retrouvé que le risque de troubles psychotiques par le cannabis augmentait lorsque les sujets avaient subi des maltraitances dans l'enfance, notamment des abus sexuels, du harcèlement, des abus et négligences émotionnelles, comme l'a montré l'étude EU-GEI, mais pas les maltraitances ou négligences physiques [17]. Le risque augmente également chez les sujets porteurs de certains variants des gènes DRD2, AKT1, CNR1, DISC-1 ou COMT, mais n'ont pas toujours été répliqués [5, 17]. On peut supposer que l'existence d'autres facteurs environnementaux de schizophrénie tels que les complications obstétricales, l'âge du père élevé, l'appartenance à une minorité ethnique et l'urbanité augmentent également les risques [24].

4. TROUBLES LIÉS AU CANNABIS CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIE

4.1 Cannabis et premiers épisodes psychotiques

4.1.1 Effets précipitants du cannabis sur le début des troubles psychotiques

Deux méta-analyses chez des patients présentant un premier épisode psychotique, la première sur 8167 patients consommateurs de cannabis et 14362 patients non consommateurs, la deuxième sur 3199 patients consommateurs de cannabis et 5715 non consommateurs, ont retrouvé que le début des troubles psychotiques survenait entre deux et trois ans plus précocement chez les consommateurs de cannabis par rapport aux non consommateurs [16, 18].

4.1.2 Effets du cannabis sur la symptomatologie des premiers épisodes psychotiques

L'étude EU-GEI sur 901 patients présentant un premier épisode psychotique a retrouvé une relation linéaire entre la consommation de cannabis et l'intensité des symptômes psychotiques positifs [25]. Les scores de symptômes positifs étaient les plus élevés chez ceux qui avaient consommé du cannabis à des taux élevés de Δ -9-THC [25]. Plusieurs études cas-témoins ont retrouvé que les patients schizophrènes consommateurs de cannabis avaient de meilleures performances cognitives que les non consommateurs, mais les études longitudinales telle que la GAP multidisciplinary study [20] et une méta-analyse [26] ont montré clairement que ce phénomène était lié à de meilleures performances et de meilleures capacités prémorbides d'adaptation chez les consommateurs de cannabis [20].

4.2 Impact de la consommation de cannabis au cours de l'évolution de la schizophrénie

4.2.1 Fréquence de l'abus et dépendance au cannabis chez les patients schizophrènes

Lors du premier épisode psychotique, la fréquence de l'abus et la dépendance au cannabis (critères DSM-III-R et DSM-IV) est élevée, 34%, d'après une méta-analyse de 35 études (IC95: 31-39%) [27]. La fréquence récente reste élevée chez les patients schizophrènes, 16%, et sur la vie entière 27% [7, 18]. Les études évaluant les raisons de consommer du cannabis n'ont pas retrouvé d'arguments en faveur d'une automédication de symptômes psychotiques [1, 20]. Les consomma-

teurs pourraient ressentir des effets hédoniques plus marqués que chez les sujets témoins, ce qui favoriserait la consommation, malgré l'exacerbation de la symptomatologie psychotique qui survient après quelques heures [1, 20]. Les patients à double diagnostic ont des niveaux élevés d'impulsivité et de recherche de sensations par rapport aux patients schizophrènes sans abus de substances, ce qui favorise à la fois la consommation et la mauvaise observance aux traitements [7].

4.2.2 Impact de la consommation de cannabis sur l'évolution de la schizophrénie

Comme dans les premiers épisodes psychotiques, la consommation de cannabis chez les patients schizophrènes augmente l'intensité des symptômes positifs [18]. Une méta-analyse de 23 études sur 1565 patients, a retrouvé une aggravation des symptômes positifs, une augmentation du risque de troubles dépressifs et du risque suicidaire [28]. Une autre méta-analyse de 24 études longitudinales sur 16565 patients va dans le même sens [29]. Plusieurs études longitudinales ont également retrouvé que la consommation de cannabis aggravait l'évolution des troubles psychotiques : rechutes et hospitalisations plus fréquentes, moins bonne observance aux traitements, résistance aux traitements antipsychotiques indépendamment de l'observance, nécessité de soins plus intensifs [1, 18, 20, 29, 30, 31]. La consommation quotidienne de cannabis augmente le risque de violence chez les patients psychotiques (OR : 1,6, IC95 : 1,2-2,0%) [32]. En revanche, l'arrêt de la consommation de cannabis améliore clairement l'évolution de la maladie [1, 20].

