



Cannabis

Clinique, Thérapeutiques

Amine Benyamina, MD, PhD
CERTA, Hôpital Universitaire Paul Brousse

William Brooke O'Shaunessy (1809-1889)



- 1833 : O'Shaunessy travaille pour le East India Company, chirurgien et professeur de chimie
- 1834-1839 : essais du cannabis chez l'animal et chez l'homme, (traitement de la rage, convulsions)
- 1842 : premier extrait de cannabis fabriqué par Peter Squire et vendu comme analgésique

Et en France...



DU HACHISCH
ET DE
L'ALIÉNATION MENTALE

ÉTUDES PSYCHOLOGIQUES

PAR
J. MOREAU

(N. 1844.)
Membre de l'Académie de Médecine, Membre de la Société
française de Psychologie.

PARIS.

LIBRAIRIE DE FORTIN, MASSON ET C^o,

Place de l'École-Normale, 5.
Rue de la Harpe, aux Écoles-Médicales, 115.

1845.

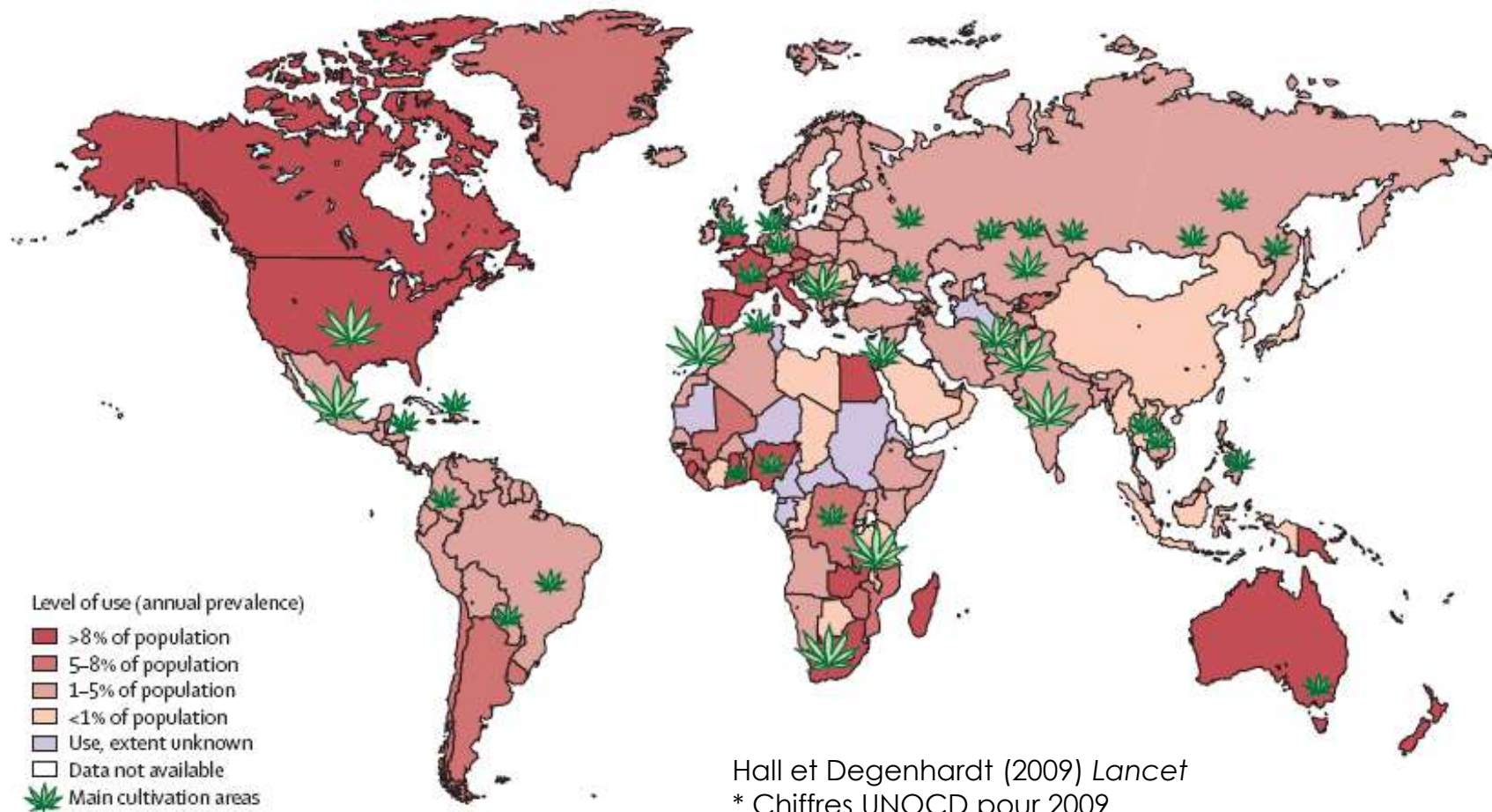
4

Cannabis pharmacologie: résumé historique

Année	Évolution	Auteur Principal
1840	1 ^e extrait de Cannabis indica	Schlesinger
1903	Formule brute du cannabinoïde élucidée (C ₂₁ H ₃₀ O ₂)	Frankel
1960	Synthèse du tétrahydrocannabinol	Adams, Todd
1964	Synthèse du Δ9-THC	Gaoni, Mechoulam
1966	Synthèse du Δ8-THC	Hively
1967	Activité du Δ9-THC mise en évidence	Isbell
1970	Δ9-THC identifié comme le principe actif du cannabis	Hollister
1971	11OH- Δ9-THC identifié comme métabolite essentiel du cannabis	Truitt, Anderson
1990	Découverte du CB1: récepteur spécifique des cannabinoïdes	Howlett
1992	Découverte du premier ligand endogène des récepteurs CB1: anandamide	Devane

Le cannabis aujourd'hui

Prévalence mondiale de la consommation du cannabis: 125 - 203 millions d'adultes*



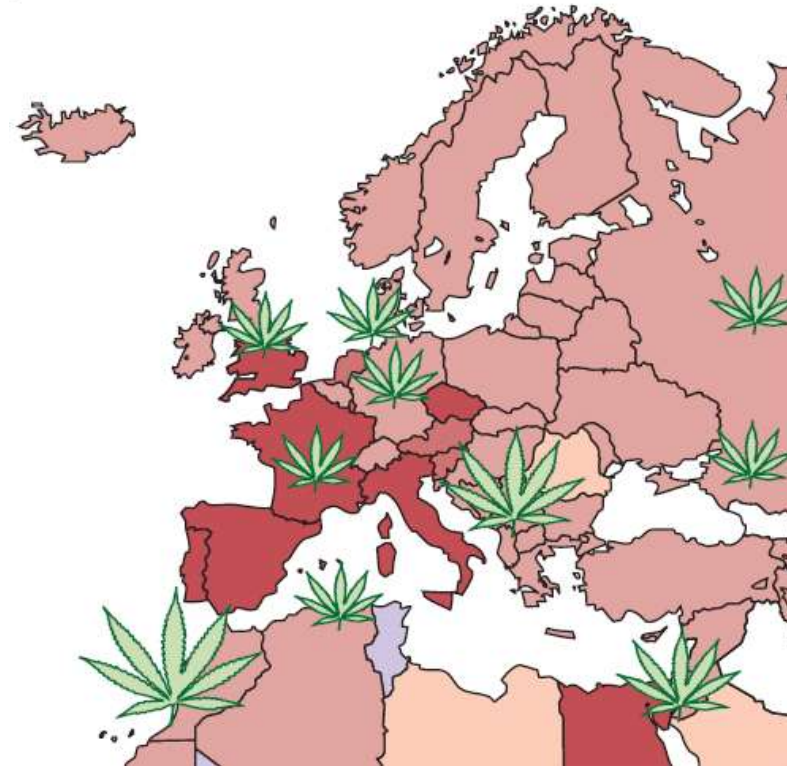
What data are available on the extent of illicit drug use and dependence globally?
Results of four systematic reviews

Louisa Degenhardt^{a,*}, Chiara Bucello^b, Bianca Calabria^b, Paul Nelson^b, Anna Roberts^b, Wayne Hall^c, Michael Lynskey^d, Lucas Wiessing^e, the GBD illicit drug use writing group¹

- Revue systématique de tous les observatoires et études de prévalence des substances illicites publiés entre 1990 et 2008
- 7 études sur la dépendance au cannabis
 - Prévalence ponctuelle ou annuelle : 0,1% - 9,4%
 - Prévalence vie : 1,3% - 3,6%

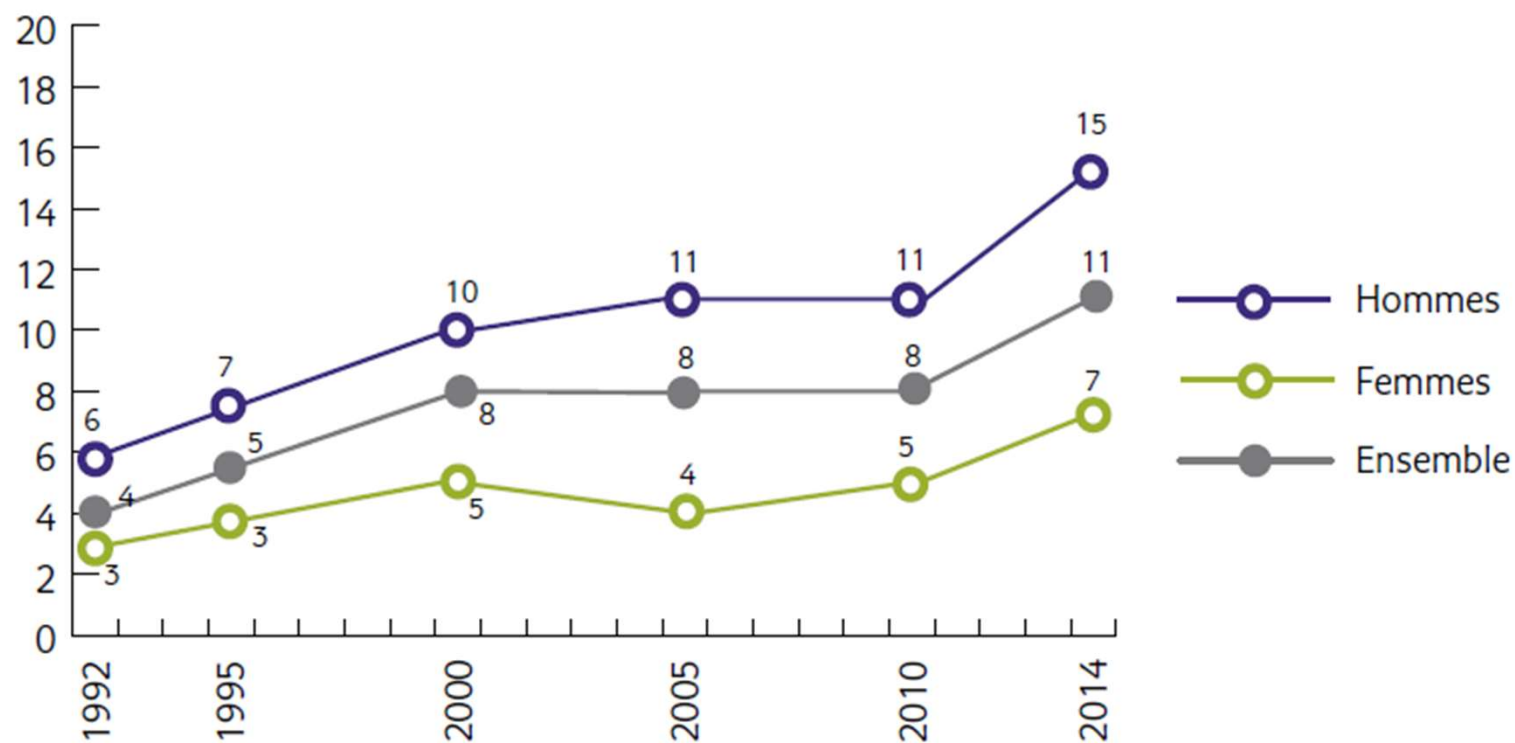
Le cannabis en France

- Presque 4 millions de français l'ont consommé en 2005.¹
- 50% des français de 17 ans l'ont essayé au moins une fois.
- Les français sont parmi les plus gros consommateurs en Europe.



