

6

Consommation de cannabis et troubles psychotiques

Les relations entre cannabis et troubles psychotiques sont source d'interrogation pour les psychiatres depuis les premiers travaux de Moreau de Tours en 1845. Ce médecin aliéniste a remarquablement décrit les effets de cette substance psychoactive dans sa thèse *Du haschich et de l'aliénation mentale*. Peu de travaux ont été publiés sur les effets du cannabis à la fin du XIX^e et au début du XX^e siècle, en raison notamment de l'imprécision des nosographies psychiatriques.

Après la Seconde Guerre mondiale, les psychiatres européens se sont intéressés aux effets toxiques du chanvre dans les pays de forte consommation. Ils ont souligné la survenue de complications schizophréniques devant les aspects dissociatifs ou discordants de certains tableaux cliniques ; bouffées délirantes, syndromes amotivationnels et schizophrénies déclenchées ou aggravées par le cannabis ont été décrits sous la forme d'études de cas, méthodologie la plus utilisée alors. C'est à cette époque qu'a également été discutée l'existence de psychoses cannabiques, voire de schizophrénies cannabiques (Defer, 1992).

La banalisation de la consommation de cannabis dans les sociétés occidentales depuis les années soixante a réactivé ces débats qui avaient jusque là un caractère confidentiel. Différentes études ont également montré une augmentation de la consommation de cannabis chez les patients psychiatriques.

Consommation de cannabis dans les populations psychiatriques

L'étude de Onyango (1986) sur vingt-cinq admissions consécutives en milieu psychiatrique de sujets de moins de 35 ans a retrouvé 48 % de sujets consommateurs réguliers, 17 % qui avaient du Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) dans les analyses toxicologiques et un rôle probable du cannabis dans la symptomatologie présentée. Mathers et Ghodse (1991) ont examiné 908 patients de la région de Londres pour un épisode psychiatrique aigu : 34,5 % avaient consommé du cannabis au moins une fois dans leur vie, 13 % avaient des traces urinaires de Δ^9 -THC. Les sujets consommateurs étaient en majorité des hommes jeunes, chez qui un diagnostic de psychose était plus souvent porté par rapport aux sujets abstinents. L'étude de Carr et coll. (1994) menée

sur quatre semaines dans un service de psychiatrie générale écossais a montré que 50 % des patients de 16 à 60 ans avaient consommé du cannabis dans les 6 mois précédant l'enquête. En 1997, parmi 417 sujets admis en milieu psychiatrique à Zurich, 23 % reconnaissaient un usage de cannabis dont 12 % plus de 3 fois par semaine (Modestin et coll., 1997). L'étude rétrospective de Dhossche et Rubinstein (1996) sur 311 patients new yorkais examinés consécutivement dans un service d'urgence psychiatrique pour des troubles du comportement avec abus de substance a montré que les réactions agressives devaient faire suspecter une décompensation psychotique aiguë. L'étude de Sitharthan et coll. (1999) en Nouvelle-Zélande a montré que 86 % des trente-cinq sujets psychotiques admis en unité de psychiatrie sur une période d'un mois avaient déjà expérimenté le cannabis ; 11 % en avaient encore des traces urinaires. D'après des données allemandes (Caspari, 1999 ; Soyka et coll. 1993), américaines (Leo, 1986 ; Dixon 1999 ; Thacore et Shukla, 1976), australiennes (Fowler et coll., 1998) et françaises (Liraud et Verdoux, 2000), la consommation de cannabis et d'alcool parmi les patients hospitalisés en milieu psychiatrique aggrave leur évolution : hospitalisations plus fréquentes, tentatives de suicide plus nombreuses, moindre observance thérapeutique et adaptation sociale médiocre.

La corrélation entre consommation de cannabis et troubles psychotiques pose des problèmes cliniques et thérapeutiques spécifiques. Elle peut être abordée à travers l'étude des ivresses cannabiques, des troubles psychotiques induits et des relations entre schizophrénies, troubles apparentés et cannabis.

Ivresse cannabique : une expérience psychotique transitoire ?

L'ivresse cannabique selon Moreau de Tours comprend les critères suivants : sentiment de bonheur, excitation et dissociation de la pensée, erreurs d'appréciation du temps et de l'espace, idées fixes et convictions délirantes, lésions des affections, impulsions irrésistibles, illusions et hallucinations (Moreau de Tours, 1845). Les effets psychoactifs du cannabis, plus que pour toute autre substance, varient d'un sujet à l'autre et, pour un même sujet, d'une expérience à l'autre. Certains auteurs distinguent les ivresses selon la dose de produit actif :

- à une dose « ordinaire », soit 50 µg de Δ^9 -THC/kg, les effets sont marqués par l'euphorie, les modifications de perception du temps, de l'espace et des sens ;
- à des doses supérieures à 200 µg/kg, prédominant dépersonnalisation, déréalisation et distorsions visuelles ou auditives (Ghodse, 1986).

La symptomatologie évolue dans le temps, s'exhale puis s'estompe progressivement en quelques heures.

Selon Loo et Laqueille (1992), les perturbations psychiques observées à faible dose se traduisent par :

- une modification de l'humeur, en général une euphorie, un bien-être incommunicable, une détente sereine, une joie indéfinissable, voire une exaltation thymique avec fous rires incoercibles et immotivés ; certains sujets peuvent ressentir un malaise anxieux ou des idées dépressives ;
- des perturbations de la sphère intellectuelle avec stimulation psychique, réminiscences mnésiques, exaltation imaginative, attitude introspective dans une atmosphère d'élation où tout paraît facile ; en réalité, la mémoire de fixation est perturbée, la concentration intellectuelle difficile et il peut exister une ébauche de troubles de l'orientation spatiotemporelle sous forme de distorsion subjective du temps et de l'espace qui sont appréhendés vaguement et fausement : le temps paraît raccourci ou désespérément allongé ; peuvent également être retrouvés des troubles de la communication orale : dialogue moins clair, avec des ruptures de la continuité du discours, des intrusions de mots ou d'idées inappropriés, des raccourcissements de phrases, un ralentissement du débit ;
- un changement du vécu corporel : bien-être, lassitude agréable, décontraction, sentiment de « planer », d'être libéré de son corps sont habituels ; on peut objectiver un allongement du temps de réaction ; parfois, c'est plutôt un sentiment de lassitude, de lourdeur physique, voire de torpeur ;
- des modifications sensorielles, inconstantes à faibles doses, fluctuantes dans leur intensité : intensification des perceptions visuelles, tactiles, auditives, chromatiques dont le retentissement subjectif affectif est souvent majoré dans un sens agréable ; cette exacerbation des sens ou hypersensorialité associée à l'exaltation de l'imagination favoriserait l'activité créatrice ; les liens semblent étroits entre la stimulation psychique et thymique et le décuplement des perceptions, sans pouvoir préciser quel facteur conditionne l'autre.

À forte dose, le Δ^9 -THC détermine la classique ivresse cannabique décrite par Moreau de Tours en 1845 :

- sentiment de bonheur, de bien-être physique et de joie ;
- excitation et dissociation d'idées, éléments « primordiaux » à l'origine des troubles mentaux ;
- erreurs d'appréciation du temps et de l'espace ;
- perceptions sensorielles accrues, de tonalité généralement agréable ; les modifications auditives et les synesthésies, « enchaînements d'un domaine sensoriel à l'autre et du réel à l'imaginaire » sont les plus fréquentes (Deniker et coll., 1974). Théophile Gautier l'exprimait ainsi : « Mon ouïe s'était particulièrement développée, j'entendais le bruit des couleurs » ; les sujets s'estiment plus réceptifs aux sons, à la musique, aux images et aux couleurs, ils perçoivent mieux les nuances, les accents poétiques ou tragiques ; les mélodies et les images induisent des émotions et font resurgir des souvenirs : les synesthésies ecmnésiques (ecmnésie ou amnésie antérograde) conditionnent la rêverie onirique.