4.2.3 Impact neurobiologique du cannabis dans la schizophrénie

Sept revues systématiques ont évalué l'impact neurobiologique du cannabis chez les patients schizophrènes [18]. La consommation entraîne une perte de substance grise et des anomalies de la substance blanche qui ne sont pas visibles au début de la maladie [18], mais qui apparaissent après trois à cinq ans d'après certaines études longitudinales [33]. Cependant le faible nombre de sujets inclus dans les études et l'hétérogénéité des méthodologies ne permet pas d'établir des conclusions définitives [18].

4.3 Prise en charge des patients à double diagnostic schizophrénie/addiction au cannabis

4.3.1 Prise en charge intégrée : ne pas traiter un trouble sans traiter l'autre.

En pratique, trop de patients souffrent du syndrome de la « patate chaude » ou ils sont renvoyés des services psychiatriques vers des services addictologiques et inversement [34]. La majorité des auteurs et des recommandations internationales, notamment canadiennes, britanniques et australiennes, plaident pour une prise en charge dite « intégrée » pour les patients schizophrènes avec addiction au cannabis, comprenant une prise en charge simultanée psychiatrique et addictologique en tenant compte des stades de motivation (tableau 2). Pour certains auteurs, la prise en charge est intégrée si elle est réalisée au même moment, dans un même lieu et par la même équipe. D'autres auteurs définissent la prise en charge intégrée de manière plus large, comme la prise en charge simultanée mais pas nécessairement dans un même lieu et/ou par la même équipe, compte-tenu de l'insuffisance des moyens généralement rencontrée en pratique. Il faut souligner qu'en France, les équipes de liaison et de soins en addictologie (ELSA), qui apportent une compétence addictologique aux équipes psychiatriques, sont typiquement un modèle de prise en charge intégrée permettant une amélioration significative des prises en charge [34]. De nombreuses études ont retrouvé que l'arrêt de la consommation de cannabis améliorerait la symptomatologie, notamment des symptômes positifs, des symptômes thymiques, du fonctionnement global et de l'évolution des patients schizophrènes qui arrêtent leur consommation par rapport à ceux qui la continuent [29, 31]. Lorsque l'arrêt complet ne peut être obtenu, la consommation intermittente et/ou la consommation de produits faiblement titrés en Δ -9-THC permet néanmoins une amélioration de l'évolution [31]. La remédiation cognitive est de plus en plus utilisée à la fois dans les troubles psychotiques et dans les troubles addictifs.

Les éléments clés à évaluer systématiquement chez les patients schizophrènes avec addiction au cannabis sont les suivants : [7, 34]

- L'âge de début de la consommation avant l'âge de 15 ans, facteur de sévérité de la dépendance et des troubles psychotiques.
- La sévérité de la dépendance : consommations peu après le réveil, craving, absence de périodes de sevrage antérieures.
- Les facteurs de pérennisation de la consommation, en particulier l'existence de consommateurs dans l'entourage proche des patients.
- En Psychiatrie, il peut être intéressant de réaliser systématiquement des analyses toxicologiques urinaires pour dépister les consommations de cannabis et d'autres substances.
- La dépendance nicotinique associée, notamment à l'aide du questionnaire de Fagerström.
- Les autres addictions, notamment l'alcoolodépendance, par exemple à l'aide de l'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT de l'OMS) et les addictions comportementales (jeux vidéos, Internet).
- Les altérations des fonctions cognitives induites par la consommation de cannabis, en particulier sur l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives. Le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) peut être utilisé par des soignants non formés faute de neuropsychologues dans la majorité des structures psychiatriques et addictologiques.

4.3.2 Traitements pharmacologiques

Les traitements pharmacologiques de la schizophrénie sont fondés sur les traitements antipsychotiques de deuxième génération. Néanmoins, les études évaluant leur efficacité ont systématiquement exclu les patients avec abus de substances [35]. Une méta-analyse récente a recensé seulement huit études randomisées en double aveugle contre placebo ayant évalué spécifiquement l'efficacité des antipsychotiques (clozapine, olanzapine et rispéridone) dans des populations de patients schizophrènes avec addiction au cannabis [36]. Cette méta-analyse a montré que la clozapine pouvait réduire le craving et la consommation de cannabis [36]. D'autres études ont retrouvé que l'administration d'antipsychotiques d'action prolongée diminuait les rechutes [37].