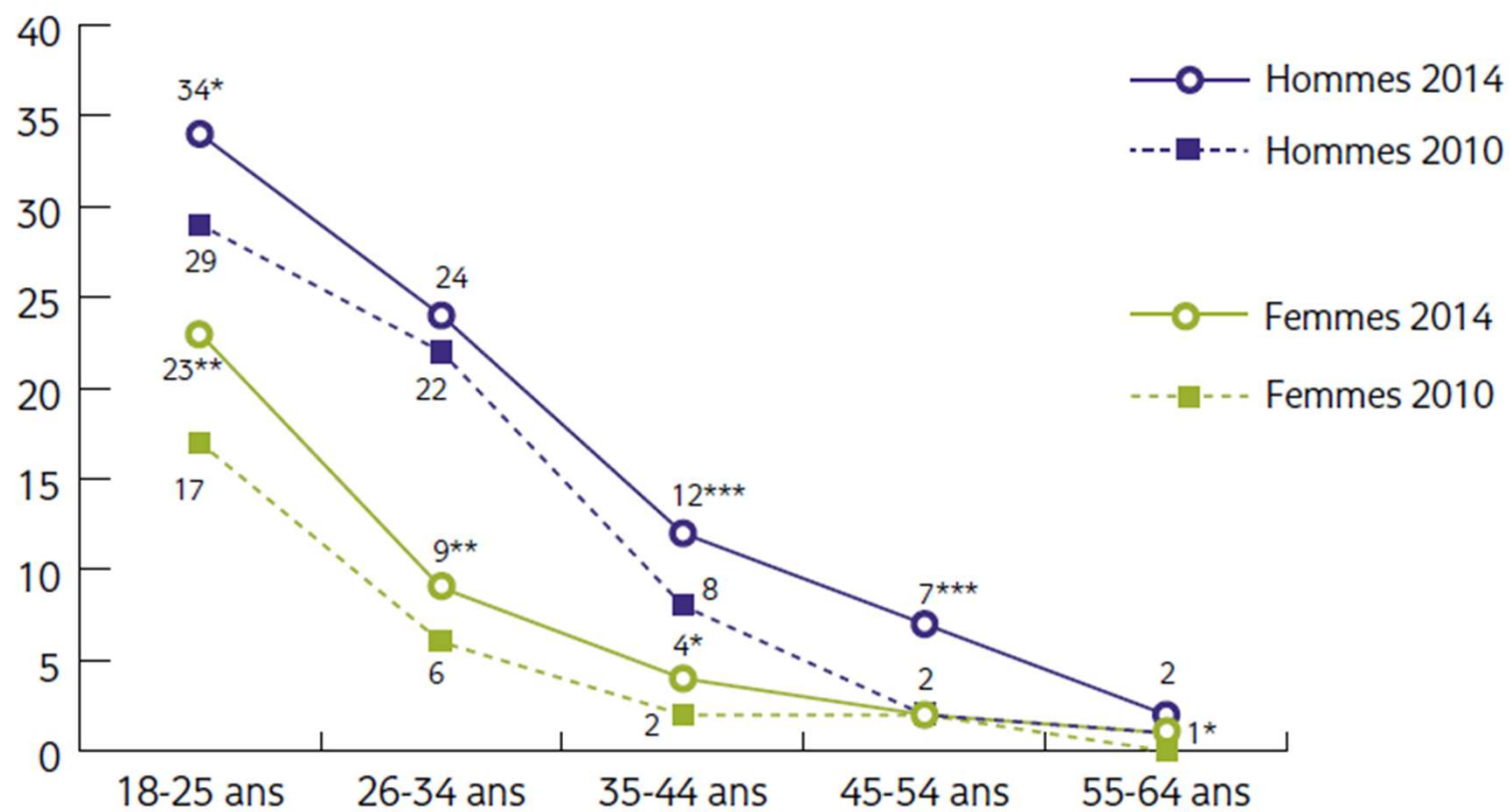
1- Beck et al. (2008) *Presse Med.*

Figure 2a - Évolution entre 1992 et 2014 de la proportion d'usagers actuels de cannabis parmi les 18-64 ans, par sexe (en %)



Sources : Baromètres santé 1992, 1995, 2000, 2005, 2010, 2014, INPES, exploitation OFDT

Figure 2b - Usage de cannabis dans l'année entre 2010 et 2014 selon l'âge et le sexe (en %)



***, **, * : évolutions significatives aux seuils de 0,1 %, 1 % et 5 % entre 2010 et 2014, pour la classe d'âge concernée.

Sources : Baromètres santé 1992, 1995, 2000, 2005, 2010, 2014, INPES, exploitation OFDT

Prevalence of Marijuana Use Disorders in the United States Between 2001-2002 and 2012-2013

Deborah S. Hasin, PhD; Tulshi D. Saha, PhD; Bradley T. Kerridge, PhD; Risë B. Goldstein, PhD, MPH;
S. Patricia Chou, PhD; Haitao Zhang, PhD; Jeeseun Jung, PhD; Roger P. Pickering, MS; W. June Ruan, MA;
Sharon M. Smith, PhD; Boji Huang, MD, PhD; Bridget F. Grant, PhD, PhD

Prévalence de la consommation du cannabis aux Etats-Unis

Caractéristique	NESARC wave I (2001-2)	NESARC wave III (2012-13)
Total	4,1 (0,15)	9,5 (0,27)
Hommes	5,6 (0,24)	12,3 (0,40)
Femmes	2,6 (0,15)	6,9 (0,29)
18-29	10,5 (0,47)	21,2 (0,67)
30-34	4,1 (0,24)	10,1 (0,41)
45-64	1,6 (0,15)	5,9 (0,28)
≥ 65	0,0 (0,02)	1,3 (0,22)

Prevalence of Marijuana Use Disorders in the United States Between 2001-2002 and 2012-2013

Deborah S. Hasin, PhD; Tulshi D. Saha, PhD; Bradley T. Kerridge, PhD; Risë B. Goldstein, PhD, MPH;
S. Patricia Chou, PhD; Haitao Zhang, PhD; Jeeseun Jung, PhD; Roger P. Pickering, MS; W. June Ruan, MA;
Sharon M. Smith, PhD; Boji Huang, MD, PhD; Bridget F. Grant, PhD, PhD

Prévalence des troubles liés à l'usage du cannabis

Caractéristique	NESARC wave I (2001-2)	NESARC wave III (2012-13)
Total	1,5 (0,08)	2,9 (0,13)
Hommes	2,2 (0,14)	4,2 (0,21)
Femmes	0,8 (0,07)	1,7 (0,13)
18-29	4,4 (0,30)	7,5 (0,45)
30-34	1,2 (0,12)	2,9 (0,21)
45-64	0,4 (0,08)	1,3 (0,15)
≥ 65	0,0 (0,01)	0,3 (0,10)

Prevalence of Marijuana Use Disorders in the United States Between 2001-2002 and 2012-2013

Deborah S. Hasin, PhD; Tulshi D. Saha, PhD; Bradley T. Kerridge, PhD; Risë B. Goldstein, PhD, MPH;
S. Patricia Chou, PhD; Haitao Zhang, PhD; Jeeseun Jung, PhD; Roger P. Pickering, MS; W. June Ruan, MA;
Sharon M. Smith, PhD; Boji Huang, MD, PhD; Bridget F. Grant, PhD, PhD

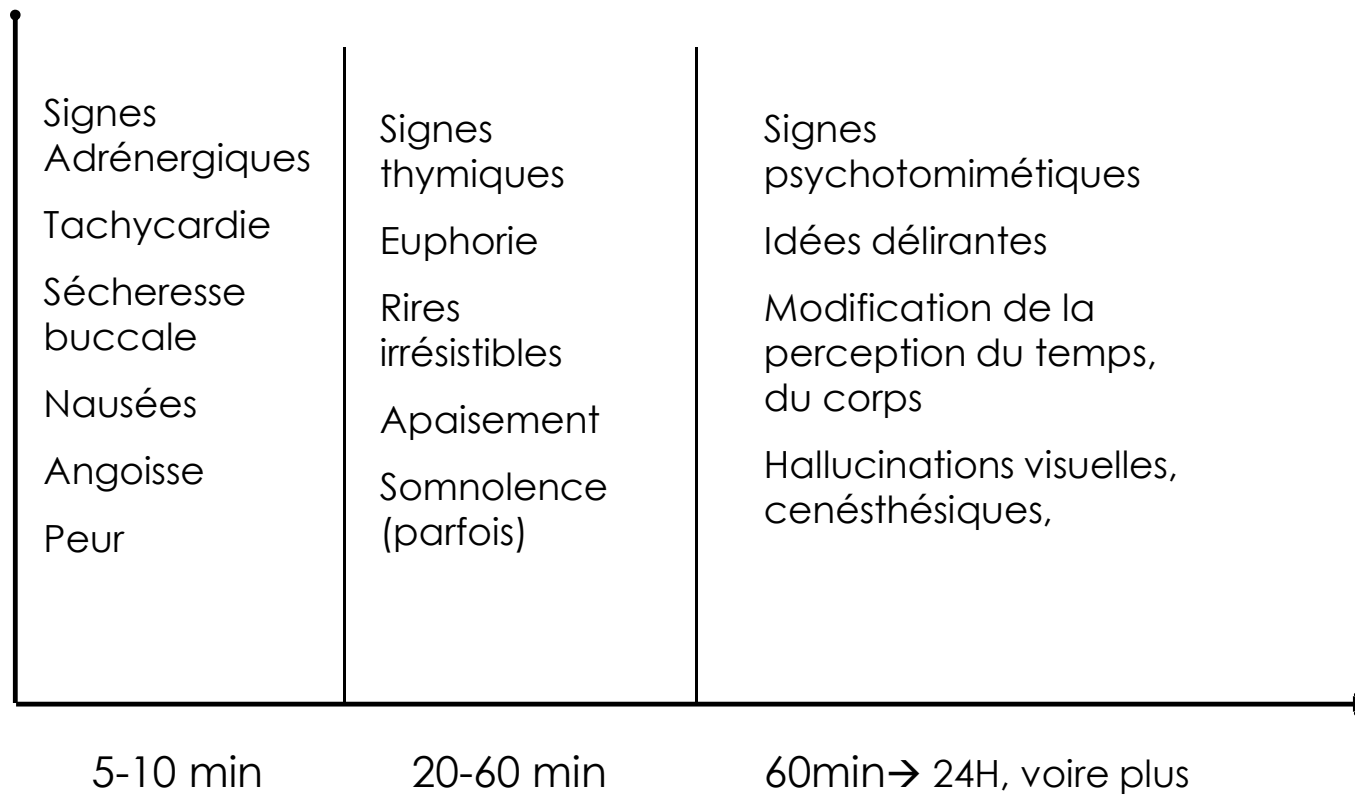
Prévalence des troubles liés à la consommation du cannabis parmi les usagers

Caractéristique	NESARC wave I (2001-2)	NESARC wave III (2012-13)
Total	35,6 (1,37)	30,6 (1,04)
Hommes	38,9 (1,86)	34,2 (1,26)
Femmes	29,2 (2,03)	24,6 (1,46)
18-29	42,1 (1,97)	35,4 (1,81)
30-34	27,9 (2,63)	29,0 (1,81)
45-64	25,8 (4,22)	22,6 (2,17)
≥ 65	27,3 (15,77)	23,8 (5,54)

Étude pharmacologique du cannabis

La clinique du cannabis

Cinétique de l'intoxication cannabique



Intoxication ou ivresse cannabique

- Un vécu affectif de bien-être avec euphorie
- Des modifications sensorielles, inconstantes à faible dose
- Perception visuelle, tactile, auditive
- Illusion perceptive, hallucinations
- Sentiment de ralentissement du temps
- Perturbations cognitives : mémoire de fixation
- Augmentation du temps de réaction
- Troubles de la coordination motrice
- Difficultés à effectuer des tâches complexes