Les expériences d'absorption de Δ^9 -THC par des volontaires sains ont dans l'ensemble mis en évidence l'existence de modifications de l'humeur, de la perception et de la vigilance. Cependant, il existe des variabilités interindividuelles très grandes, allant d'expériences hallucinatoires riches à de faibles effets. Ces divergences peuvent également être liées à l'imprécision des doses absorbées ou administrées (entre 10 et 60 mg de produit actif) et au solvant utilisé (alcoolique ou huileux). L'expérience menée par Deniker et coll. (1974) sur six volontaires sains ayant reçu 10 mg de Δ^9 -THC en injection de solution huileuse a bien mis en évidence les perturbations physiques et psychiques du cannabis : altérations de la vigilance, difficultés de concentration, parfois syndrome subconfusionnel, modifications affectives et sensorielles variables selon les sujets. De même, dans l'étude plus récente de Thomas (1996), 15 % des 1 000 sujets néo-zélandais de 18 à 35 ans ont rapporté des symptômes psychotiques après consommation de cannabis. D'autres réactions psychotiques aiguës ont pu être décrites de type maniforme, particulièrement chez des enfants exposés par leurs aînés au cannabis de manière répétée (Binitie, 1975). À forte dose, le cannabis induirait transitoirement une authentique expérience psychotique délirante, hallucinatoire, maniaque ou hypomaniaque.

Troubles psychotiques induits par le cannabis

L'existence de troubles psychotiques induits par le cannabis a été largement discutée. Leur individualisation par rapport aux troubles schizophréniques a été progressive à travers des études de cas, puis des études comparatives.

Tableaux cliniques

Différents rapports de cas ont décrit les tableaux cliniques observés lors de troubles psychotiques intervenant dans le contexte d'une consommation de cannabis.

L'observation rapportée par Bartolucci et coll. (1969) est particulièrement instructive. Il s'agissait d'un homme de 30 ans, artiste peintre, marié à une institutrice, au caractère habituellement sociable et ouvert. Il a été hospitalisé pour apparition brutale en deux ou trois jours de bizarreries du comportement, préoccupations religieuses, idées suicidaires et hallucinations visuelles. Durant les quatre mois précédant l'hospitalisation, pour favoriser sa créativité et sa sensibilité artistique, il avait consommé du cannabis une fois, puis plusieurs fois par jour. Un nouveau produit lui a été proposé quelques jours avant l'hospitalisation. À l'admission, le tableau clinique était caractérisé par une subexcitation, une agitation psychomotrice, une angoisse majeure, des hallucinations visuelles et des idées délirantes : il disait être le Christ et devoir mourir pour sauver le monde, ses mains meurtries témoignant du signe de sa

mission et des phénomènes persécutifs auxquels il était soumis. La vigilance était fluctuante. Son discours était émaillé de néologismes et d'abstractions pathologiques. Les troubles ont persisté les jours suivants : angoisses, notamment celle d'être transformé en pierre, terreurs nocturnes, labilité de l'humeur et réactions affectives contradictoires vis-à-vis des infirmières. Les troubles du comportement étaient marqués par des hurlements et le fait de se déshabiller. Les bruits sont issus de sa pensée. Traité par neuroleptique (chlorpromazine), cet état a régressé en huit jours avec critique par le patient de l'épisode délirant, sans amnésie postpsychotique. L'âge de début, l'absence de personnalité prémorbide, la proximité du contexte toxique, la résolution rapide sous traitement neuroleptique permettent d'éliminer une décompensation schizophrénique ou un état maniaque délirant.

Douze cas de troubles psychotiques aigus toxiques avec caractéristiques organiques ou paranoïdes liés à la marijuana ont été décrits chez des soldats américains au Vietnam en 1967 et 1968. Les troubles associaient délire paranoïde, idéation suicidaire et anxiété. Les personnalités prémorbides n'étaient que peu pathologiques, hormis un sujet à personnalité agressive et un autre à personnalité psychopathique. Une régression symptomatique en trois à onze jours a été obtenue sous chlorpromazine aux doses de 100 à 200 mg par jour (Talbot et Teague, 1969). Kaplan (1971) a décrit 5 sujets sans antécédents prémorbides, consommateurs réguliers de marijuana âgés de 16 à 27 ans, hospitalisés dans le service de psychiatrie du *New York Medical College* pour des tableaux psychiatriques sévères apparus peu après une prise de toxiques. Les troubles ont disparu en quelques jours sous traitement neuroleptique. Une étude suédoise portant sur les admissions en milieu psychiatrique pendant deux ans a retrouvé 66 sujets consommateurs habituels de cannabis traités pour décompensation délirante : 30 ont été formellement reconnus non schizophrènes ; parmi ces derniers, 7 ont rechuté lors de la reprise de produit (Bernhardson et Gunne, 1972).

Un certain nombre de publications concernent les pays où le cannabis consommé est à forte teneur en Δ^9 -THC. À Calcutta, Chopra et Smith (1974) ont évalué 200 sujets hospitalisés entre 1963 et 1968 pour des troubles psychiatriques sévères suivant une prise de cannabis. Chez 34 % des sujets qui ne présentaient auparavant ni trouble de la personnalité ni pathologie mentale, les symptômes psychotiques associaient excitation, confusion, désorientation, délire, hallucinations visuelles, syndrome de dépersonnalisation et instabilité émotionnelle, durant quelques heures à quelques jours, avec retour à l'état antérieur. Chez 61 % des sujets qui avaient antérieurement des troubles de la personnalité de type schizoïde ou sociopathique sans signe clinique d'évolution schizophrénique, la décompensation psychotique apparaissait brutalement après l'usage de cannabis, quelques symptômes psychotiques persistant avec des risques de rechute, voire des phénomènes de rémanence spontanée type *flash-back*. Enfin, 5 % des sujets présentaient un trouble schizophrénique manifeste antérieur à l'admission.

En Inde, le *bhang* est un cannabis dosé à 15 % de Δ^9 -THC qui entraîne des états d'excitation euphorique ou des troubles délirants avec tendance à la rechute (Chaudry et coll., 1991). Ces tableaux psychiatriques, qui régressent rapidement après sevrage et sous de faibles doses d'antipsychotiques (Chaudhury et Augustine, 1989), semblent pour certains une entité clinique distincte (Chaudhury et coll., 1989).

Solomons et coll. (1990), en Afrique du Sud, ont évalué sur des critères diagnostiques et des analyses toxicologiques 100 patients hospitalisés pour épisode psychiatrique aigu, dont 30 % pour un trouble lié au *dagga*, cannabis local ; les résultats montrent une grande variété sémiologique avec des tableaux cliniques d'allure schizophrénique, paranoïaque, maniforme, voire confusionnelle. Les critères diagnostiques permettant d'imputer ce trouble au cannabis étaient une prise récente de toxique et la régression rapide sous traitement.

Wylie et coll. (1995) ont décrit 3 patients d'une population de 50 appartenant à un centre méthadone de Glasgow, qui ont présenté lors de la consommation de *skunk*, dosé à 10 %-20 % de Δ^9 -THC, des expériences psychotiques transitoires avec délire paranoïde, hallucinations visuelles et auditives, sentiments de déréalisation et de dépersonnalisation et anxiété sévère. La symptomatologie présentée semble différente des décompensations schizophréniques démasquées par la mise sous méthadone (McBride et Thomas, 1995).

L'observation de Davison et Wilson (1972) montre les limites du diagnostic de trouble psychotique induit par le cannabis. Il s'agissait d'un sujet de 21 ans, sans antécédent psychiatrique, d'un caractère anxieux, impulsif, plutôt solitaire qui consommait régulièrement du cannabis depuis un an. Des angoisses obsédantes, la peur d'être homosexuel, des hallucinations visuelles et auditives, apparues en quelques mois, l'ont amené à se déprimer et à consulter. Résistant aux antidépresseurs et aux neuroleptiques, son état a nécessité des thérapeutiques de choc, avec persistance d'un retrait et d'une humeur dépressive au bout de 9 mois. Cette observation illustre l'incertitude diagnostique entre décompensation schizophrénique et trouble psychotique non schizophrénique induit par le cannabis. L'étude de Imade et Ebie (1991) menée au Nigeria sur 272 sujets psychotiques hospitalisés a quant à elle conclu à l'impossibilité d'établir des critères cliniques spécifiques de psychose cannabique, les symptômes présentés se retrouvant dans tous les groupes diagnostiques étudiés : psychoses cannabiques, troubles schizophréniques et états maniaques.