Malheureusement, il n'existe pas actuellement de traitement pharmacologique qui ait fait la preuve de son efficacité dans des essais en double aveugle contre placebo sur de grands nombres de patients pour l'addiction au cannabis, y compris chez les patients souffrant de schizophrénie. Quelques études préliminaires en double aveugle contre placebo dans des populations sans troubles psychiatriques majeurs ont suggéré que la N-acétylcystéine et la gabapentine pouvaient réduire la consommation [7]. Des études préliminaires évaluant l'intérêt de cannabinoïdes comme traitement de substitution dans l'addiction au cannabis restent à répliquer et ne peuvent pas actuellement être utilisées en pratique.

Le traitement du sevrage au cannabis est symptomatique, comprenant des anxiolytiques type hydroxyzine et/ou des hypnotiques, en tenant compte du fait que la symptomatologie de sevrage (irritabilité, anxiété, craving, troubles cognitifs, troubles du sommeil) est plus sévère chez les patients schizophrènes que chez des sujets dépendants au cannabis non schizophrènes [7].

4.3.3 Traitement des addictions associées

Le cannabis est généralement fumé avec du tabac. Les patients schizophrènes inhalent plus profondément la fumée, avec des taux de cotinine urinaires, métabolite de la nicotine, plus élevés que les fumeurs de tabac uniquement [38]. Ils sous estiment leur dépendance nicotinique qui est généralement élevée à l'échelle de Fagerström. Lorsqu'ils diminuent ou arrêtent le cannabis, les patients présentent simultanément des signes de sevrage tabagique. Ceux-ci peuvent être atténués par la prescription de substituts nicotiques (pachs, gommes, pastilles, inhaleurs...) dont les doses sont évaluées à partir des scores à l'échelle de Fagerström, ou d'autres médicaments d'aide à l'arrêt du tabac [38]. Les substituts nicotiques ont été recommandés de façon systématique en France par la Haute Autorité de Santé (HAS), dans une optique de réduction des risques. De nombreuses études dans des populations de patients schizophrènes ont montré que l'arrêt ou la diminution du tabac ne provoquait pas de décompensations psychiatriques [38].

4.3.4 Approches psychothérapeutiques

- *Entretiens motivationnels*

Les approches psychothérapeutiques addictologiques comprennent les entretiens motivationnels, utilisant notamment les journaux de consommation et les grilles de balance décisionnelle, avec les avantages et inconvénients de la consommation, très utiles pour explorer et modifier les représentations des patients. Un des objectifs thérapeutiques est d'explorer les raisons de consommer des patients pour les aider à modifier leurs croyances. Plusieurs études ont montré qu'elles étaient les mêmes que chez les consommateurs non schizophrènes : recherche d'euphorie, facilitation de la socialisation et atténuation de symptômes psychiatriques non spécifiques tels que symptômes dysphoriques et anxieux correspondant généralement à des sensations de manque/sevrage [5, 20]. L'échelle ReSUS recense toutes les raisons possibles de consommation avancées par les patients schizophrènes est très utile dans une perspective motivationnelle (tableau 3) [34, 39]. En outre, elle favorise l'expression des émotions, déficitaire chez les patients schizophrènes consommateurs de cannabis [40]. Il n'y a pas d'arguments en faveur d'une automédication, notamment des symptômes psychotiques, mais habituellement une automédication des symptômes de sevrage. Par ailleurs aucune substance fumée n'a montré d'effet thérapeutique. L'approche motivationnelle prend en compte du fait que les sujets consomment pour obtenir des effets euphorisants, malgré une aggravation ultérieure des symptômes psychotiques qu'ils minimisent [34].

- *Prendre en compte les troubles cognitifs dans la prise en charge*

Les patients peuvent avoir des difficultés à établir des relations de cause à effet entre consommation et aggravation des troubles psychotiques, en raison des troubles cognitifs induits par le cannabis : troubles de la mémoire immédiate, de la mémoire de travail, de la mémoire verbale et troubles des fonctions exécutives [41]. Il s'y ajoute les troubles cognitifs liés à la maladie mentale, aux traitements tels que les benzodiazépines et à la consommation d'alcool.