Complications aiguës: troubles anxieux

- Troubles les plus fréquents+++
- Attaque de panique (bad trip), aversive
- Syndrome de dépersonnalisation/
déréalisation, immédiat, peut durer
quelques semaines

Complications aiguës: Troubles psychotiques

- Bouffées délirantes aiguës : facteurs psychologiques précipitants, forte dose
- Hallucinations visuelles plutôt qu'auditives
- La résolution sous traitement neuroleptique est rapide avec prise de conscience du caractère délirant de l'épisode.
- Sentiment de persécution ou effet parano
- Le flash-back ou rémanences spontanées

Pathophysiologie

The Psychotomimetic Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy Individuals: Implications for Psychosis

Deepak Cyril D'Souza^{*1,2,3}, Edward Perry^{1,3}, Lisa MacDougall^{1,3}, Yola Ammerman^{1,3}, Thomas Cooper^{5,6}, Yu-te Wu^{2,4}, Gabriel Braley^{1,3}, Ralitza Gueorguieva^{2,4} and John Harrison Krystal^{1,2,3}

- Chez 12 volontaires sains, troubles transitoires, dose-dépendants, variables
- Effets positifs: paranoïa, méfiance, pensées désorganisées, modification des perceptions
 - Effets négatifs: retrait émotionnel, ralentissement psycho-moteur
 - Troubles cognitifs: Troubles de la mémoire verbal, inclusions

Elevated Striatal Dopamine Function Linked to Prodromal Signs of Schizophrenia

*Oliver D. Howes, MRCPsych, DM; Andrew J. Montgomery, MRCPsych, PhD;
Marie-Claude Asselin, PhD; Robin M. Murray, FRCPsych, DSc; Isabel Valli, MBBS;
Paul Tabraham, PhD; Elvira Bramon-Bosch, MRCPsych, PhD; Lucia Valmaggia, PhD; Louise Johns, PhD;
Matthew Broome, MRCPsych; Philip K. McGuire, FRCPsych, PhD*; Paul M. Grasby, MRCPsych, MD**

Arch Gen Psychiatry. 2009;66(1):13-20

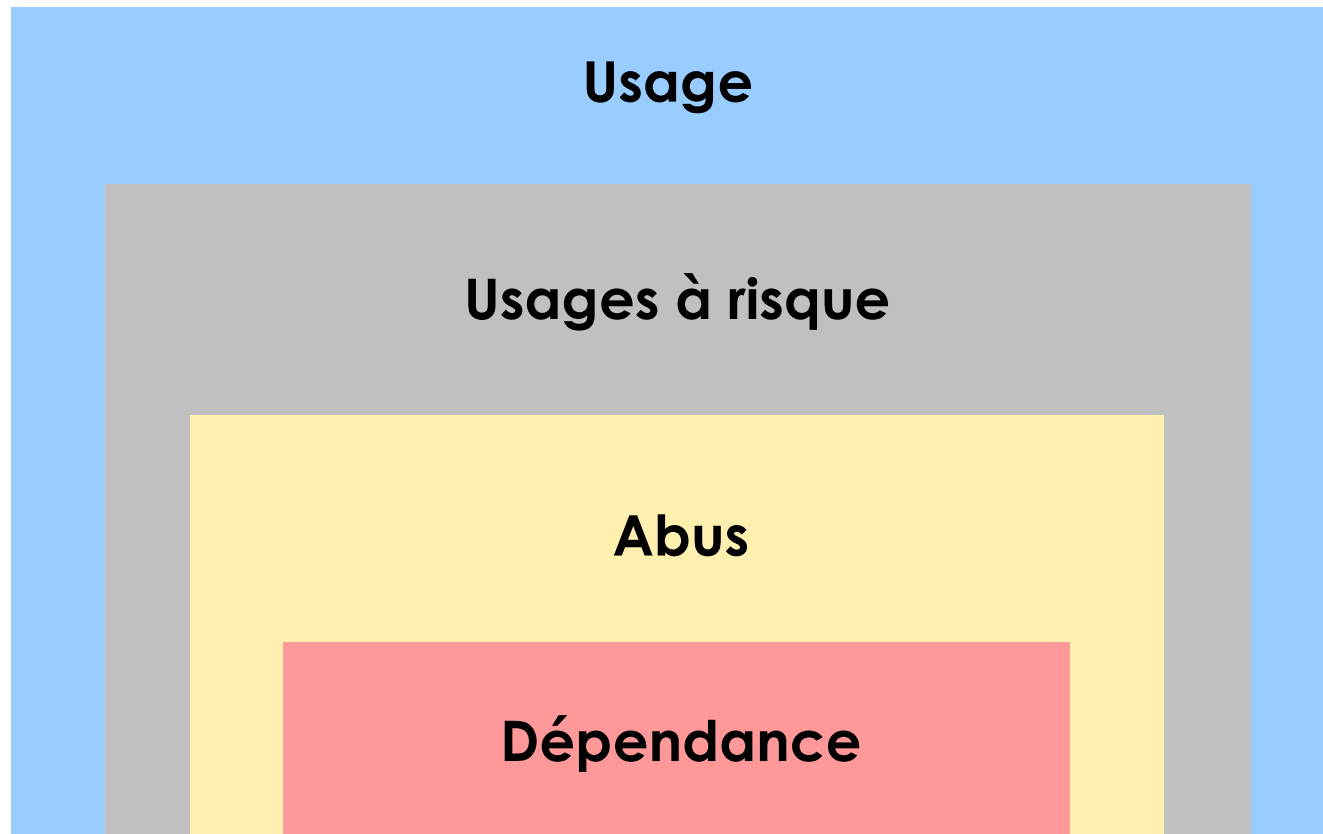
- Étude TEP au ^{18}F -dopa comparant:
 - 24 patients ayant des prodromes schizophréniques
 - 7 patients schizophréniques
 - 12 contrôles
- Patients prodromes: recapture du ^{18}F -dopa au niveau du striatum intermédiaire entre schizophrènes et contrôles
- Degré de recapture corrélé avec la sévérité des symptômes psychotiques

Troubles liés à l'usage du cannabis

Addiction: étymologie

- Ad dictum = qui appartient à
- Utilisé au temps des Romains pour désigner un esclave
- Addiction: la perte du libre arbitre, du choix par rapport à une substance ou un comportement

Les modalités de consommation des substances psycho-actives



Définition DSM IV

Abus

≥1 critère positif sur 4:

- Obligations professionnelles ou personnelles manquées
- Usage dans les situations dangereuses
- Problèmes judiciaires
- Problèmes interpersonnels

Dépendance

≥ 3 critères positifs sur 7

- | | |
|------------------------|--|
| -Tolérance | -Temps perdu |
| -Signes de sevrage | -Activités abandonnées |
| -Quantités importantes | -Problèmes physiques ou psychologiques |
| -Sevrage échoue | |

Ce que change le DSM 5

Troubles modérés

2 ou 3 critères positifs sur 11

Troubles sévères

≥ 4 critères positifs sur 11

Critères:

- Obligations professionnelles ou personnelles manquées
- Usage dans les situations dangereuses
- Problèmes interpersonnels
- Tolérance
- Sevrage
- Quantités + importantes
- Sevrage échoue
- Temps perdu
- Activités abandonnées
- Problèmes physiques ou psychologiques
- Craving
- ~~-Judiciaires~~

Facteurs de risque: traits de personnalité

- Recherche de sensations
- Faible évitement du danger
- Recherche de nouveautés
- Faible estime de soi
- Réactions émotionnelles excessives
- Difficultés relationnelles

Syndrome de sevrage au cannabis

Signes fréquents

- Colère ou agressivité
- Anorexie ou perte de poids
- Irritabilité
- Angoisse ou nervosité
- Déambulation
- Insomnies et rêves étranges

Signes moins fréquents

- Frissons
- Thymie dépressive
- Douleurs abdominales
- Tremblements
- Sueurs

Début à 24H, maximal entre 2 et 4 jours, décro à 7 jours

Budney et al. Am J Psy. 2004

Regular article

Comparison of cannabis and tobacco withdrawal: Severity and contribution to relapse

Alan J. Budney, (Ph.D.)^{a,*}, Ryan G. Vandrey, (Ph.D.)^b, John R. Hughes, (M.D.)^c,
Jeff D. Thostenson, (M.S.)^a, Zoran Bursac, (Ph.D.)^a

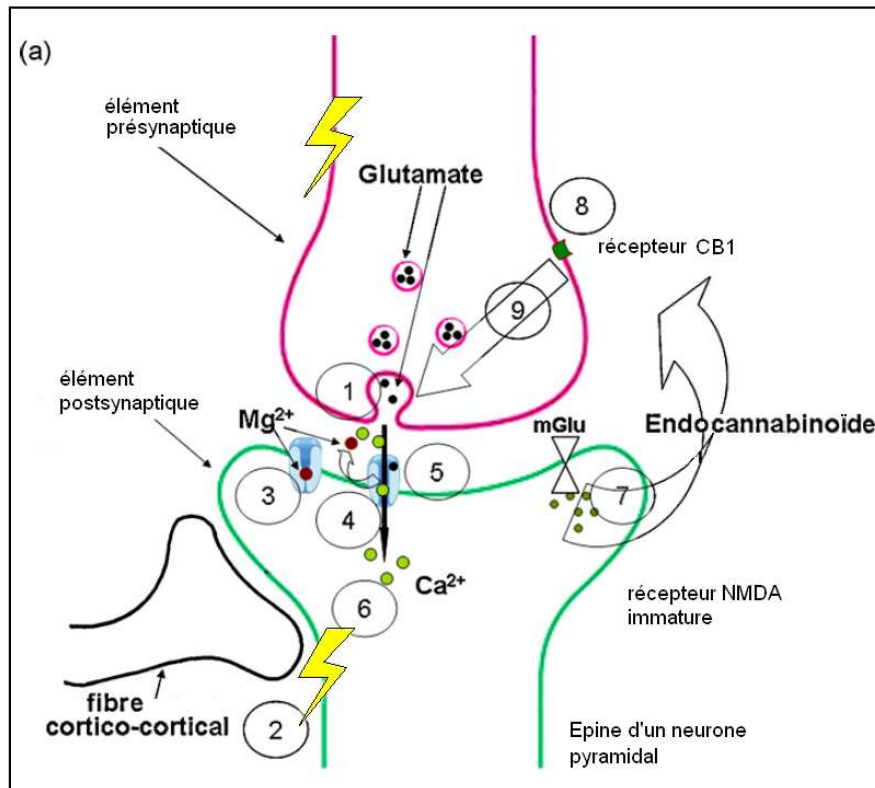
Journal of Substance Abuse Treatment, 2008

- Comparaison de la sévérité du sevrage chez les fumeurs quotidiens de cannabis (n=67) versus les fumeurs du tabac (n=54)
- Withdrawal Discomfort Score:
 - cannabis = 13 versus tabac = 13,2
- Sueurs et craving plus forts chez les tabagiques
- > 50% des participants évoquent les signes de sevrage comme motif de la rechute.