Fréquence

Talbott et Teague (1969), dans leur étude menée chez des soldats américains au Vietnam en 1967 et 1968, rapportent le nombre de cas de troubles psychotiques aigus liés à la marijuana (12 cas) aux 350 000 soldats sur place. Kroll (1975) a estimé l'incidence des psychoses induites par la marijuana à 5 cas

seulement parmi les 45 000 soldats des troupes aéroportées américaines en Thaïlande entre septembre 1971 et septembre 1972, alors qu'environ 40 % à 60 % d'entre eux avaient été exposés au moins une fois au cannabis. Keup (1970) a décrit à l'hôpital d'État de Brooklyn (New York) 12 observations de troubles délirants dans lesquels la marijuana semble avoir joué un rôle déterminant. Ces sujets représentaient 0,9 % des hospitalisations de l'année. Dans une étude de prévalence sur un an des troubles psychotiques induits par le cannabis, Palsson et coll. (1982) ont retrouvé 11 cas parmi les quelque 500 000 habitants du sud de la Suède, comprenant une population de consommateurs/abuseurs de cannabis estimée à 10 000 individus (sur la base d'une prévalence-vie d'usage de cannabis de 19 % parmi les conscrits de cette région).

Les psychoses cannabiques ou troubles psychotiques induits par le cannabis existent donc de manière incontestable, mais leur fréquence apparaît toutefois extrêmement faible, en particulier dans les pays à basse consommation (< 1 % des admissions en milieu psychiatrique). Ces événements semblent toutefois plus fréquents dans les pays où la consommation est ancienne et admise culturellement. Une étude menée au Pakistan a tenté de caractériser des facteurs de vulnérabilité aux psychoses cannabiques en comparant 15 sujets consommateurs hospitalisés pour psychose cannabique à 10 sujets consommateurs sans trouble psychotique associé. L'ancienneté et le niveau de la consommation de cannabis semblent plus volontiers associés à l'induction d'un trouble psychotique, avec des prises plutôt occasionnelles dans le groupe contrôle (Thacore, 1973).

Caractéristiques

Différentes études ont comparé des consommateurs de cannabis présentant des troubles psychotiques à des patients psychotiques non consommateurs.

L'étude de McGuire et coll. (1994) a ainsi évalué 23 sujets présentant un trouble psychotique avec analyses toxicologiques positives, et 46 sujets psychotiques sans notion de prise de substance psychoactive. Il n'est pas apparu de différences entre les deux groupes en termes de psychopathologie, diagnostic, histoire récente de la maladie, origine ethnique, première admission, niveau socioéconomique. Cette étude montre la difficulté de poser un diagnostic de psychose cannabique sur le simple critère d'examen urinaire sans analyse sémiologique associée. Dans le même registre, Mathers et Ghodse (1992) ont comparé 61 sujets londoniens présentant un trouble psychotique induit par le cannabis, avec analyses toxicologiques positives, à 43 sujets présentant un trouble psychotique sans consommation de toxique attestés par les analyses toxicologiques. Les symptômes cliniques retrouvés de façon caractéristique chez les patients atteints de psychose cannabique étaient les hallucinations non verbales, les modifications perceptives, les idées délirantes de contrôle ou de grandeur et les pensées imposées. En Inde, Basu et coll. (1999)

ont comparé 25 patients présentant une psychose cannabique de type paranoïde à 25 patients présentant une schizophrénie paranoïde. Les premiers étaient caractérisés par la fréquence des troubles comportementaux, violence, panique, bizarrerie, une idéation non ralentie, l'absence de troubles du cours de la pensée, des affects plus réactifs et plus congruents à l'humeur, des hallucinations moindres et polysensorielles, d'autres anomalies perceptives, une certaine conscience du trouble, moins de facteurs déclenchants psychologiques. Les psychoses cannabiques étaient de courte durée et marquées par leur polymorphisme clinique.

Campbell (1971) a comparé les électroencéphalogrammes de 11 sujets ayant présenté une réaction psychotique après usage de cannabis, ceux de 29 sujets admis pour trouble schizophrénique et ceux de 11 usagers du cannabis indemnes de troubles mentaux. Des anomalies électroencéphalographiques mineures ont été constatées chez les consommateurs de cannabis, sans particularité pour ceux ayant un trouble psychotique induit. Wiesbeck et Taeschner (1991) n'ont pas retrouvé de différences morphologiques significatives sur les scanners cérébraux entre un groupe de 12 patients consommateurs réguliers de cannabis et de morphine et présentant un tableau délirant ou hallucinatoire induit et un groupe de schizophrènes abstinents.

L'analyse de la littérature (rapports de cas dans les pays occidentaux et séries contrôlées dans les pays à forte consommation) permet donc d'esquisser quelques tendances.

Les troubles psychotiques induits par la prise de cannabis sont des épisodes psychotiques brefs, d'une durée inférieure à deux mois, voire quatre mois, parfois à une semaine. La personnalité prémorbide ne présente pas de caractère pathologique. Les consommateurs réguliers sont plus exposés que les consommateurs occasionnels. Le début est brutal, en deux ou trois jours, après ou sans augmentation récente des prises de toxique, avec parfois un facteur précipitant psychologique ou somatique. Certains symptômes apparaissent plus spécifiques : troubles du comportement, agressivité, hallucinations visuelles, aspect polymorphe du délire sur des thèmes divers, désinhibition psychomotrice. Comparés aux troubles schizophréniques, les affects apparaissent moins réduits ou incongrus, sans troubles de l'association des idées. La résolution sous traitement neuroleptique, chlorpromazine, halopéridol, voire olanzapine (Berk et coll., 1999) est rapide. Par rapport au trouble schizophrénique, les sujets sont plus jeunes, 20 à 30 ans plutôt que 25 à 30 ans, avec une surreprésentation d'hommes mal socialisés.

Les symptômes décrits dans les psychoses induites par le cannabis sont proches des descriptions de troubles psychotiques induits par les toxiques (pharmacopsychoses) dans les classifications internationales des troubles mentaux telles que le DSM-IV de l'*American psychiatric association* (Anonyme APA, 1994, tableau 6.I). Dans cette classification, le trouble apparaît lors de la consommation ou dans le mois qui suit la prise de toxique.

Tableau 6.1 : Troubles induits par une substance d'après le DSM-IV (Anonyme APA, 1994)

	Délirium par intoxication	Délirium du sevrage	Démence	Trouble amnésique	Trouble psychotique	Trouble de l'humeur	Troubles anxieux	Dysfonctions sexuelles	Troubles du sommeil
Alcool	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Amphétamines	x				x	x	x	x	x
Caféine							x		x
Cannabis	x				x		x		
Cocaïne	x								
Hallucinogènes	x				x	x		x	x
Nicotine									
Opiacés	x				x	x		x	x
Phencyclidine	x				x	x	x		
Sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Solvants volatils			x		x	x	x		

x indique que cette catégorie figure dans le DSM-IV

Pour la Classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la Santé (CIM-10, Anonyme, 1993), les troubles psychotiques induits par les toxiques surviennent dans un délai inférieur à deux semaines (première catégorie) ou compris entre deux et six semaines (seconde catégorie) après la prise d'une substance psychoactive. Ils associent hallucinations intenses, distorsion des perceptions, idées délirantes ou de référence, perturbations psychomotrices, agitation ou stupeur et affects anormaux pouvant aller d'une peur intense à l'extase. Il peut exister un certain degré d'obnubilation de la conscience, n'atteignant toutefois jamais le caractère d'une confusion grave. La durée de ces troubles est au maximum de six mois.

Autres troubles d'allure psychotique induits par le cannabis

D'autres tableaux cliniques induits par le cannabis ont été décrits dans la littérature : troubles confusionnels, syndrome amotivationnel et syndrome de dépersonnalisation.

Les états de confusion mentale ou confuso-oniriques associent désorientation temporo-spatiale, troubles de la mémoire, syndrome de dépersonnalisation/déréalisation et onirisme hallucinatoire. Deux facteurs prédisposants sont les premières utilisations et les fortes doses consommées dans les heures précédentes. Leur prévalence semble faible en Europe, et plus élevée dans les pays de

forte consommation : ces états représentent 11 % des admissions dans un service spécialisé d'addictologie en Inde (Huw, 1993).