Les entretiens motivationnels doivent les prendre en compte car ils peuvent entraîner des oublis de

leurs traitements, de leurs rendez-vous et les messages des soignants. Les entretiens motivationnels nécessitent d'être adaptés aux patients schizophrènes, en utilisant un langage concis et simple, en évitant le langage implicite et les métaphores, en aidant les patients à structurer leur discours, en focalisant activement leur attention sur les éléments pertinents, en faisant des résumés et en reformulant régulièrement la position du patient. Les entretiens motivationnels peuvent inclure des stratégies de répétition et du matériel visuel et verbal simple. Des pauses durant les entretiens sont nécessaires [34].

Tableau 2 : prise en charge patients à double diagnostic schizophrénie/addiction au cannabis

Stades de motivation	Prise en charge	
	Addictologique	Psychiatrique
<p>Précontemplation</p> <p>Les sujets n'ont pas l'intention de modifier leurs consommations.</p> <p>- Ils consultent sous la contrainte (obligations de soins, entourage familial...).</p>	<p>- Psychoéducation : information sur le produit et les conséquences.</p> <p>- Entretiens motivationnels.</p> <p>- Réduction des risques liés au tabac : traitements de substitution nicotiques.</p>	<p>- Antipsychotiques de deuxième génération.</p> <p>- Antipsychotiques d'action prolongée.</p> <p>- Remédiation cognitive.</p> <p>- Traitement des troubles dépressifs.</p>
<p>Contemplation Les sujets sont conscients des problèmes induits par la consommation.</p> <p>Mais ne souhaitent pas changer ou ne se sentent pas prêts au changement.</p>		<p>- Traitement des troubles dépressifs.</p> <p>- Prévention du risque suicidaire.</p>

Préparation Les sujets demandent de l'aide.		- Hôpitaux de jour et centres d'accueil thérapeutiques à temps partiel (CATTP).
Action Les sujets sont dans un processus de changement.	Traitement symptomatique de sevrage. Traitements de l'aide à l'arrêt ou la diminution du tabac.	
Consolidation Les sujets ont arrêté ou fortement diminué leurs consommations.	Prévention des rechutes (thérapies cognitivo-comportementales)	

Tableau 3 : ReSUS scale : échelle des raisons de consommer des substances chez les patients schizophrènes et fréquence dans une populations de 230 patients [34, 37].

ReSUS	Fréquence
Quand je veux me détendre ou me relaxer	94,3%
Quand je me sens stressé	90,4%
Quand je m'ennuie et que je veux faire quelque chose pour passer le temps	89,6%
Quand je veux me sentir bien, rire ou me sentir plus heureux	88,3%
Quand je suis avec des amis et que je veux passer du bon temps	84,3%
Quand je veux m'échapper de mes problèmes et de mes soucis	84,3%
Quand je me sens anxieux ou tendu	83,0%
Quand je me sens seul	78,7%
Quand je me sens déprimé	77,8%
Quand je veux me sentir des sensations d'ivresse, d'euphorie ou de défoncé	77,0%

Quand je me sens heureux et content de ma vie	76,5%
Quand je veux me sentir différent ou changer mon état d'esprit	71,7%
Quand mes pensées s'emballent	70,9%
Quand j'ai des troubles du sommeil	69,6%
Quand je me sens excité par quelque chose	69,6%
Quand je pense à de mauvaises choses qui me sont arrivées dans le passé	68,7%
Quand je veux me sentir plus confiant	68,3%
Quand j'ai des pensées désagréables	67,8%
Quand je veux ressentir que cela a bon goût	65,7%
Quand je suis en colère de la façon dont les choses se sont passées	63,5%
Quand je veux me sentir normal	62,6%
Quand je sens que les autres me poussent à consommer	61,7%
Quand je veux m'intégrer avec d'autres personnes	58,7%
Quand j'ai des difficultés à communiquer avec les autres	58,3%
Quand je me sens suspicieux ou parano	57,4%
Quand j'ai des difficultés à penser ou à me concentrer	57,4%
Quand je veux me sentir pleinement conscient	54,8%
Quand je commence à me sentir coupable de quelque chose	53,9%
Quand je veux me sentir plus créatif	53,0%
Quand je me sens honteux ou mal dans ma peau	51,3%
Quand j'entends des bruits ou des voix que les autres n'entendent pas	50,9%
Quand j'ai besoin de motivation pour entreprendre des choses	49,1%
Quand je veux rester éveillé, être plus alerte ou énergique	48,3%
Quand je trouve des drogues ou de l'alcool de façon inattendue	47,0%
Quand je veux ressentir plus d'émotions	46,1%