Complications chroniques: syndrome amotivationnel

- Déficit de l'activité
- Asthénie intellectuelle et physique
- Perturbations cognitives
- Pensée abstraite et floue
- Difficultés de concentration et mnésiques
- Rétrécissement de la vie relationnelle

Diagnostic différentiel: schizophrénie, détérioration mentale



1/ Dépolarisation de l'élément pré-synaptique et largage du glutamate dans la fente synaptique

2/ Dépolarisation de l'élément post-synaptique

3/ Décrochage de l'ion Mg²⁺, mise en service du récepteur NMDA

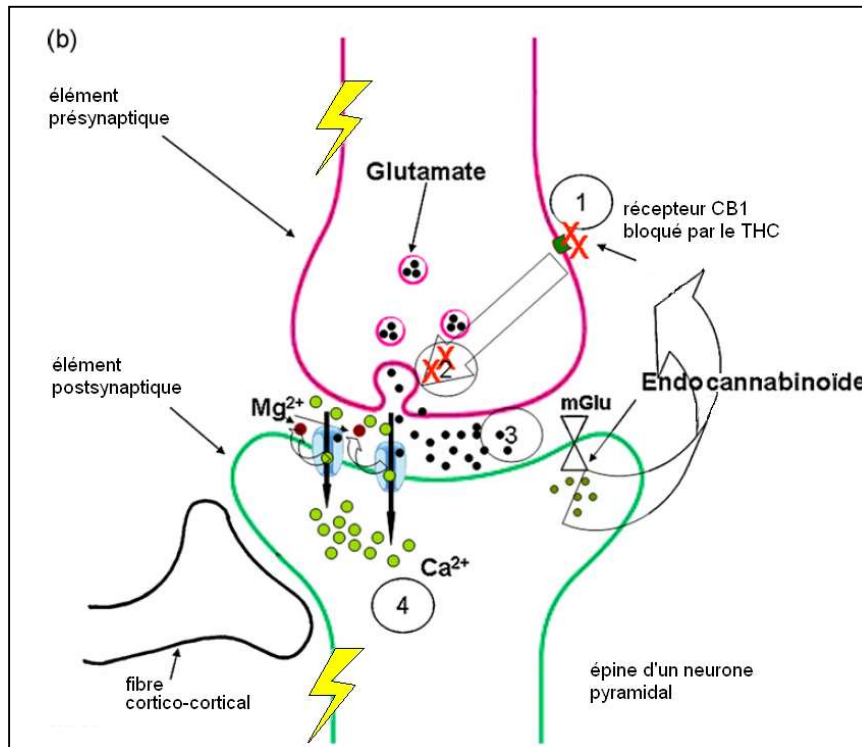
4/ Liaison du glutamate au récepteur

5/ Passage du Ca²⁺ à travers le canal

6/ Renforcement du synapse

7/ Activation du récepteur glutamatergique métabotrope, largage de l'anandamide

8-9/ Fixation des endocannabinoïdes au récepteur CB1 et activation du boucle de rétrocontrôle cannabinoïde.



1/ Le blocage du récepteur CB1 par le THC empêche le système de rétrocontrôle de fonctionner

2/ Largage excessif du glutamate

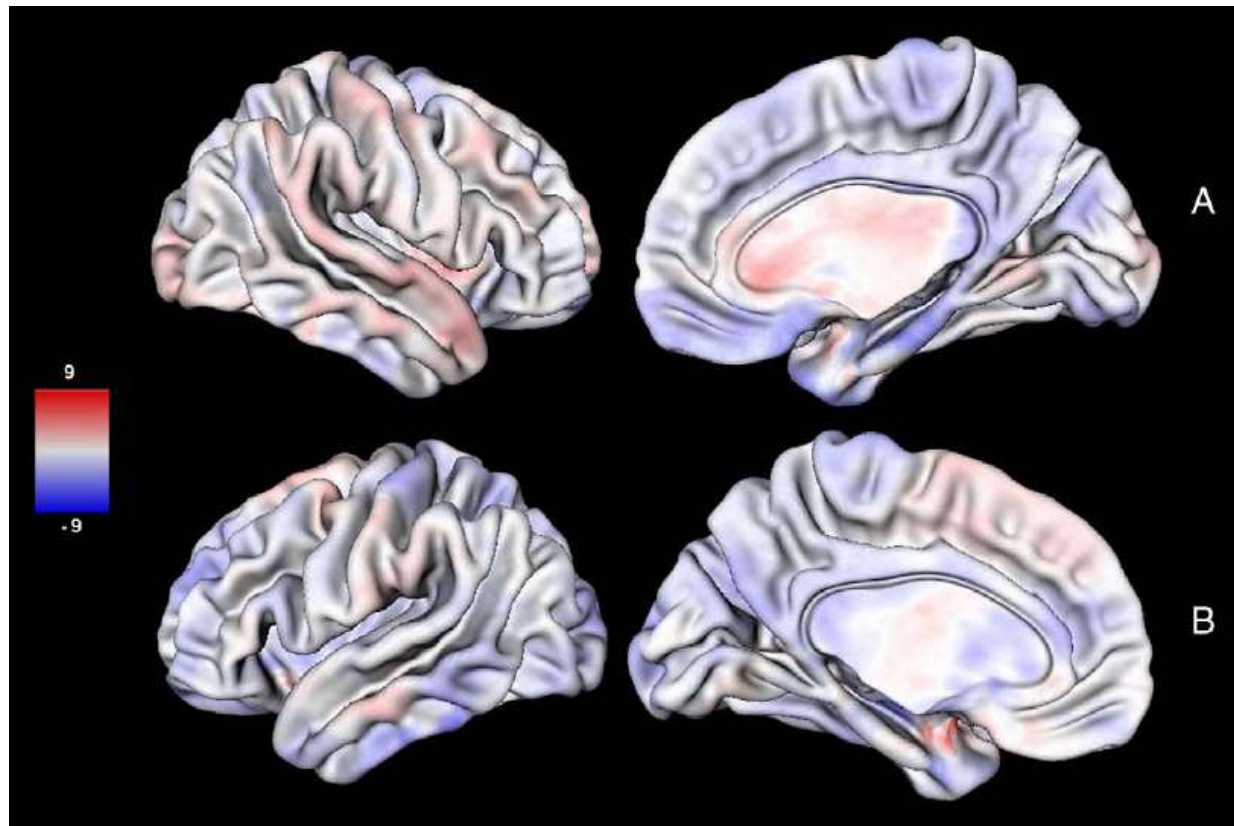
3/ Entrée excessive du Ca²⁺

4/ Déséquilibre du potentiel d'action, désactivation du synapse et élimination de l'élément post-synaptique et l'arbre dendritique associé.

Cannabis use and progressive cortical thickness loss in areas rich in CB1 receptors during the first five years of schizophrenia

European Neuropsychopharmacology (2010) 20, 855–865

Monica Rais, Neeltje E.M. van Haren, Wiepke Cahn, Hugo G. Schnack, Claude Lepage, Louis Collins, Alan C. Evans, Hilleke E. Hulshoff Pol, René S. Kahn



Les régions corticales ayant les plus fortes densités de récepteurs CB1 sont les plus amincies chez les schizophrènes consommateurs de cannabis versus les non-consommateurs (après 5 ans d'évolution de la maladie)

Troubles anxieux

Cannabis et anxiété

L'affection psychiatrique la plus fréquemment associée au cannabis est l'attaque de panique, observée essentiellement chez les primo-consommateurs.

La consommation de cannabis chez les adolescentes multiplie par 2 le risque d'apparition de l'anxiété. Ce risque avec la précocité de la consommation

Thomas, 1996

Lifetime associations between cannabis, use, abuse, and dependence and panic attacks in a representative sample

Michael J. Zvolensky^{a,*}, Amit Bernstein^a, Natalie Sachs-Ericsson^b
Norman B. Schmidt^b, Julia D. Buckner^b, Marcel O. Bonn-Miller^a

Journal of Psychiatric Research 40 (2006) 477-486

Étude rétrospective (n = 4745, 52% femmes) dans le cadre du Colorado Social Health Survey (CSHS)

Augmentation significative des attaques de panique chez les personnes dépendants au cannabis

Âge moyen du début des attaques de panique:

- Chez les dépendants au cannabis = 19 ans
- Chez les non-dépendants = 27,5 ans

Comorbidités thymiques

Co-morbidité trouble bipolaire-conduites addictives: hypothèses

- L'addiction ● est un symptôme du trouble bipolaire ●



- L'addiction ● provoque le trouble bipolaire ●



- L'addiction ● est une tentative d'automédication du TBP



- Addiction ● et trouble bipolaire ● partagent des facteurs de risque communs



Figure 1 Étiologies de la comorbidité trouble bipolaire et addictions.

Liens addictions-troubles mentaux



Addiction comme le produit de l'interaction entre les précurseurs psychologiques et les processus addictifs.

Cannabis et trouble bipolaire

- Anomalies neuro-anatomiques structurelles¹
- Symptômes psychotiques chez les TB²
- Sévérité accrue de manie³
- Plus de temps en épisodes affectifs et de cycles rapides⁴
- Rémission immédiate /cannabis mais rapidement suivie de récurrences ⁴

1/ Jarvis et al. 2008; 2/ De Pradier et al. 2010

3/ Baethge et al. 2005; Strakowski et al. 2000; Garcia-Portilla et al. 2010

4/ Strakowski et al. 2007

Major Depressive Disorder, Suicidal Ideation, and Suicide Attempt in Twins Discordant for Cannabis Dependence and Early-Onset Cannabis Use

Michael T. Lynskey, PhD; Anne L. Glowinski, MD; Alexandre A. Todorov, PhD; Kathleen K. Bucholz, PhD; Pamela A. F. Madden, PhD; Elliot C. Nelson, MD; Dixie J. Statham, MA; Nicholas G. Martin, PhD; Andrew C. Heath, DPhil

Le risque d'idées suicidaires et de tentative de suicide sont de 2,5 à 3 fois plus important chez les jumeaux consommateurs versus non-consommateurs.

Ceux qui ont débuté leur consommation avant l'âge de 17 ans ont un risque augmenté de tentative de suicide (OR=3,5).

La comorbidité dépendance au cannabis/MDD apparaît sur un même terrain de vulnérabilité génétique et environnemental.

Arch Gen Psychiatry. 2004;61:1026-1032

Cannabis et Grossesse



A prospective study on intrauterine cannabis exposure and fetal blood flow

Hanan El Marroun ^{a,b}, Henning Tiemeier ^{b,c}, Eric A.P. Steegers ^d, Jolien W. Roos-Hesselink ^e,
Vincent W.V. Jaddoe ^{a,c}, Albert Hofman ^c, Frank C. Verhulst ^b, Wim van den Brink ^{f,g}, Anja C. Huizink ^{b,h,*}

EARLY HUMAN DEVELOPMENT 86 (2010) 231-236

- Étude hollandaise, « génération R »
- Les femmes qui fument le cannabis:
 - ↗ résistance de l'artère utérine
 - Effet synergique avec le tabac
- Les femmes qui arrêtent le cannabis:
 - Moindre résistance de l'artère utérine
- Probable bénéfique du sevrage cannabis pendant la grossesse

Human Cannabinoid Pharmacokinetics

Marilyn A. Huestis

Chem Biodivers. 2007 August ; 4(8): 1770–1804. doi:10.1002/cbdv.200790152.