Le syndrome amotivationnel a été réactualisé par Deniker et coll. (1973). Il est lié à une imprégnation cannabique importante et ancienne, et associe déficit de l'activité, indifférence affective, altération du fonctionnement intellectuel avec inhibition psychique, pauvreté intellectuelle et ralentissement de la pensée. Ce trouble régresse après quelques semaines ou quelques mois d'abstinence. L'intensité des symptômes peut passer pour une forme déficitaire d'une schizophrénie et a fait discuter le diagnostic de psychose cannabique (Defer, 1992). Moins marqué chez l'adolescent et l'adulte jeune, ce syndrome est cependant inquiétant en période d'insertion socioaffective.

Décrit dans les années cinquante, le syndrome de dépersonnalisation des fumeurs de marijuana évoque les attaques de panique actuelles avec sensations de dépersonnalisation ou déréalisation secondaire aux prises isolées de cannabis. Il est corrélé au niveau de l'intoxication : l'intensité maximale du trouble apparaît dans la demi-heure suivant la prise, puis régresse en deux heures environ. Mathew et coll. (1993) ont mis en évidence chez 35 sujets des modifications du flux sanguin des régions temporales lors d'épisodes de dépersonnalisation secondaires au cannabis. Le syndrome peut évoluer sur des périodes prolongées : plusieurs mois à un an. À cette angoisse chronique de dépersonnalisation s'associent une absence d'énergie, une insomnie, des sentiments d'étrangeté, de déjà vu, une asthénie, une humeur dépressive, des perturbations cognitives pouvant évoquer des troubles schizophréniques : toutefois, il n'y a pas d'éléments paranoïdes, délirants, hallucinatoires ou dissociatifs, caractéristiques de la schizophrénie. Quelques phénomènes de rémanences spontanées, ou *flash-back*, ont été décrits. Ils apparaissent habituellement avec les substances psychodysléptiques majeures, de type LSD. Ces manifestations peuvent survenir jusque dans les trois mois après la prise de produit (Leo, 1986).

Comorbidité schizophrénie/consommation de cannabis

La consommation de cannabis chez les schizophrènes est devenue un problème majeur. Outre la difficulté du diagnostic différentiel entre troubles schizophréniques et troubles psychotiques induits par le cannabis, cette substance pourrait aggraver la pathologie et pose des problèmes de prise en charge. La consommation de cannabis semble par ailleurs sous-estimée par les soignants des services de psychiatrie et des centres de soins spécialisés en toxicomanie.

Aspects méthodologiques

126 Différencier un diagnostic de schizophrénie d'un trouble psychotique induit par les toxiques et apprécier le niveau de dépendance nécessite de se référer

aux classifications internationales usuelles : DSM-III, DSM-III-R et DSM-IV, et CIM-10. Deux modalités pathologiques d'usage des substances psychoactives sont ainsi décrites dans le DSM-IV, la dépendance (tableau 6.II) et l'abus (tableau 6.III).

Tableau 6.II : Critères diagnostiques de dépendance à une substance d'après le DSM-IV (Anonyme APA, 1994)

Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins trois des manifestations suivantes au cours d'une période continue de 12 mois :

1. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
 - b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de substance.
2. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. syndrome de sevrage caractéristique de la substance (voir les critères A et B de sevrage à une substance spécifique) ;
 - b. la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
3. La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu ;
4. Il existe un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance ;
5. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (par exemple consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit (par exemple fumer sans discontinuer), ou à récupérer de ses effets ;
6. Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance ;
7. L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent, susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool).

Le cannabis est susceptible d'entraîner ces troubles (tableau 6.IV). Les limites diagnostiques de ces deux entités nosographiques apparaissent relativement stables à travers ces classifications (Winters et coll., 1999). La dépendance est fréquemment évaluée par l'*Addiction severity index* (ASI). Un certain nombre d'études s'appuient sur des analyses toxicologiques urinaires.

Les critères diagnostiques de schizophrénie se réfèrent aux mêmes classifications. Les études utilisent les entretiens structurés pour améliorer la validité des diagnostics : *Diagnostic interview schedule* (DIS), *Structural clinical interview* (SCID), *Composite international diagnostic interview* (CIDI) sont les plus employés. Le trouble schizophrénique est habituellement évalué de manière

Tableau 6.III : Critères diagnostiques d’abus de substance d’après le DSM-IV (Anonyme APA, 1994)

- A. Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'une au moins des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :
1. utilisation répétée d'une substance 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'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères) ;
 2. utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance) ;
 3. problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance) ;
 4. utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).
- B. Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substances, les critères de dépendance à une substance.

Tableau 6.IV : Diagnostics selon les différentes classes de substances d’après le DSM-IV (Anonyme APA, 1994)

	Dépendance	Abus	Intoxication	Sevrage
Alcool	x	x	x	x
Amphétamines	x	x	x	x
Caféine			x	
Cannabis	x	x	x	
Cocaïne	x	x	x	x
Hallucinogènes	x	x	x	
Nicotine	x			x
Opiacés	x	x	x	x
Phencyclidine	x	x	x	
Sédatifs hypnotiques ou anxiolytiques	x	x	x	x
Solvants volatils	x	x	x	

x indique que cette catégorie figure dans le DSM-IV

standardisée : la *Brief psychiatric rating scale* (BPRS) est une échelle de psychopathologie générale, la *Schedule for assessment of positive symptoms* (SAPS) ou *negative symptoms* (SANS) permettent d'évaluer les dimensions positives délirantes, hallucinatoires et négatives, dépressives, de retrait social et d'alogie. La *Global assessment functioning scale* (GAS) permet d'évaluer le niveau de fonctionnement social.

Chez les consommateurs réguliers non sevrés, le DSM-IV et la CIM-10 ne permettent pas de distinguer nettement schizophrénie et trouble induit par un toxique (Duaux et Dervaux, 2000).

Fréquence de la comorbidité et caractéristiques des consommateurs

Dans l'étude *Epidemiologic catchment area* (ECA), 47 % des patients schizophrènes identifiés en population générale ont présenté un diagnostic de dépendance à l'alcool ou à une autre substance psychoactive (Regier et coll., 1990). En France, Dervaux et coll. (1999) ont suivi 100 sujets schizophrènes dans un service de psychiatrie en région parisienne : 27 % présentaient une dépendance vie entière au cannabis, 11 % au cannabis seul et 16 % en association avec d'autres toxiques, principalement l'alcool et les opiacés. Au total, 41 % des sujets de l'étude avaient présenté dans leur vie un épisode d'abus ou de dépendance à une substance. Une revue de la littérature (Duaux et Dervaux, 2000) montre que la prévalence de l'abus ou de la dépendance au cannabis dans les services de psychiatrie est particulièrement élevée chez les patients schizophrènes : entre 13 % et 42 % sur la vie entière selon les études, et de 8 % à 22 % dans les 6 mois précédant l'étude (tableau 6.V).

À l'inverse, la prévalence des troubles schizophréniques en population présentant un diagnostic d'abus ou de dépendance d'après les critères du DSM-III apparaît dans l'étude ECA de 6 %, avec un risque relatif de développer une psychose de 4,8 chez les consommateurs de cannabis abuseurs ou dépendants (tableau 6.VI).

Comme chez les sujets non schizophrènes, le sexe masculin est un facteur de risque d'addiction avec un *sex ratio* de trois hommes pour une femme. Les motivations à consommer ne sont pas fondamentalement différentes chez les schizophrènes de celles de la population générale : recherche d'une euphorie, désir de socialisation, réduction de l'anxiété, de l'humeur dysphorique anxieuse ou dépressive (Duaux et Dervaux, 2000 ; Fowler et coll., 1998). Les facteurs qui favorisent cette consommation de cannabis sont multiples. Récemment, les études de Dervaux et coll. (2001), Liraud et Verdoux, (2000) et Van Ammers et coll. (1997) ont souligné l'influence du tempérament sur la consommation de substances dans la schizophrénie. Les dimensions comportementales de recherche de sensations, d'impulsivité et de recherche de nouveauté apparaissent déterminantes. Par ailleurs, s'identifier comme consommateur de cannabis plutôt que schizophrène est un facteur important pour le patient et pour sa famille. Un accès facile au toxique est également un facteur favorisant la consommation. Enfin, les sujets ont tendance à sous-estimer le niveau et l'ancienneté de leur consommation.