Quand je me sens victime de discrimination	43,5%
Quand j'ai des douleurs	43,5%
Quand j'ai bu et pensé à consommer des drogues (ou vice-versa)	42,2%
Quand je ressens des effets indésirables des médicaments	38,7%
Quand je me sens sexy ou que je veux augmenter mon plaisir sexuel	35,7%

4.4 Effets de certains cannabinoïdes pouvant être thérapeutiques dans la schizophrénie : le cas du cannabidiol

Le cannabidiol (CBD) pourrait avoir des effets psychotropes d'après plusieurs études préliminaires. Le CBD pourrait réduire les symptômes psychotiques induits par le Δ -9-THC chez les sujets sains, mais plusieurs revues systématiques et méta-analyses récentes n'ont retrouvé cet effet que dans une étude sur quatre [4, 42, 43]. Les différences très importantes entre les études concernant les doses de CBD, leurs voies d'administration et les ratios THC/CBD peuvent expliquer ces divergences.

Une méta-analyse a retrouvé une efficacité, bien que modeste, du cannabidiol dans les troubles psychotiques comme traitement adjuvant des antipsychotiques, notamment sur les symptômes psychotiques positifs [43]. En revanche, elle n'a pas retrouvé d'efficacité dans les troubles cognitifs de la schizophrénie [43]. Une autre méta-analyse de huit études sur 210 sujets psychotiques, évaluant l'efficacité du CBD, associé à un traitement antipsychotique, sur la symptomatologie psychotique n'a retrouvé qu'une efficacité limitée [44]. Néanmoins, elle ne comprenait pas une étude récente évaluant l'efficacité du CBD comme traitement adjuvant dans la schizophrénie qui a retrouvé que le CBD était efficace sur les symptômes positifs [45]. D'autres études sur de plus grands nombres de patients restent nécessaires pour une utilisation en pratique clinique, pour déterminer les doses, les durées de traitement efficaces et les sous-groupes de patients les plus susceptibles d'en bénéficier [43, 44]. Le cannabidiol est bien toléré, même à fortes doses [43].

5. CONCLUSIONS

Les soignants et la population devraient être mieux informée du risque favorisant la survenue de troubles psychotiques par le cannabis. Même si cela ne touche qu'une minorité de sujets, ceux-ci auront une évolution grave. Le risque est augmenté lorsque la consommation est quotidienne, que le cannabis est fortement dosé en Δ -9-THC, que la consommation est précoce, qu'il existe des antécédents psychotiques dans la famille et que les sujets ont subi des maltraitances dans l'enfance.

La mise en place d'études longitudinales multicentriques sur de très grands nombres de sujets incluant des variables cliniques, cognitives, génétiques, d'imagerie multimodale telle que l'étude IMAGEN en Europe et l'ABCD study du National Institute of Mental Health (NIMH) qui a inclus 10 000 sujets âgés de 10 ans à l'inclusion, vont certainement améliorer la compréhension des mécanismes de l'influence du cannabis sur le développement et l'évolution des troubles psychotiques. Ces études devraient permettre également de distinguer les effets d'autres substances généralement associées à la consommation de cannabis, en particulier du tabac.

Références

- 1) Murray RM, Hall W. Will legalization and commercialization of cannabis use increase the incidence and prevalence of psychosis? *JAMA Psychiatry* 2020;77(8):777-8. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.0339.
- 2) Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, Tripoli G, Gayer-Anderson C, Quigley H et al. EU-GEI WP2 Group. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry* 2019; 6(5):427-36.
- 3) Volkow ND, Weiss SRB. Importance of a standard unit dose for cannabis research. *Addiction* 2020;115(7):1219-1221. doi: 10.1111/add.14984.