- THC traverse le placenta (environ 33%)
- Moins de métabolites retrouvées chez le foetus
- Concentrations THC sont 3-6 fois moindres dans le sang foetal vs sang maternel¹
- THC s'accumule dans le lait maternel (lipophile), jusqu'à 8 fois supérieurs aux concentrations plasmatiques²

1/ Blackard et Tennes (1984) NEJM

2/ Perez-Reyes (1982) NEJM

Identifying Prenatal Cannabis Exposure and Effects of Concurrent Tobacco Exposure on Neonatal Growth

Teresa R. Gray,¹ Rina D. Eiden,² Kenneth E. Leonard,² Gerard J. Connors,² Shannon Shisler,² and Marilyn A. Huestis^{1*}
Clinical Chemistry (2010) 56(9):1442-1450

- Suivi quotidien de la consommation de tabac et de cannabis chez 86 femmes enceintes (n=16 qui consommaient du cannabis au 3^{ème} trimestre)
- Chez les nouveau-nés ayant le méconium positif pour les cannabinoïdes:
 - Poids de naissance significativement moindre (2853g vs 3429g)
 - Moindre périmètre crânien (33,0 vs 34,4)
 - Moindre taille (48,8 vs 50,8)

THC prénatal et développement

- Au niveau comportemental¹:
 - Réponse exagérée aux bruits
 - Difficultés d'acclimatation aux situations nouvelles
 - Hyperactivité et troubles de l'attention
- Retard psychomoteur à 12 mois chez les enfants exposés aux cannabis dans le lait maternel²

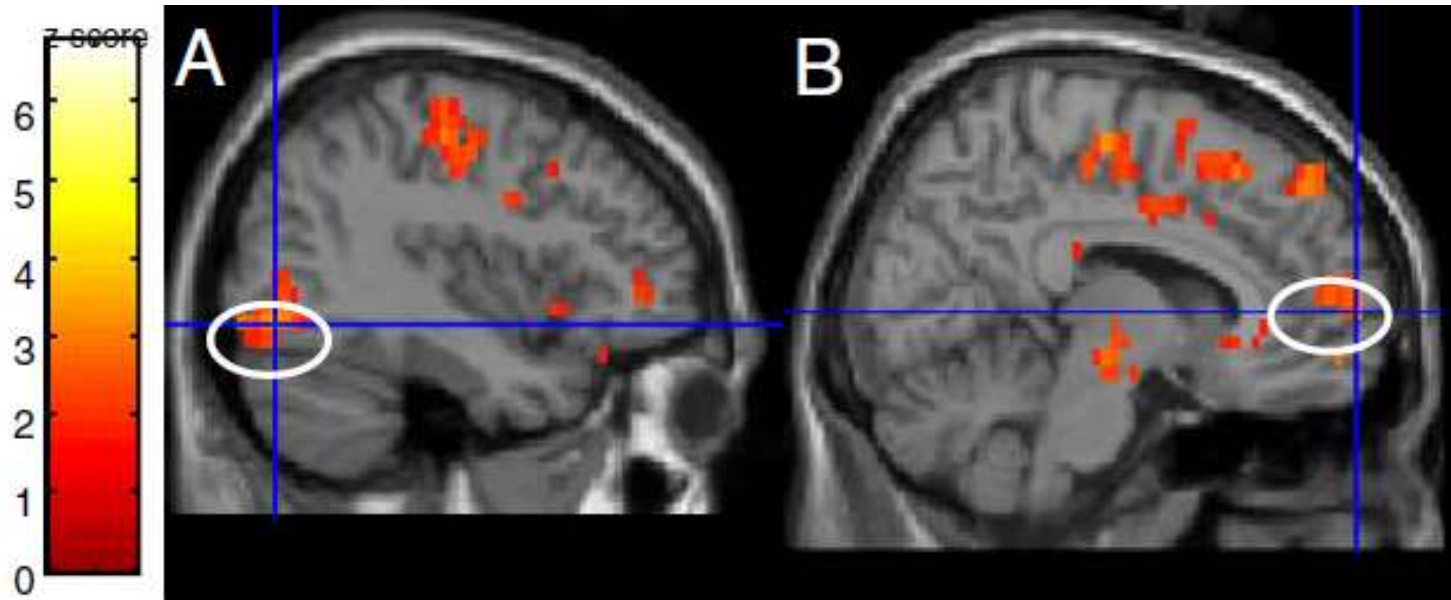
1/ Sundram (2006) *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* (rev)

2/ Astley et Little (1990) *Neurotoxicol Teratol.*

Effects of prenatal marijuana on visuospatial working memory: An fMRI study in young adults

Andra M. Smith ^{a,*}, Peter A. Fried ^b, Matthew J. Hogan ^{c,d}, Ian Cameron ^{c,d}

Neurotoxicology and Teratology 28 (2006) 286 - 295



- Chez les sujets exposés au cannabis in utero, l'IRM fonctionnel montre une diminution de l'activité au niveau du cortex préfrontal et des aires visuels lors des tests du mémoire de travail
- D'autres régions comme le cortex frontal médian et le cervelet ont une augmentation relative de leur activité

Cannabis et psychose

Après un premier épisode
psychotique

Diagnostic change 10 years after a first episode of psychosis

M. Heslin^{1†*}, B. Lomas^{2†}, J. M. Lappin^{3,4}, K. Donoghue⁵, U. Reininghaus^{6,7,8}, A. Onyejiaka⁹,
T. Croudace¹⁰, P. B. Jones¹¹, R. M. Murray⁴, P. Fearon¹², P. Dazzan⁴, C. Morgan⁶ and G. A. Doody²

Diagnosis	Prospective consistency, % (baseline number)		Retrospective consistency, % (follow-up number)	
	DSM	ICD	DSM	ICD
Schizophrenia	72.9 (155)	75.1 (177)	59.8 (189)	68.6 (194)
Bipolar disorder and mania with psychotic features	76.4 (55)	76.4 (55)	67.7 (62)	68.9 (61)
Major depression with psychotic features	46.7 (60)	47.3 (55)	63.6 (44)	59.1 (44)
Schizo-affective disorder	28.6 (21)	36.0 (25)	18.8 (32)	24.3 (37)
Delusional disorder	19.0 (21)	17.6 (17)	66.7 (6)	50.0 (6)
Drug-induced psychoses	76.2 (21)	76.2 (21)	55.2 (29)	55.2 (29)
Psychoses NOS	26.7 (30)	25.0 (28)	33.3 (24)	33.3 (21)
Schizophreniform	12.0 (25)	–	37.5 (8)	–
Brief/acute and transient psychoses	23.1 (13)	16.7 (24)	37.5 (7)	40.0 (10)

DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ICD, International Classification of Diseases; NOS, not otherwise specified.

- Étude AESOP et AESOP-10 (n=505 premiers épisodes de psychose) au Royaume-Uni (Londres, Nottingham)

Diagnostic change 10 years after a first episode of psychosis

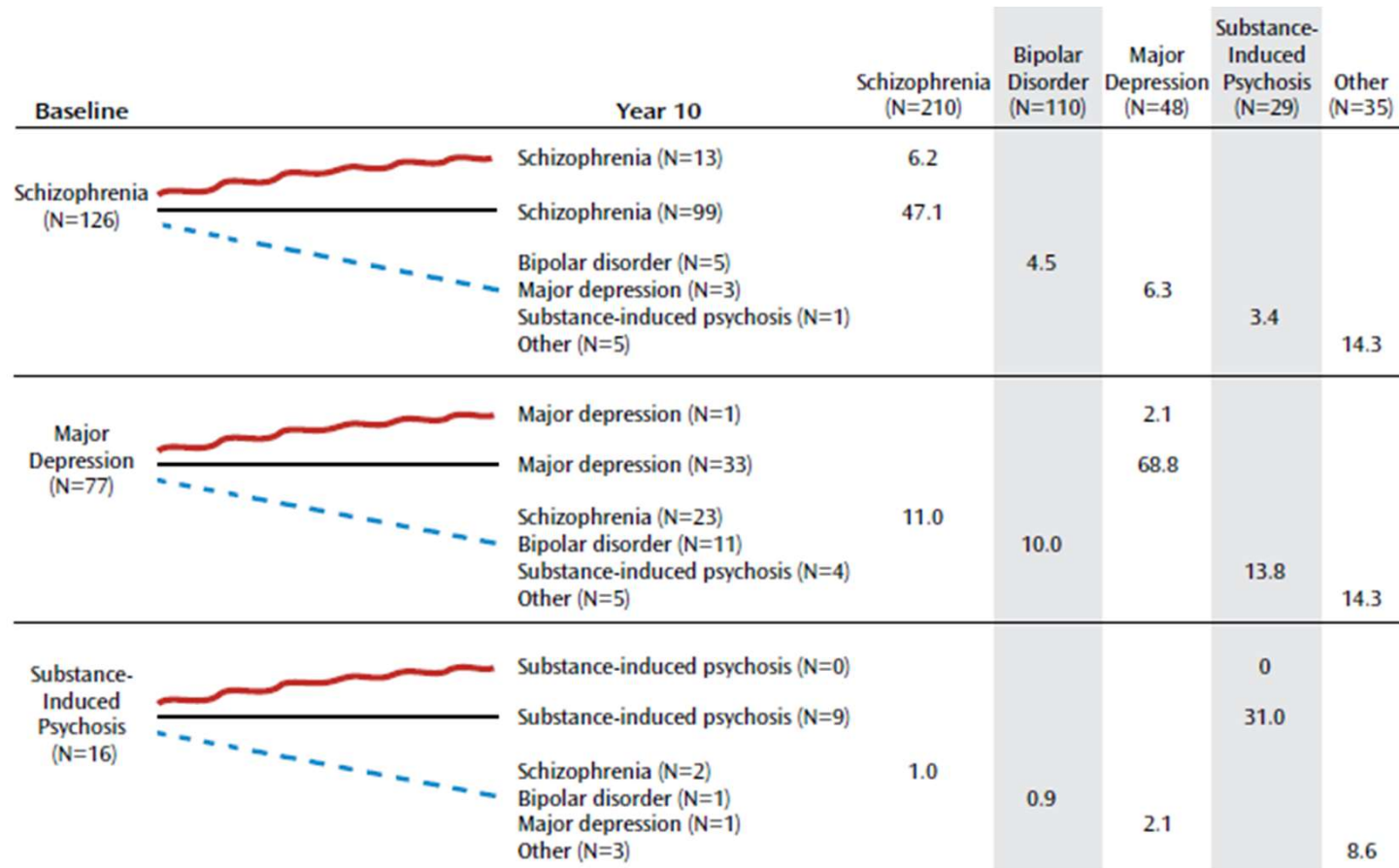
M. Heslin^{1†*}, B. Lomas^{2†}, J. M. Lappin^{3,4}, K. Donoghue⁵, U. Reininghaus^{6,7,8}, A. Onyejiaka⁹,
T. Croudace¹⁰, P. B. Jones¹¹, R. M. Murray⁴, P. Fearon¹², P. Dazzan⁴, C. Morgan⁶ and G. A. Doody²

- Facteurs associés à un diagnostic secondaire de schizophrénie
 - Pauvreté des relations sociales (habitant seul, vivant sans partenaire, peu de contacts amicaux)
 - Durée longue de psychose non-diagnostiquée
 - Symptômes de distorsion de la réalité, signes négatifs
 - La dépression avec des signes psychotiques initiale était faiblement associé à un diagnostic ultérieur de schizophrénie

Diagnostic Shifts During the Decade Following First Admission for Psychosis

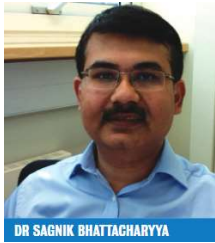
Evelyn J. Bromet, Ph.D. Roman Kotov, Ph.D. Laura J. Fochtmann, M.D. Gabrielle A. Carlson, M.D.
 Marsha Tanenberg-Karant, M.D. Camilo Ruggero, Ph.D. Su-wei Chang, Ph.D.