Tableau 6.V : Prévalence de l'abus ou de la dépendance au cannabis chez les patients schizophrènes (d'après Duaux et Dervaux, 2000)

Référence	N/Critères diagnostiques	Prévalence (%)			
		Vie entière		Dans les 6 mois	
		Cannabis	Toutes substances	Cannabis	Toutes substances
Mueser et coll. (1990) États-Unis	149/DSM-III-R	42		22	
Dixon et coll. (1991) États-Unis	83/SCID/DSM-III-R	31	48		
Mueser et coll. (1992) États-Unis	85/DSM-III-R	22			
Shaner et coll. (1993) États-Unis	108/DSM-III-R			14	56
De Quardo et coll. (1994) États-Unis	67/DSM-III-R	28	37		
Verdoux et coll. (1996) France	38/CIDI/DSM-III-R	24	24	5	8
Hambrecht et Haffner (1996) Allemagne	232/ICD 9	13	43		
Kovaszny et coll. (1997) États-Unis	96/DSM-III-R	30	44		
Fowler et coll. (1998) Australie	194/SCID/DSM-III-R	36	60	13	27

Tableau 6.VI : Prévalence de la schizophrénie chez les patients abuseurs ou dépendants dans l'étude ECA (*Epidemiologic catchment area*) (d'après Regier et coll., 1990)

Critères DSM-III abus ou dépendance*	Prévalence schizophrénie (%)	Odds ratios
Opiacés	11,4	8,8
Cannabis	6,0	4,8
Cocaïne	16,7	13,2
Hallucinogènes	10,0	4,7
Alcool	3,8	3,3
Toutes substances	6,8	6,2

Caractéristiques des troubles schizophréniques associés à la consommation de cannabis

Différentes études se sont attachées à évaluer les caractéristiques des troubles schizophréniques lorsqu'ils sont associés à une consommation de cannabis, en termes de tableau clinique, d'évolution des troubles, de compliance au traitement...

L'étude prospective sur six mois de Kovaszny et coll. (1997) a comparé la consommation de toxiques de 96 patients schizophrènes ou apparentés à 106 patients présentant un trouble affectif. Quarante-quatre pour cent des patients schizophrènes et 49 % des patients maniacodépressifs avaient présenté une histoire d'abus de substances sur la vie entière. L'abus de substances était associé à une altération du fonctionnement social dans la schizophrénie mais pas dans les psychoses affectives. Les sujets schizophrènes étaient plus exposés à reprendre du cannabis au cours de la période d'observation. Cette étude suggère que la consommation de toxiques aggrave le cours évolutif des troubles schizophréniques mais ne modifie pas celui des psychoses affectives. L'étude de Caspari (1999) a évalué la consommation de toxiques pendant sept ans en moyenne de 39 sujets schizophrènes avec abus/dépendance au cannabis, appariés à un groupe contrôle sur l'âge, le sexe et l'année d'apparition des troubles psychotiques. Quatre-vingt-dix pour cent d'entre eux ont poursuivi leur consommation de cannabis, 22 % une consommation d'alcool. Les consommateurs de cannabis ont été hospitalisés plus fréquemment. Leur fonctionnement psychosocial s'est révélé plus pauvre que celui des sujets schizophrènes non consommateurs. L'impact de l'abus de substance sur l'évolution des schizophrénies pourrait donc être aussi important à long terme qu'à court terme. Dans l'étude suédoise de Dalmau et coll. (1999) menée sur 773 patients schizophrènes suivis pendant quinze ans, 30 % présentaient une dépendance aux amphétamines ou au cannabis, 20 % à l'alcool, 6 % aux opiacés. La pathologie schizophrénique était plus sévère chez les consommateurs d'amphétamines et de cannabis, moindre chez les consommateurs d'opiacés ou d'alcool. Toutefois, Hamera et coll. (1995) ont évalué l'impact du cannabis, de l'alcool, de la nicotine et de la caféine chaque semaine, pendant trois mois, sur l'évolution symptomatique, l'intensité des troubles schizophréniques et le suivi du traitement de 12 schizophrènes. Hormis celle de nicotine, aucune consommation de produit psychoactif n'a pu être corrélée de manière significative avec la pathologie schizophrénique.

Dans l'étude allemande de Hambrecht et Hafner (2000) menée sur 230 schizophrènes hospitalisés pour la première fois, 13 % ont présenté une histoire d'abus de dépendance au cannabis. Ces 33 sujets ont été appariés à 33 schizophrènes non consommateurs sur l'âge, le sexe et l'âge au début de la maladie. Les consommateurs étaient caractérisés par une plus grande fréquence de comportements antisociaux, de pensées inhabituelles, ou magiques, d'idées délirantes d'influence, de difficultés relationnelles ou de tendances dépressives. La faiblesse de l'échantillon n'a pas permis de différencier les patients

avec trouble schizophrénique secondaire au cannabis des patients schizophrènes qui s'automédiquaient avec le cannabis.

Martinez-Arevalo et coll. (1994), en Espagne, ont montré que sur 78 schizophrènes âgés de 18 à 30 ans, la consommation de cannabis était corrélée de façon significative aux rechutes et à l'absence de compliance au traitement. Dans une courte synthèse, Dixon (1999) rapporte qu'environ un schizophrène sur deux présenterait un abus ou une dépendance alcoolique ou à une autre substance psychoactive ; il s'agit essentiellement de sujets jeunes de faible niveau éducatif, le début des troubles schizophréniques serait plus précoce et associé à une symptomatologie psychotique plus importante, une faible compliance au traitement, une violence, une instabilité domestique, des problèmes médicaux, financiers, et à un plus grand recours aux services d'urgence. L'abus de substances chez le schizophrène apparaît comme un obstacle aux soins.

En résumé, le cannabis modifie l'évolution de la schizophrénie : début plus précoce, apparition brutale, aggravation des productions délirantes et hallucinatoires (Brunette et coll., 1997), aggravation des tendances dépressives et suicidaires (Gut-Fayand et coll., 2001). L'impact sur la désorganisation, les troubles du cours de la pensée ou le retrait serait plus faible. Chez les consommateurs de cannabis, les rechutes à court et long terme sont plus nombreuses (Caspari, 1999 ; Linszen et coll., 1994), les hospitalisations plus fréquentes (Duaux et Dervaux, 2000 ; Martinez-Arevalo et coll., 1994), la compliance aux soins plus faible (Martinez-Arevalo et coll., 1994). Le cannabis aggrave l'évolution sociale avec désinsertion, violence, agressivité, perte du domicile. Mais, paradoxalement, les sujets consommateurs acceptant les soins ont après traitement une meilleure évolution sociale que les schizophrènes non consommateurs (Duaux et Dervaux, 2000).

Les prises en charge thérapeutiques sont plus difficiles. Sur le plan chimiothérapique, les nouveaux antipsychotiques ont pu être proposés en relais des chimiothérapies neuroleptiques classiques à base d'halopéridol ou de chlorpromazine (Duaux et Dervaux, 2000). Les benzamides ont une place privilégiée. Certains travaux ont suggéré un antagonisme réciproque des neuroleptiques et du cannabis (Knudsen et Vilmar, 1984). Sur le plan psychothérapeutique, les techniques cognitivo-comportementales peuvent s'associer aux psychothérapies individuelles de type analytique ou aux psychothérapies de groupe. Il s'agit de prise en charge au long cours posant le problème de la motivation aux soins, certains sujets utilisant le cannabis comme mise à distance du trouble schizophrénique.

Hypothèses étiopathogéniques

La consommation de cannabis chez les schizophrènes s'est largement accrue depuis une quinzaine d'années (Duaux et Dervaux, 2000) et a contribué à enrichir la réflexion sur l'étiopathogénie des schizophrénies.