- 4) Hindley G, Beck K, Borgan F, Ginestet CE, McCutcheon R, Kleinloog D, et al. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7(4):344-53.
- 5) Sideli L, Quigley H, La Cascia C, Murray RM. Cannabis use and the risk for psychosis and affective disorders. *J Dual Diagn* 2020;16(1):22-42.
- 6) Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
- 7) Dervaux A. Comment le cannabis peut favoriser les troubles psychotiques : conséquences, dépistage et prise en charge. *Information Psychiatrique* 2019;95(8):672-8.
- 8) Bhattacharyya S, Sainsbury T, Allen P, Nosarti C, Atakan Z, Giampietro V et al. Increased hippocampal engagement during learning as a marker of sensitivity to psychotomimetic effects of δ -9-THC. *Psychol Med* 2018;48(16):2748-56. doi: 10.1017/S0033291718000387.
- 9) Colizzi M, Weltens N, McGuire P, Van Oudenhove L, Bhattacharyya S. Descriptive Psychopathology of the Acute Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol Administration in Humans. *Brain Sci* 2019;9(4):93. Published 2019 Apr 25. doi:10.3390/brainsci9040093
- 10) Schmid Y, Scholz I, Mueller L, Exadaktylos AK, Ceschi A, Liechti ME, Liakoni E. Emergency department presentations related to acute toxicity following recreational use of cannabis products in Switzerland. *Drug Alcohol Depend* 2020;206:107726. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.107726
- 11) Hjorthøj C, Larsen MO, Starzer MSK, Nordentoft M. Annual incidence of cannabis-induced psychosis, other substance-induced psychoses and dually diagnosed schizophrenia and cannabis use disorder in Denmark from 1994 to 2016. *Psychol Med* 2019;1–6. doi:10.1017/S0033291719003532

- 12) Murrie B, Lappin J, Large M, Sara G. Transition of substance-induced, brief, and atypical psychoses to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2020;46(3):505-16. doi: 10.1093/schbul/sbz102.
- 13) Dervaux A. Troubles anxieux, troubles dépressifs, conduites suicidaires et cannabis. *Presse Med* In press
- 14) Brisacier AC, Brissot A, Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Janssen E, Le Nézet O et al. Drogues, Chiffres clés 2019. Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). www.ofdt.fr
- 15) Akram H, Mokrysz C, Curran HV. What are the psychological effects of using synthetic cannabinoids? A systematic review. *J Psychopharmacol* 2019;33(3):271-83.
- 16) Campeny E, López-Pelayo H, Nutt D, Blithikioti C, Oliveras C, Nuño L, et al. The blind men and the elephant: Systematic review of systematic reviews of cannabis use related health harms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;33:1-35. doi:10.1016/j.euroneuro.2020.02.003
- 17) Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21(10):100.
- 18) Hasan A, von Keller R, Friemel CM, Hall W, Schneider M, Koethe D, et al. Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2020;270(4):403-412. doi: 10.1007/s00406-019-01068-z.
- 19) Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Lewis G, Zammit S, et al. If cannabis caused schizophrenia--how many cannabis users may need to be prevented in order to prevent one case of schizophrenia? England and Wales calculations. *Addiction* 2009;104:1856-61.
- 20) Murray RM, Mondelli V, Stilo SA, Trotta A, Sideli L, Ajnakina O et al. The influence of risk factors on the onset and outcome of psychosis: What we learned from the GAP study. *Schizophr Res* 2020;S0920-9964(20)30027-X. doi:10.1016/j.schres.2020.01.011

- 21) Minichino A, Senior M, Brondino N, Zhang SH, Godwlewska BR, Burnet PWJ et al. Measuring Disturbance of the Endocannabinoid System in Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019;76(9):914-23.
- 22) Dervaux A. Consommation de cannabis et comorbidités psychiatriques. *Rev Prat* 2018(6):670-4.
- 23) Krebs MO, Demars F, Frajerman A, Kebir O, Jay T. Cannabis et neurodéveloppement. *Bull Acad Natl Med* 2020;204(6):561-9. doi: 10.1016/j.banm.2020.04.002.
- 24) Vassos E, Sham P, Kempton M, Trotta A, Stilo SA, Gayer-Anderson C, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Morgan C. The Maudsley environmental risk score for psychosis [published online ahead of print, 2019 Sep 19]. *Psychol Med* 2019;1–8. doi:10.1017/S0033291719002319
- 25) Quattrone D, Ferraro L, Tripoli G, La Cascia C, Quigley H, Quattrone A et al. Daily use of high-potency cannabis is associated with more positive symptoms in first-episode psychosis patients: the EU-GEI case-control study. *Psychol Med* 2020;1–9. doi:10.1017/S0033291720000082
- 26) Ferraro L, La Cascia C, Quattrone D, Sideli L, Matranga D, Capuccio V et al. Premorbid adjustment and IQ in patients with first-episode psychosis: a multisite case-control study of their relationship with cannabis use. *Schizophr Bull* 2020;46(3):517-29. doi:10.1093/schbul/sbz077
- 27) Myles H, Myles N, Large M. Cannabis use in first episode psychosis: Meta-analysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. *Aust N Z J Psychiatry* 2016; 50(3): 208-19.
- 28) Mullin K, Gupta P, Compton MT, Nielssen O, Harris A, Large M. Does giving up substance use work for patients with psychosis? A systematic meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46(9):826-39.