(*Am J Psychiatry* 2011; 168:1186-1194)



N=470 admissions pour un premier trouble psychotique, suivi diagnostique pendant 10 ans

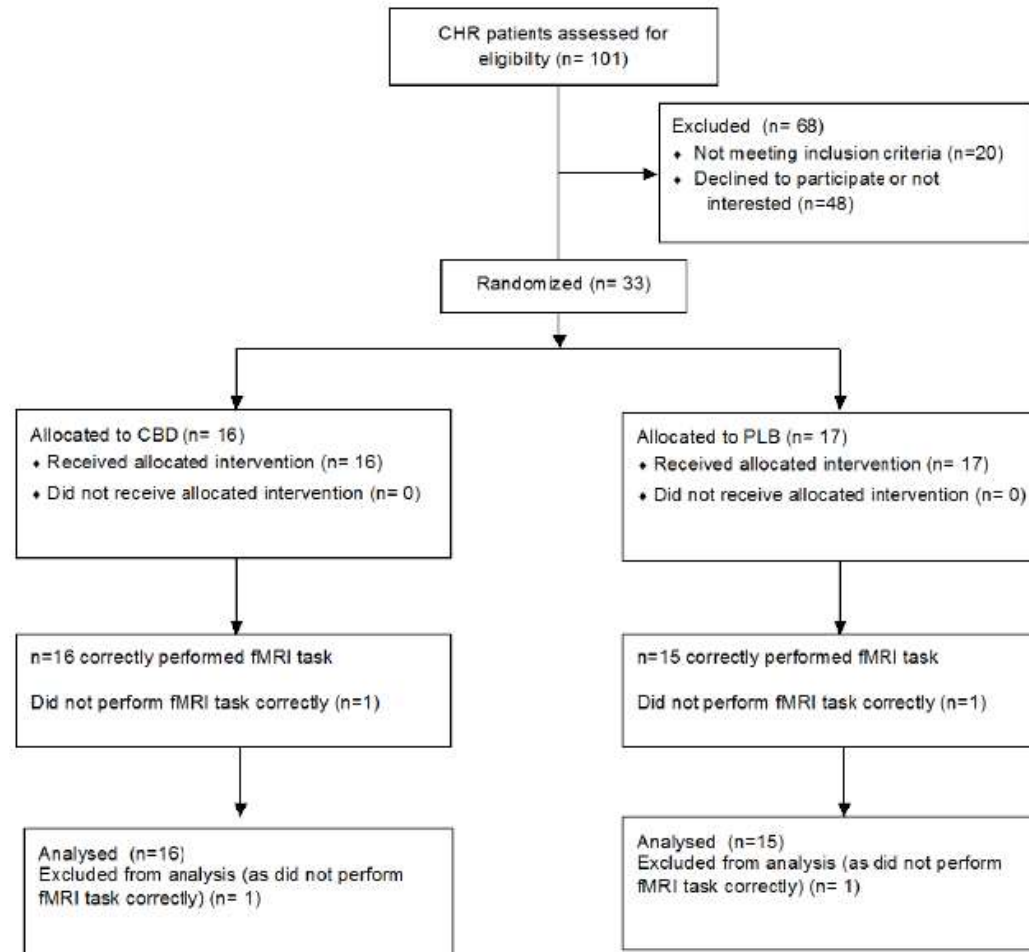
Cannabis et psychose



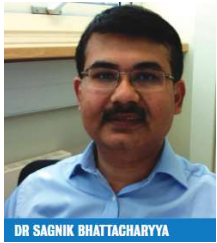
Effect of Cannabidiol on Medial Temporal, Midbrain, and Striatal Dysfunction in People at Clinical High Risk of Psychosis A Randomized Clinical Trial

JAMA Psychiatry 2018;75(11):1107-17

Sagnik Bhattacharyya, MBBS, MD, PhD; Robin Wilson, MBBS, MRCPsych; Elizabeth Appiah-Kusi, MSc; Aisling O'Neill, MSc; Michael Brammer, PhD; Jesus Perez, MBBS, MD, PhD; Robin Murray, DSc, FRCPsych, FRS; Paul Allen, PhD; Matthijs G. Bossong, PhD; Philip McGuire, MD, PhD, FRCPsych



Les sujets à haut risque de psychose (n=33) ont été randomisés en deux groupes. Suite à l'administration du placebo ou du cannabidiol, ils ont effectué des tests de mémoire verbale et leur activité cérébrale mesurée (IRMf). Ces résultats ont été comparés aux sujets contrôles.



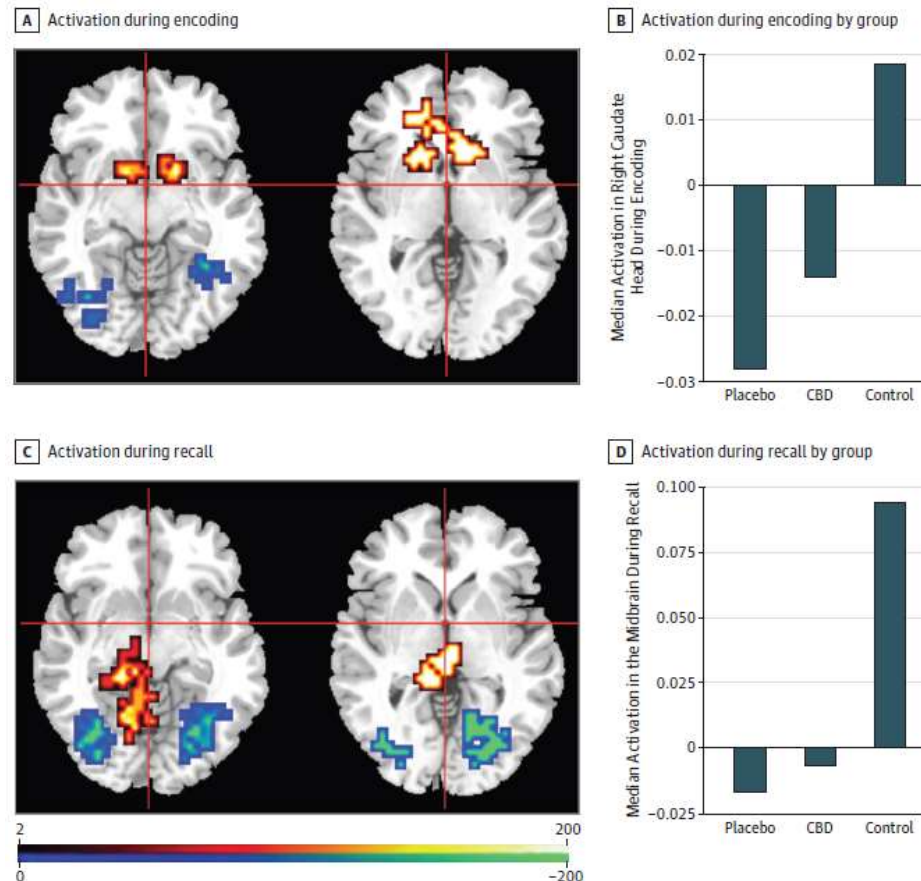
Effect of Cannabidiol on Medial Temporal, Midbrain, and Striatal Dysfunction in People at Clinical High Risk of Psychosis

A Randomized Clinical Trial

JAMA Psychiatry 2018;75(11):1107-17

Sagnik Bhattacharyya, MBBS, MD, PhD; Robin Wilson, MBBS, MRCPsych; Elizabeth Appiah-Kusi, MSc; Aisling O'Neill, MSc; Michael Brammer, PhD; Jesus Perez, MBBS, MD, PhD; Robin Murray, DSc, FRCPsych, FRS; Paul Allen, PhD; Matthijs G. Bossong, PhD; Philip McGuire, MD, PhD, FRCPsych

Figure 2. Effect of Cannabidiol (CBD) on Brain Activation Compared With Placebo in Participants at Clinical High Risk of Psychosis and Healthy Control Participants



En rouge: une plus forte activité au niveau du noyau caudé lors de la mémorisation et des régions centrales lors de la restitution chez les sujets contrôles versus les sujets à haut risque de psychose.

L'administration du cannabidiol est associée à une plus forte activité dans ces mêmes régions, sans se normaliser.

Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis

Marie Stefanie Kejser Starzer, M.D., Merete Nordentoft, Dr.Med.Sc., Carsten Hjorthøj, Ph.D., M.Sc.

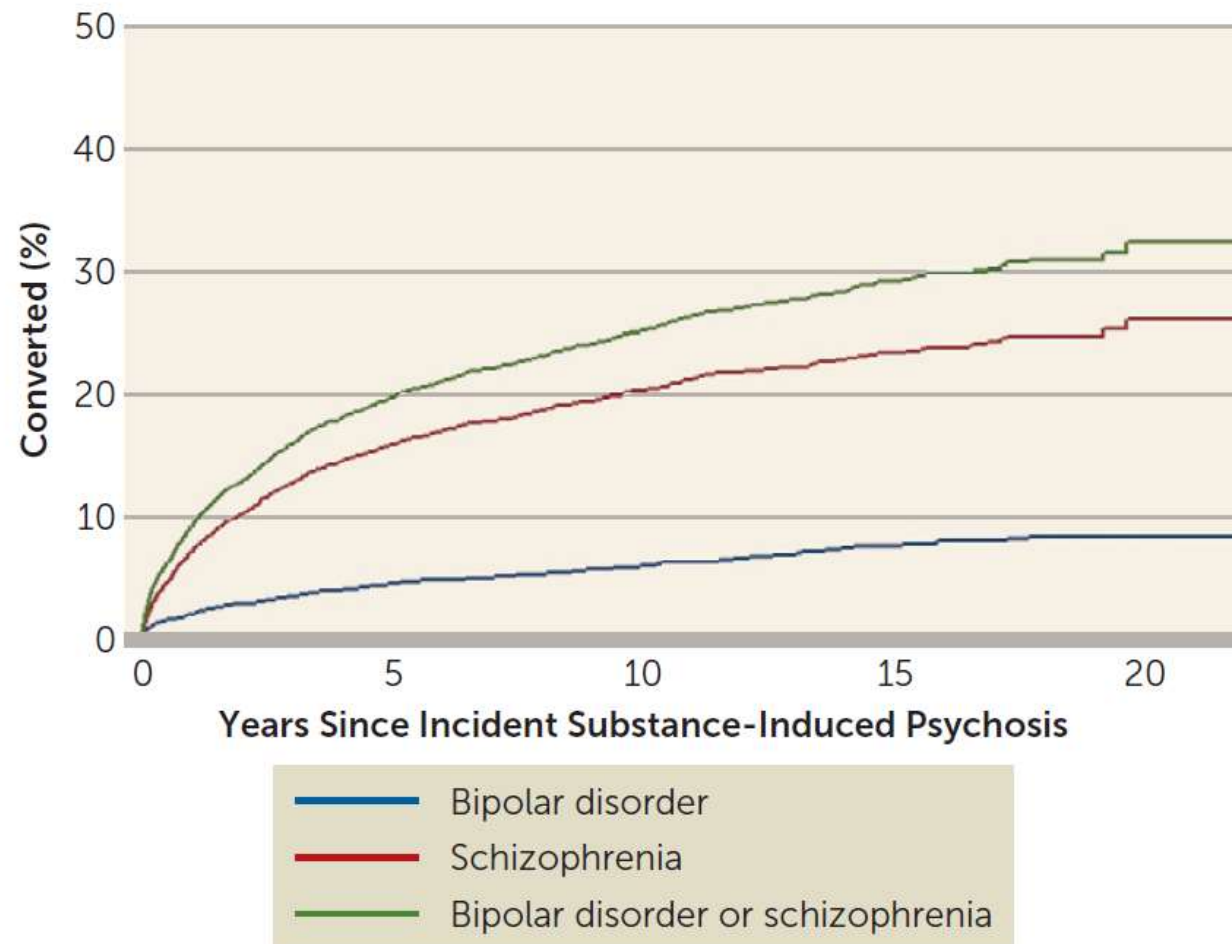
Am J Psy in Advance (doi:10.1176/appi.ajp.2017.17020223)

Substance and Earlier Diagnoses	Men		Women		All	
	N	%	N	%	N	%
Substance-induced psychosis	5,078	74.8	1,710	25.2	6,788	100.0
Alcohol	1,680	33.8	635	37.1	2,315	34.1
Opioids	88	1.7	70	4.1	158	2.3
Cannabis	1,222	24.1	270	15.8	1,492	22.0
Sedatives	33	0.7	87	5.1	120	1.8
Cocaine	136	2.7	34	2.0	170	2.5
Amphetamines	423	8.3	132	7.7	555	8.2
Hallucinogens	91	1.8	23	1.4	114	1.7
Mixed or other substances	1,405	27.7	459	26.8	1,864	27.5
Earlier diagnoses						
Substance use disorder	759	44.4	2,179	42.9	2,938	43.3
Attention deficit hyperactivity disorder	154	3.0	28	1.6	182	2.7
Personality disorder	831	16.4	464	27.1	1,296	19.1
Unipolar depression	426	8.4	262	15.3	688	10.1
Anxiety disorder	210	4.1	144	8.4	354	5.2
Autism	25	0.5	3	0.2	28	0.4
Eating disorder	4	0.1	43	2.5	47	0.7
Self-harm before psychosis	1,165	22.9	592	34.6	1,757	25.9

Diagnostiques initiaux (n=6788 danois, admis pour un épisode initial de pharmacopsychose)

Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis

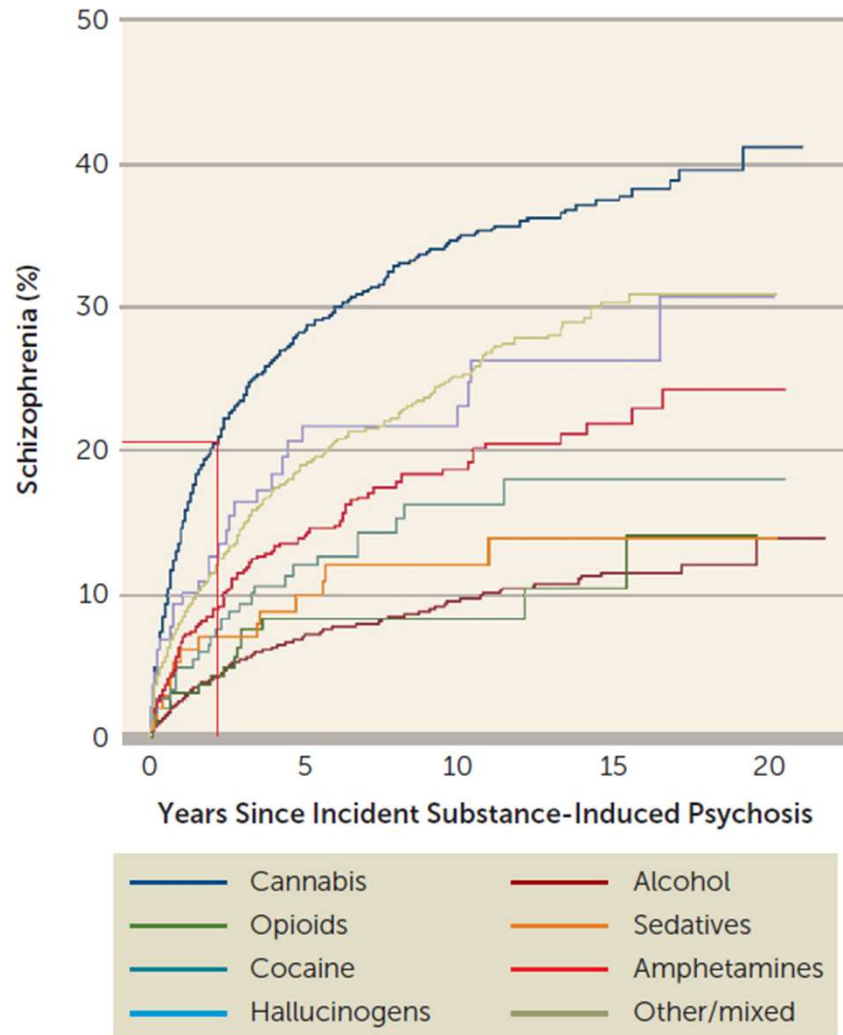
Marie Stefanie Kejser Starzer, M.D., Merete Nordentoft, Dr.Med.Sc., Carsten Hjorthøj, Ph.D., M.Sc.
Am J Psy in Advance (doi:10.1176/appi.ajp.2017.17020223)



Taux de conversion suite à un épisode initial de pharmacopsychose (n=6788)

Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis

Marie Stefanie Kejser Starzer, M.D., Merete Nordentoft, Dr.Med.Sc., Carsten Hjorthøj, Ph.D., M.Sc.
Am J Psy in Advance (doi:10.1176/appi.ajp.2017.17020223)



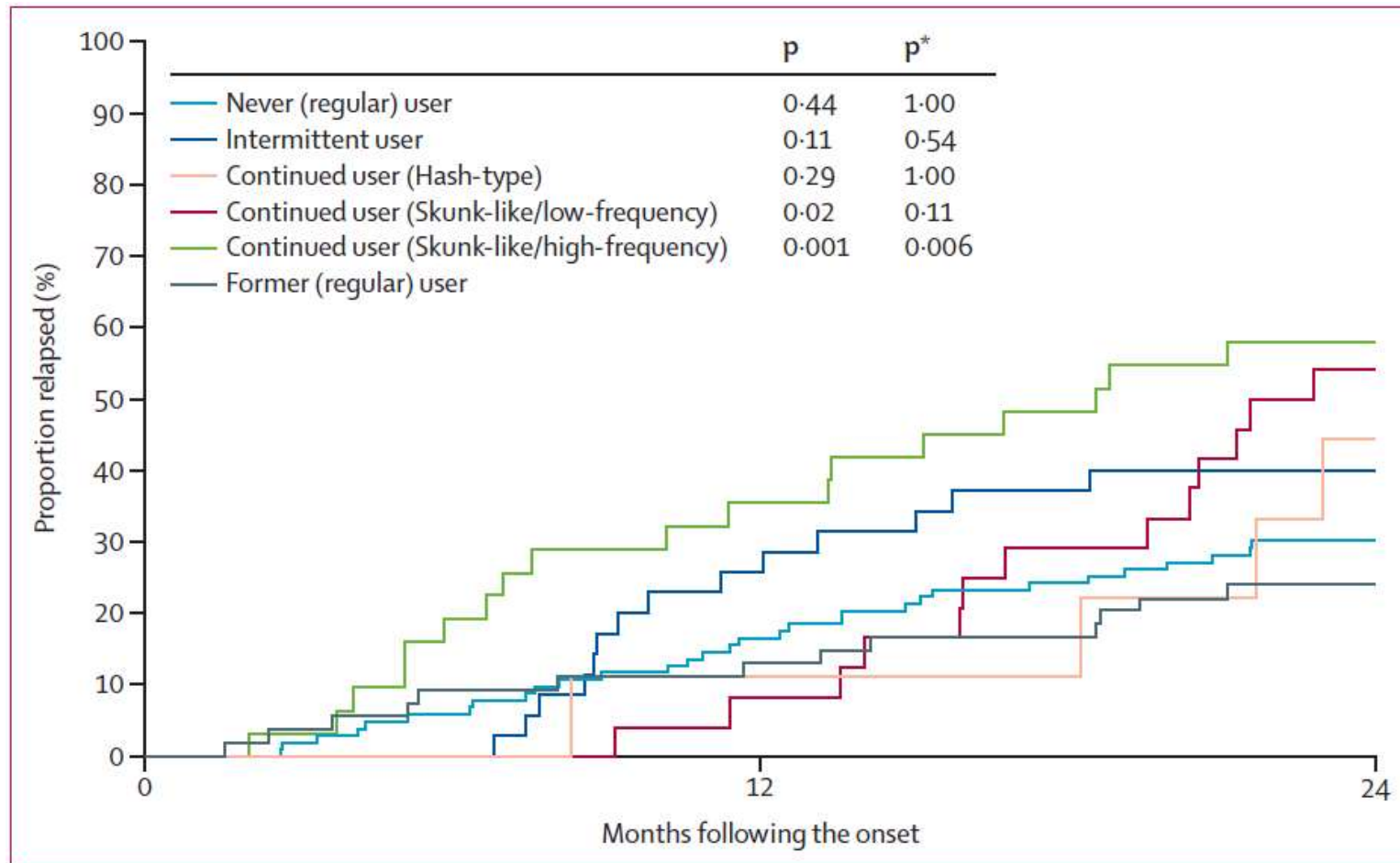
Le cannabis démarque nettement des autres substances par :

- le pourcentage de personnes qui vont évoluer vers une schizophrénie (47,4%)
- la précocité de la conversion (50% en 3,1 ans)

Effects of continuation, frequency, and type of cannabis use on relapse in the first 2 years after onset of psychosis: an observational study

Lancet Psychiatry (2016) Oct;3(10):947-53

Tabea Schoeler, Natalia Petros, Marta Di Forti, Ewa Klamerus, Enrico Foglia, Olesya Ajnakina, Charlotte Gayer-Anderson, Marco Colizzi, Diego Quattrone, Irena Behlke, Sachin Shetty, Philip McGuire, Anthony S David, Robin Murray, Sagnik Bhattacharyya



Étude observationnelle (n=256) de patients admis pour un premier épisode de psychose. Meilleur pronostic: ceux qui ont arrêté, pire pronostic: ceux qui ont continué à fumer du cannabis fortement dosé en THC.

Poor medication adherence and risk of relapse associated with continued cannabis use in patients with first-episode psychosis: a prospective analysis

Lancet Psychiatry 2017;4:627-33

Tabea Schoeler, Natalia Petros, Marta Di Forti, Ewa Klamerus, Enrico Foglia, Robin Murray, Sagnik Bhattacharyya

- Analyse de 91 patients qui ont refait un épisode psychotique (sur 245 recrutés)
- L'observance du traitement améliorait le pronostique
- L'usage du cannabis en parallèle était associé à une moindre observance du traitement

Schizophrénie et cannabis

L'abus et la dépendance au cannabis sont fréquents en population schizophrène, entre 15 à 40 % ; pour 5,6 à 7,7 % de la population générale.

La fréquence élevée renvoie à plusieurs hypothèses:

- Automédication
- Substance démasque la maladie
- Vulnérabilité commune (génétique, neurobiologique)

Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review

Theresa H M Moore, Stanley Zammit, Anne Lingford-Hughes, Thomas R E Barnes, Peter B Jones, Margaret Burke, Glyn Lewis
Lancet 2007;370: 319-28

Méta-analyse de 35 études (sur 4804),

11 études psychose – cannabis

L'utilisation au cours de la vie augmente le risque de psychose par 40%

(OR = 1,41; IdC 95%: 1,20 – 1,65).

Ce risque augmente de 50 à 200% chez les plus forts consommateurs

(OR = 2,09; IdC 95%: 1,08 – 6,13).

Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis

Tabea Schoeler, Anna Monk, Musa B Sami, Ewa Klamerus, Enrico Foglia, Ruth Brown, Giulia Camuri, A Carlo Altamura, Robin Murray, Sagnik Bhattacharyya

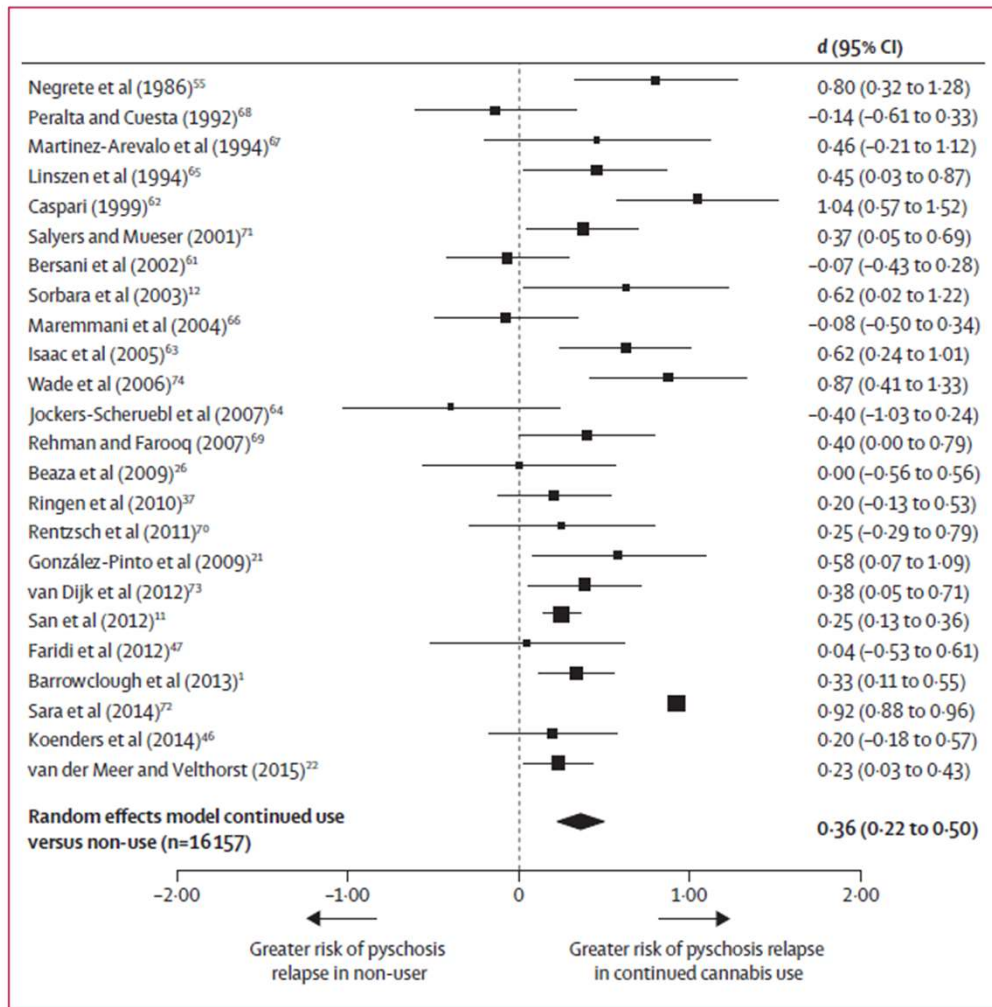


Figure 2: Random effects model of relapse and continued cannabis use versus non-use