Il est difficile de distinguer le début d'un trouble schizophrénique du début de l'intoxication cannabique, d'autant que ces pathologies ont tendance à se développer lentement. Les troubles schizophréniques sont fréquemment précédés de prodromes peu spécifiques tels que retrait social, perte d'intérêt pour les activités habituelles, irritabilité, négligence corporelle ou bizarreries du comportement, pouvant favoriser par eux-mêmes la consommation de toxiques et signer également une consommation de cannabis. La chronologie des troubles n'apparaît donc pas clairement : il semblerait toutefois que l'abus de toxiques soit antérieur au développement du trouble psychotique dans deux tiers des cas (Verdoux et coll., 1996).

Trois hypothèses peuvent être émises pour expliquer la fréquence de la comorbidité entre schizophrénie et consommation, abus ou dépendance au cannabis.

Consommation de cannabis comme automédication ?

L'hypothèse d'une automédication des troubles schizophréniques par la prise de substances psychoactives, en particulier de cannabis, a été avancée par différents auteurs. Elle ne semble toutefois pas vérifiée dans tous les travaux. Peralta et Cuesta (1992) ont comparé les 23 sujets schizophrènes de moins de 35 ans avec abus ou dépendance au cannabis à 72 schizophrènes non consommateurs. Ils n'ont pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes pour les symptômes productifs, délires et hallucinations. En revanche, les non-abuseurs présentaient plus de symptômes négatifs, de dépressivité, de retrait ou d'alogie. Cette étude suggère que le cannabis pourrait atténuer certains symptômes négatifs de la schizophrénie et irait dans le sens d'une consommation de cannabis considérée comme automédication. Brunette et coll. (1997) ont évalué la sévérité des symptômes schizophréniques par rapport à celle de l'abus de substances chez 172 sujets schizophrènes ou schizo-affectifs au sens du DSM-III-R. Le niveau de dépendance était apprécié par l'ASI. Les résultats montrent que l'usage de cannabis est corrélé aux idées délirantes, aux hallucinations et à la dépression et que sa consommation élevée est associée à des symptômes plus sévères (les autres catégories ne montrent pas de corrélations significatives). Ces résultats ne vont donc pas dans le sens d'une automédication des patients schizophrènes au moyen de substances psychoactives. Baigent et coll. (1995) ont examiné 53 sujets hospitalisés pour un double diagnostic de schizophrénie et d'abus de substances. L'âge moyen était de 29 ans, 40 % consommaient de l'alcool, 40 % du cannabis, 8 % des amphétamines, 20 % une autre substance. L'âge de début de l'intoxication était de 16 ans, les troubles schizophréniques avaient été diagnostiqués cinq ans plus tard, les sujets avaient été admis en milieu psychiatrique en moyenne 7 fois. La plupart des sujets ont déclaré que la prise de substances psychoactives avait provoqué ou exacerbé leur trouble schizophrénique ; 80 % prenaient ces produits de manière primaire pour améliorer la dysphorie ou l'anxiété ; seul le cannabis accroissait les symptômes positifs du trouble schizophrénique. La recherche d'effets enivrants et l'amélioration

d'une humeur dysphorique ont également été les principales raisons de la consommation de toxiques avancées par les patients étudiés dans l'étude de Fowler et coll. (1998).

Finalement, l'hypothèse de l'automédication repose sur un éventuel effet apaisant de la prise de cannabis sur les symptômes négatifs de la schizophrénie et les effets secondaires des neuroleptiques ; d'autre part, la consommation de cannabis favoriserait le contact et l'inclusion dans un groupe, réduirait l'ennui et éviterait le statut de « malade mental » par une certaine originalité.

Cannabis, facteur de vulnérabilité à la schizophrénie ?

Andreasson et coll. (1987) ont évalué l'incidence des troubles schizophréniques, en fonction des prises de cannabis, chez 8 483 Suédois résidant à Stockholm conscrits durant la période 1969-1970, indemnes de toute psychopathologie et réévalués quinze ans après à partir des registres nationaux. Par rapport au risque chez les non-consommateurs, le risque relatif de schizophrénie est de 2,4 (intervalle de confiance à 95 % : 0,8-7,6) chez les sujets ayant consommé du cannabis à plus de 10 occasions et 4,1 (IC 95 % : 1,8-9,3) en cas de consommation supérieure à 50 prises ; ce dernier chiffre était de l'ordre de 6,0 (IC 95 % : 4,0-8,9) lorsque l'analyse portait sur l'ensemble des 45 000 conscrits suédois (Andreasson et coll., 1987). D'après les auteurs, ces résultats montrent que la consommation de cannabis pourrait être un facteur de risque indépendant de schizophrénie chez les sujets ayant consommé au moins 50 fois du cannabis. La relation dose réponse persiste après ajustement sur les autres facteurs de risque de développement de schizophrénie. Les troubles schizophréniques apparaissaient survenir de façon plus brutale chez les consommateurs. L'étude de Allebeck et coll. (1993) à Stockholm a montré que 69 % des 112 schizophrènes dépendants au cannabis à un moment de leur existence ont présenté des symptômes productifs de survenue brutale liés à un niveau de consommation de cannabis élevé dans l'année précédente.

Negrete et coll. (1986) à Montréal ont classé 167 patients schizophrènes en trois catégories d'usagers : consommateurs dans les 6 mois précédents, depuis plus de 6 mois et non-consommateurs. L'âge de début des troubles schizophréniques était plus précoce et l'activité délirante et hallucinatoire plus marquée chez les consommateurs, le Δ^9 -THC semblant un activateur du processus schizophrénique. Linszen et coll. (1994) ont comparé 24 patients schizophrènes abuseurs de cannabis à 69 schizophrènes non abuseurs. Les consommateurs avaient été hospitalisés à un âge plus précoce (20 ans) que les non-consommateurs (21 ans). Les consommateurs étaient plus fréquemment de sexe masculin et consommateurs d'alcool. La fréquence des rechutes à 12 mois était de 42 % chez les consommateurs, 12 % chez les non-consommateurs. L'usage de cannabis est apparu un an avant le premier épisode psychotique. Il n'y avait pas de différences significatives pour les formes cliniques, les scores aux différentes échelles positives et négatives, la compliance aux médicaments antipsychotiques durant le traitement, le milieu social, le niveau éducatif. Les

auteurs ont conclu que le cannabis pouvait être un facteur précipitant et de rechute dans les schizophrénies.

Dequardo et coll. (1994) ont retrouvé, chez 76 schizophrènes hospitalisés dans le Michigan, 37 % qui rapportaient un abus de substance (cannabis dans les trois quarts des cas, alcool pour les deux tiers d'entre eux). Les consommateurs de cannabis avaient des échelles de dépression moins sévères en début et en fin d'hospitalisation, une première hospitalisation à 23,5 ans contre 27 ans chez les non-consommateurs ($p < 0,05$) et une compliance au traitement à un mois plus faible ($p < 0,01$). Dans cette étude, le cannabis apparaît avoir un rôle précipitant des troubles schizophréniques.

Finalement, l'hypothèse de la pharmacopsychose suggère que le trouble schizophrénique serait secondaire à la consommation de cannabis, ou que celle-ci jouerait un rôle de catalyseur ; certaines études indiquent que le cannabis pourrait être un facteur précipitant de la maladie ou un facteur de rechute du trouble schizophrénique, avec un risque relatif de développer une schizophrénie multiplié par 4,1 chez les consommateurs réguliers de cannabis.

Existence de mécanismes communs à la schizophrénie et aux effets du cannabis ?

Cette hypothèse est appuyée par les résultats d'un certain nombre d'études. L'étude de Williams et coll. (1996) menée sur 211 adultes et celle de Dumas et coll. (communication personnelle) menée sur 232 étudiants âgés de 18 à 25 ans ont retrouvé une corrélation significative entre usage de cannabis et traits schizotypiques évalués à l'aide de questionnaires standardisés.