- 29) Schoeler T, Monk A, Sami MB, Klamerus E, Foglia E, Brown R, Camuri G, Altamura AC, Murray R, Bhattacharyya S. Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(3):215-25.
- 30) Legge SE, Dennison CA, Pardiñas AF, Rees E, Lynham AJ, Hopkins L et al. Clinical indicators of treatment-resistant psychosis. *Br J Psychiatry* 2020;216(5):259-266. doi: 10.1192/bjp.2019.120.
- 31) Reid S, Bhattacharyya S. Antipsychotic treatment failure in patients with psychosis and comorbid cannabis use: A systematic review. *Psychiatry Res* 2019;280:112523. doi:10.1016/j.psychres.2019.112523
- 32) Lamsma J, Cahn W, Fazel S; GROUP and NEDEN investigators. Use of illicit substances and violent behaviour in psychotic disorders: two nationwide case-control studies and meta-analyses. *Psychol Med* 2019 Aug 29;1-6. doi: 10.1017/S0033291719002125.
- 33) Domen P, Michielse S, Peeters S, Viechtbauer W, van Os J, Marcelis M; for Genetic Risk and Outcome of Psychosis (G.R.O.U.P.). Childhood trauma- and cannabis-associated microstructural white matter changes in patients with psychotic disorder: a longitudinal family-based diffusion imaging study. *Psychol Med* 2019;49(4):628-38. doi: 10.1017/S0033291718001320.
- 34) Dervaux A. Cannabis et schizophrénie : quelles prises en charge ? *Santé Mentale* 2019;237:36.
- 35) Dervaux A. Antipsychotics for schizophrenia and substance misuse. *Lancet*. 2020;395(10241):1902. doi:10.1016/S0140-6736(20)30237-3
- 36) Krause M, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Gutsmedl K, Leucht S. Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotics in patients with schizophrenia and comorbid substance use. A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29(1):32-45.

- 37) Rozin E, Vanaharam V, D'Mello D, Palazzolo S, Adams C. A retrospective study of the role of long-acting injectable antipsychotics in preventing rehospitalization in early psychosis with cannabis use. *Addict Behav Rep.* 2019 Oct 16;10:100221. doi: 10.1016/j.abrep.2019.100221.
- 38) Dervaux A, Laqueille X. Tabagisme et comorbidités psychiatriques [Smokers and psychiatric comorbidities]. *Presse Med.* 2016;45:1133-1140. doi:10.1016/j.lpm.2016.03.011
- 39) Gregg L, Barrowclough C, Haddock G. Development and validation of a scale for assessing reasons for substance use in schizophrenia: The ReSUS scale. *Addict Behav* 2009;34(10):830-7.
- 40) Schnakenberg Martin AM, Lysaker PH. Individuals with psychosis and a lifetime history of cannabis use show greater deficits in emotional experience compared to non-using peers. *J Ment Health* 2020;29(1):77–83.
- 41) Dervaux A, Krebs MO, Laqueille X. Les troubles cognitifs et psychiatriques liés à la consommation de cannabis. *Bull Acad Natl Med* 2015;198(3):559-74.
- 42) Freeman AM, Petrilli K, Lees R, Hindocha C, Mokrysz C, Curran HV, Saunders R, Freeman TP. How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;107:696-712.
- 43) Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;6(12):995-1010.
- 44) Ghabrash MF, Coronado-Montoya S, Aoun J, Gagné AA, Mansour F, Ouellet-Plamondon C et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis among patients with schizophrenia and other primary psychotic disorders: A systematic review with a risk of bias assessment. *Psychiatry Res* 2020;286:112890. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112890.

- 45) McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2018;175(3):225-231. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17030325.