Certains déficits cognitifs des sujets schizophrènes, similaires à ceux engendrés par le Δ^9 -THC, pourraient impliquer une dérégulation commune du système cannabinoïde endogène (Emrich et coll., 1997). Le polymorphisme (AAT)n en 5' du gène du récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1) a été étudié dans une population de sujets schizophrènes (Krebs et coll., 2001, communication personnelle). Chez les patients pour lesquels un lien entre prise de cannabis et déclenchement du trouble était possible, l'allèle 8 était significativement moins fréquent que dans les autres groupes de comparaison (autres patients schizophrènes, contrôles ou patients dépendants exposés au cannabis mais non schizophrènes). Ces résultats suggèrent que le risque psychotogénique du cannabis pourrait être associé à certains variants alléliques de CB1. Par ailleurs, les concentrations en cannabinoïdes endogènes dans le liquide céphalorachidien de 10 patients schizophrènes ont été comparées à celles de 11 sujets non schizophrènes (Leweke et coll., 1999) : l'anandamide et la palmityléthanolamide étaient significativement plus élevées chez les patients schizophrènes ($p > 0,05$). Enfin, une augmentation de la densité des récepteurs cannabinoïdes CB1 dans le cortex préfrontal de patients schizophrènes a également été mise en évidence (en *post mortem*) (Dean et coll., 2001).

Par ailleurs, une association a été trouvée entre abus de substance chez les patients schizophrènes et un polymorphisme dans l'exon 1 du récepteur au cannabis (Leroy et coll., 2001).

En conclusion, l'analyse de la littérature sur les rapports entre cannabis et troubles psychotiques permet de conclure à l'existence indubitable d'états délirants induits par celui-ci. Ils sont rares, brefs, rapidement régressifs sous traitement. L'association schizophrénie et addiction au cannabis est particulièrement fréquente : jusqu'à 40 % dans certaines études. Si l'hypothèse d'une automédication du trouble schizophrénique garde une certaine pertinence pour certains patients, en réalité, toutes les études montrent qu'au long cours le cannabis aggrave les troubles schizophréniques : il en accélère le cours évolutif, avec des décompensations plus brutales, plus précoces, des rechutes plus nombreuses, une compliance moindre aux soins et un pronostic péjoratif. Le risque relatif de développer une schizophrénie est multiplié par quatre chez les consommateurs réguliers de cannabis. Les recherches actuelles s'orientent vers l'étude des mécanismes et structures cérébraux peut-être communs à ces deux affections, notamment ceux impliquant le système endocannabinoïde.

BIBLIOGRAPHIE

ALLEBECK P, ADAMSSON C, ENGSTROEM A. Cannabis and schizophrenia : A longitudinal study of cases treated in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 1993, **88** : 21-24

ANDREASSON S, ALLEBECK P, ENGSTROM A, RYDBERG U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987, **2** : 1483-1486

ANDREASSON S, ALLEBECK P, RYDBERG U. Schizophrenia in users and nonusers of cannabis : A longitudinal study in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 1989, **79** : 505-510

ANONYME. Organisation mondiale de la santé. Classification internationale des troubles mentaux. CIM-10, Traduction française par CB Pull. MASSON éd., Paris, 1993, 305 p

ANONYME. American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edition). Washington DC : Authors, 1994

BAIGENT M, HOLME G, HAFNER RJ. Self reports of the interaction between substance abuse and schizophrenia. *Aust NZ J Psychiatry* 1995, **29** : 69-74

BARTOLUCCI G, FRYER L, PERRIS C, SHAGASS C. Marijuana psychosis : A case report. *Can Psychiatr Assoc J* 1969, **14** : 77-79

BASU D, MALHOTRA A, BHAGAT A, VARMA VK. Cannabis psychosis and acute schizophrenia. A case-control study from India. *Eur Addict Res* 1999, **5** : 71-73

BERK M, BROOK S, TRANDAFIR AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder : a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999, **14** : 177-180

- BERNHARDSON G, GUNNE LM. Forty-six cases of psychosis in cannabis abusers. *Int J Addict* 1972, **7** : 9-16
- BINITIE A. Psychosis following ingestion of hemp in children. *Psychopharmacologia* 1975, **44** : 301-302
- BRUNETTE MF, MUESER KT, XIE H, DRAKE RE. Relationships between symptoms of schizophrenia and substance abuse. *J Nerv Ment Dis* 1997, **185** : 13-20
- CAMPBELL DR. The electroencephalogram in cannabis associated psychosis. *Can Psychiatr Assoc J* 1971, **16** : 161-165
- CARR S, AGER A, NYANDO C, MOYO K, TITECA A, WILKINSON M. A comparison of Chamba (marijuana) abusers and general psychiatric admissions in Malawi. *Soc Sci Med* 1994, **39** : 401-406
- CASPARI D. Cannabis and schizophrenia : results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999, **249** : 45-49
- CHAUDHURY S, AUGUSTINE M. Cannabis psychosis : Review with three case reports. *Indian J Clin Psychol* 1989, **16** : 105-107
- CHAUDHURY S, AUGUSTINE M, CHANDRA SARVESH. Cannabis psychosis : Two case reports and a review. *J Pers Clin Studies* 1989, **5** : 82-84
- CHAUDRY HR, MOSS HB, BASHIR A, SULIMAN T. Cannabis psychosis following bhang ingestion. *Br J Addict* 1991, **86** : 1075-1081
- CHOPRA GS, SMITH JW. Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Arch Gen Psychiatry* 1974, **30** : 24-27
- DALMAU A, BERGMAN B, BRISMAR B. Psychotic disorders among inpatients with abuse of cannabis, amphetamine and opiates. Do dopaminergic stimulant facilitate psychiatric illness ? *Eur Psychiatry* 1999, **14** : 366-371
- DAVISON K, WILSON CH. Psychosis associated with cannabis smoking. *Br J Addict* 1972, **67** : 225-228
- DEAN B, SUNDRAM S, BRADBURY R, SCARR E, COPOLOV D. Studies on [³H]CP-55940 binding in the human central nervous system : regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience* 2001, **103** : 9-15
- DEFER B. Les troubles mentaux provoqués par l'usage prolongé du cannabis. In : Textes et Documents, Colloque scientifique international, Les drogues illicites. Académie nationale de médecine 8-9 avril 1992 : 89-92
- DEFER B. Cannabis and schizophrenia : is there a causal association commentary in advance in the biosciences : Psychopathology of illicite drugs : cannabis, cocaïne, opiate. Pergamon Press 80, 1990 : 31-37
- DENIKER P, COLONNA H, LOO H, PETIT. Pharmacopsychose et syndrome déficitaire. *Evol Psychiatr* 1973, **214** : 283
- DENIKER P, BOISSIER JR, ETEVENON P, GINESTET D, PERON-MAGNAN P, VERDEAUX G. Clinical pharmacology of delta-9-tetra-hydro-cannabinol in healthy volunteers with polygraphic control. *Thérapie* 1974, **29** : 185-200
- DEQUARDO JR, CARPENTER CF, TANDON R. Patterns of substance abuse in schizophrenia : nature and significance. *J Psychiatr Res* 1994, **28** : 267-275

- DERVAUX A, OLIE JP, LAQUEILLE X, KREBS MO. Conduites addictives chez 100 sujets schizophrènes. *Encéphale* 1999, **25** : 183
- DERVAUX A, BAYLE FJ, LAQUEILLE X, BOURDEL MC, LE BORGNE MH et coll. Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking or anhedonia. *Am J Psychiatry* 2001, **158** : 492-494
- DHOSSCHE D, RUBINSTEIN J. Drug detection in a suburban psychiatric emergency room. *Ann Clin Psychiatry* 1996, **8** : 59-69
- DIXON L, HAAS G, WEIDEN PJ, SWEENEY J, FRANCES AJ. Drug abuse in schizophrenic patients : clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991, **148** : 224-230
- DIXON L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia : prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res* 1999, **35** : S93-100
- DUAUX E, DERVAUX A. Toxicomanie et schizophrénie. Séminaire de psychiatrie biologique : hôpital Sainte-Anne. 2000, **30** : 93-112
- DUMAS P, GUTNECHT C, SAOUD M, MEYER S, DALERY J et coll. Cannabis use correlate with schizotypal personality traits in healthy students. (soumis)
- EMRICH HM, LEWEKE FM, SCHNEIDER U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia : cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **56** : 803-807
- FOWLER IL, CARR VJ, CARTER NT, LEWIN TJ. Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998, **24** : 443-455
- GHODSE AH. Cannabis psychosis. *Br J Addict* 1986, **81** : 473-478
- GUT-FAYAND A, DERVAUX A, OLIE JP, LOO H, POIRIER MF, KREBS MO. Substance abuse and suicidality in schizophrenia : a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatr Res* 2001, **102** : 65-72
- HALL W, DEGEWARDT L. Cannabis use and psychosis : a review of clinical and epidemiological evidence. *Aust NZ J Psychiatry* 2000, **34** : 26-34
- HAMBRECHT M, HAFNER H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996, **40** : 1155-1163
- HAMBRECHT M, HAFNER H. Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia : an epidemiological perspective. *Aust NZ J Psychiatry* 2000, **34** : 468-475
- HAMERA E, SCHNEIDER JK, DEVINEY S. Alcohol, cannabis, nicotine, and caffeine use and symptom distress in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1995, **183** : 559-565
- HUW T. Psychiatric symptoms in cannabis users. *Brit J Psychiatry* 1993, **163** : 141-149
- IMADE AT, EBIE JC. A retrospective study of symptom patterns of cannabis-induced psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1991, **83** : 134-136
- JOHNS A. Psychiatric effects of Cannabis. *Brit J Psychiatry* 2001, **178** : 116-122
- KAPLAN HS. Psychosis associated with marijuana. *NY State J Med* 1971, **71** : 433-435
- KEUP W. Psychotic symptoms due to cannabis abuse : a survey of newly admitted mental patients. *Dis Nerv Syst* 1970, **31** : 119-126
- KNUDSEN P, VILMAR T. Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1984, **69** : 162-174

- KOVASZNAV B, FLEISCHER J, TANENBERG-KARANT M, JANDORF L, MILLER AD, BROMET E. Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis. *Schizophr Bull* 1997, **23** : 195-201
- KREBS MO, GUT A. Schizophrénie et abus de substances : données actuelles. *Lettre de la Schizophrénie* 2000, **20** : 2-4
- KREBS MO, LEROY S, DUAUX E, BOURDEL MC, GORWOOD P et coll. Cannabis sensitivity in schizophrenia and cannabinoid receptor type I gene variants (soumis)
- KROLL P. Psychoses associated with marijuana use in Thailand. *J Nerv Ment Dis* 1975, **161** : 149-156
- LEO EH. Health Aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986, **38** : 1-7
- LEROY S, GRIFFON N, BOURDEL MC, LOO H, OLIE JP et coll. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type I CCBA : association study using a single base polymorphism in the coding exon I. *Am J Med Genetics* (en révision)
- LEWEKE FM, GIUFFRIDA A, WURSTER U, EMRICH HM, PIOMELLI D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 1999, **10** : 1665-1669
- LINSZEN DH, DINGEMANS PM, LENIOR ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994, **51** : 273-279
- LIRAUD F, VERDOUX H. Clinical and prognostic characteristics associated with addictive comorbidity in hospitalized psychiatric patients. *Encéphale* 2000, **26** : 16-23
- LOO H, LAQUEILLE X. Cannabis. Effets de sa consommation sur l'homme. In : Texte et Documents, Colloque scientifique international, Les drogues illicites. Académie nationale de médecine, 8-9 avril 1992, 63-72
- MARTINEZ-AREVALO MJ, CALCEDO-ORDONEZ A, VARO-PRIETO JR. Cannabis consumption as a prognostic factor in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994, **164** : 679-681
- MATHERS DC, GHODSE AH. Cannabis and psychotic illness. *Br J Psychiatry* 1992, **161** : 648-653
- MATHEW RJ, WILSON WH, HUMPHREYS D, LOWE JV, WEITHE KE. Depersonalization after marijuana smoking. *Biol Psychiatry* 1993, **33** : 431-441
- MCBRIDE AJ, THOMAS H. Psychosis is also common in users of « normal » cannabis. *Br Med J* 1995, **311** : 875
- MCGUIRE PK, JONES P, HARVEY I, BEBBINGTON P, TOONE B et coll. Cannabis and acute psychosis. *Schizophr Res* 1994, **13** : 161-167
- MODESTIN J, NUSSBAUMER C, ANGST K, SCHEIDEGGER P, HELL D. Use of potentially abusive psychotropic substances in psychiatric inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997, **247** : 146-153
- MOREAU DE TOURS J. « Du haschich ou de l'aliénation mentale » étude psychologique, MASSON, Paris, 1845, 431 p
- NEGRETE JC, KNAPP WP, DOUGLAS DE, SMITH WB. Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms : Results of a clinical survey. *Psychol Med* 1986, **16** : 515-520
- MUESER KT, YARNOLD PR, LEVINSON DE, SINGH H, BELLACK AS et coll. Prevalence of substance abuse in schizophrenia : demographic and clinical correlates. *Schizophr Bull* 1990, **16** : 31-56

- MUESER K, YARNOLD P, BELLACK A. Diagnostic and demographic correlate of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psy Scand* 1992, **85** : 48-55
- OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES, enquête ESPAD 1999
- ONYANGO RS. Cannabis psychosis in young psychiatric inpatients. *Br J Addict* 1986, **81** : 419-423
- PALSSON A, THULIN SO, TUNVING K. Cannabis psychoses in south Sweden. *Acta Psychiatr Scand* 1982, **66** : 311-321
- PERALTA V, CUESTA MJ. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatr Scand* 1992, **85** : 127-130
- REGIER DA, FARMER ME, RAE DS, LOCKE RZ, KETTH SJ et coll. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Result from the Epidemiologic catchment area (ECA) study. *JAMA* 1990, **264** : 2511-2518
- SCHNEIDER U, LEWEKE FM, MUELLER-VAHL KR, EMRICH HM. Cannabinoid/anandamide system and schizophrenia : is there evidence for association ? *Pharmacopsychiatry* 1998, **31** : 110-113
- SHANER A, KHALSA ME, ROBERTS L, WILKINS J, ANGLIN D, HSIEH SC. Unrecognized cocaine use among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993, **150** : 758-762
- SITHARTHAN T, SINGH S, KRANITIS P, CURRIE J, FREEMAN P et coll. Integrated drug and alcohol intervention : Development of an opportunistic intervention program to reduce alcohol and other substance use among psychiatric patients. *Aust NZ J Psychiatry* 1999, **33** : 676-683
- SOLOMONS K, NEPPE VM, KUYL JM. Toxic cannabis psychosis is a valid entity. *S Afr Med J* 1990, **78** : 476-481
- SOYKA M, ALBUS M, KATHMANN N, FINELLI A, HOFSTETTER S et coll. Prevalence of alcohol and drug abuse in schizophrenic inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993, **242** : 362-372
- TALBOTT JA, TEAGUE JW. Marijuana psychosis : Acute toxic psychosis associated with the use of Cannabis derivatives. *JAMA* 1969, **210** : 299-302
- THACORE VR. Bhang psychosis. *Br J Psychiatry* 1973, **123** : 225-229
- THACORE VR, SHUKLA SRP. Cannabis psychosis and paranoid schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1976, **33** : 383-386
- THOMAS H. A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Depend* 1996, **42** : 201-207
- VAN AMMERS EC, SELLMAN JD, MULDER RT. Temperament and substance abuse in schizophrenia : is there a relationship ? *J Nerv Ment Dis* 1997, **185** : 283-288
- VERDOUX H, MURY M, BESANÇON G, BOURGEOIS M. Étude comparée des conduites toxicomaniaques dans les troubles bipolaires, schizophréniques et schizoaffectifs. *Encéphale* 1996, **22** : 95-101
- WIESBECK GA, TAESCHNER KL. A cerebral computed tomography study of patients with drug-induced psychoses. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991, **241** : 88-90
- WILLIAMS JH, WELLMAN NA, RAWLINS JN. Cannabis use correlates with schizotypy in healthy people. *Addiction* 1996, **91** : 869-877

WINTERS KC, LATIMER W, STINCHFIELD RD. The DSM-IV criteria for adolescent alcohol and cannabis use disorders. *J Stud Alcohol* 1999, **60** : 337-344

WYLIE AS, SCOTT RT, BURNETT SJ. Psychosis due to « skunk ». *Br MedJ* 1995, **311** : 125