- Méta-analyse de 24 études
- N=16564
- L'utilisation en continu du cannabis après le début de la maladie est associée à une augmentation du nombre de rechutes psychotiques

Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis

Tabea Schoeler, Anna Monk, Musa B Sami, Ewa Klamerus, Enrico Foglia, Ruth Brown, Giulia Camuri, A Carlo Altamura, Robin Murray, Sagnik Bhattacharyya

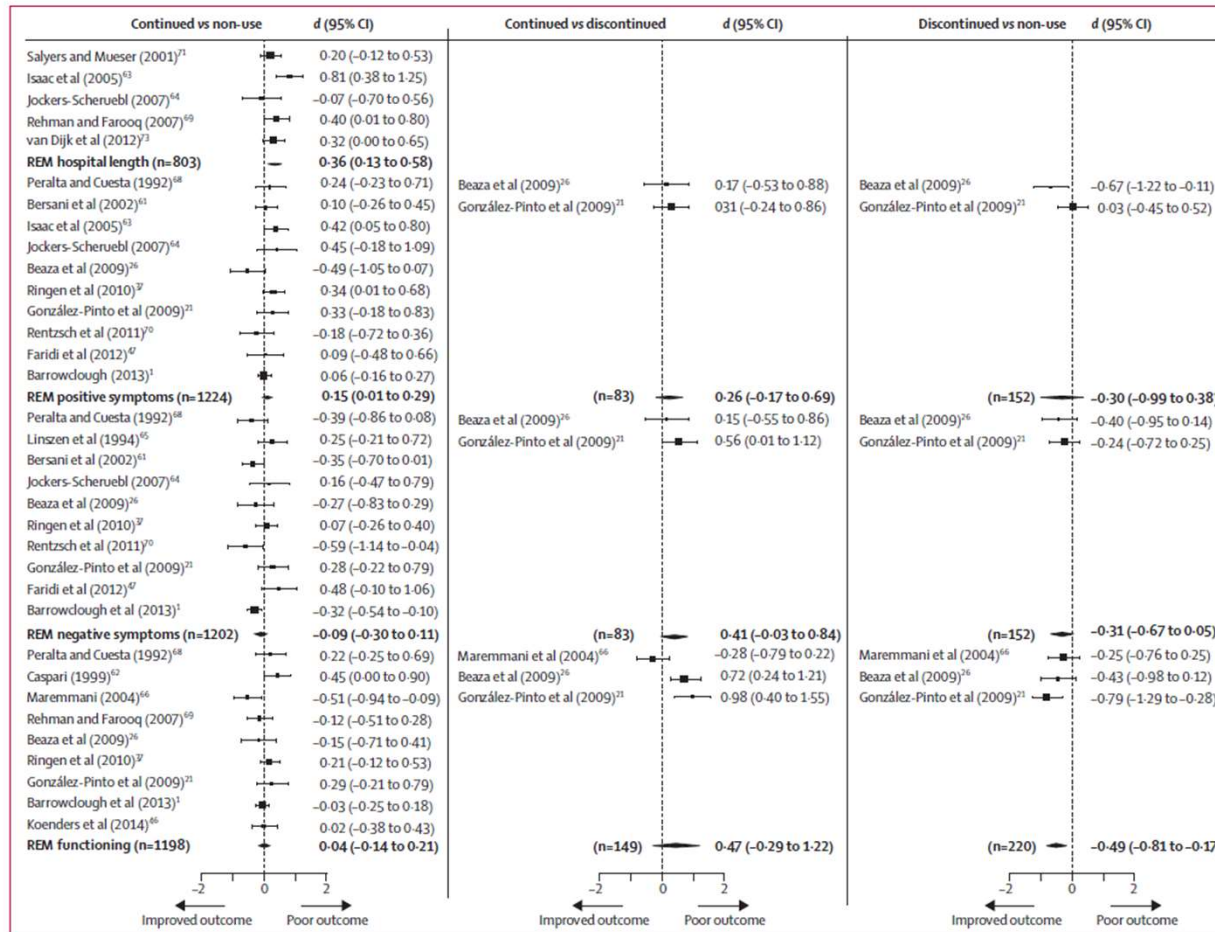


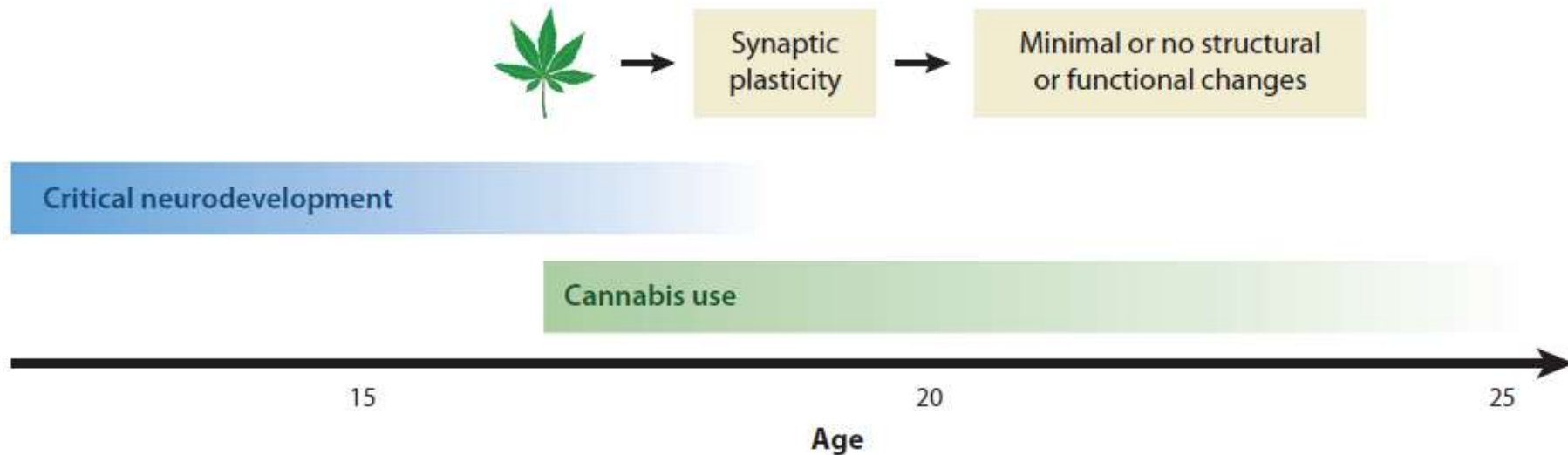
Figure 4: Random effects model of relapse-related outcome (continued versus discontinued versus non-use of cannabis)

Le cannabis n'aurait que très peu d'impact sur l'évolution de la maladie lorsqu'elle est installée

Epidemiological, Neurobiological, and Genetic Clues to the Mechanisms Linking Cannabis Use to Risk for Nonaffective Psychosis

Ruud van Winkel^{1,2} and Rebecca Kuepper¹

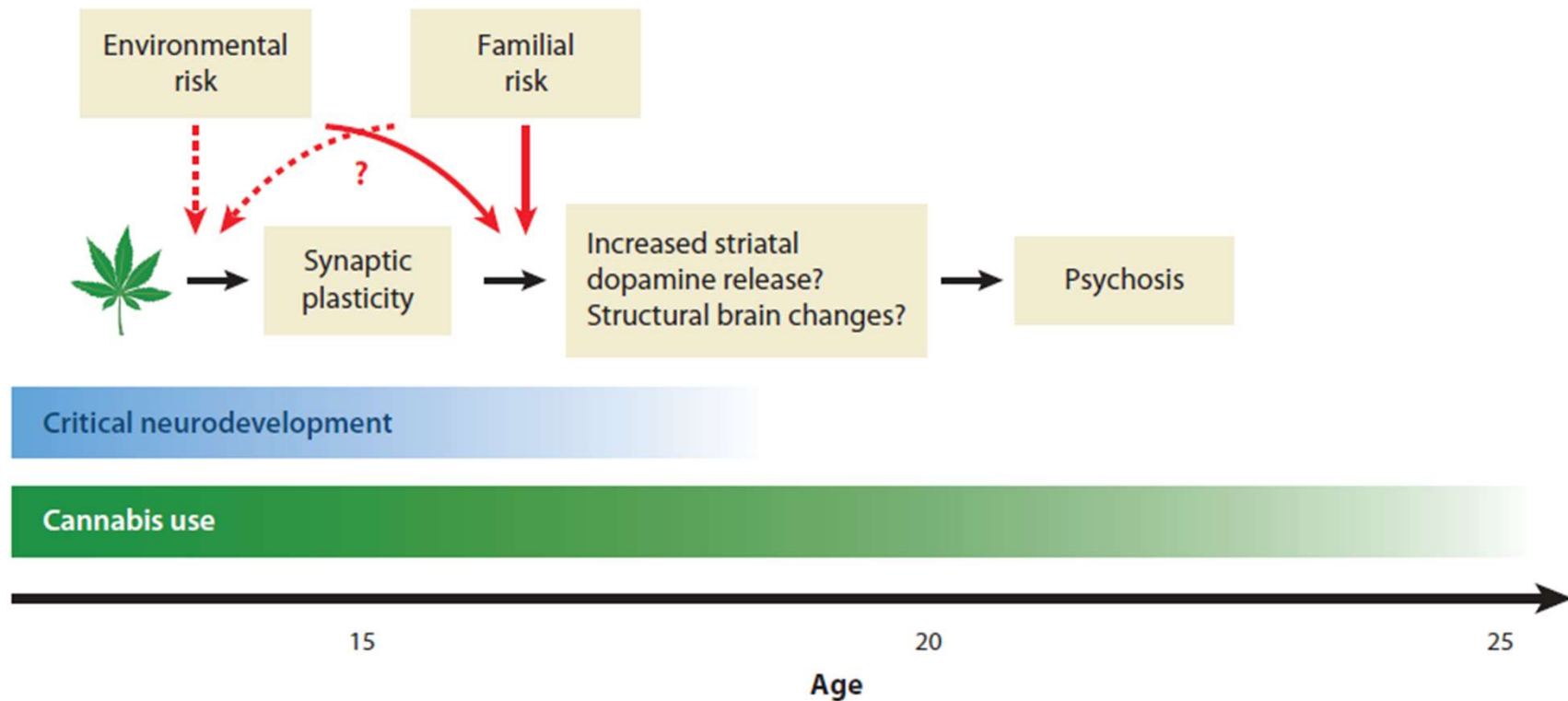
Annu. Rev. Clin. Psychol. 2014. 10:767-91



Epidemiological, Neurobiological, and Genetic Clues to the Mechanisms Linking Cannabis Use to Risk for Nonaffective Psychosis

Ruud van Winkel^{1,2} and Rebecca Kuepper¹

Annu. Rev. Clin. Psychol. 2014. 10:767-91



Epidemiological, Neurobiological, and Genetic Clues to the Mechanisms Linking Cannabis Use to Risk for Nonaffective Psychosis

Ruud van Winkel^{1,2} and Rebecca Kuepper¹

Annu. Rev. Clin. Psychol. 2014. 10:767–91

Cannabis et psychose : ce que les preuves ont démontré clairement (Niveau A)

- L'utilisation du cannabis de manière précoce est clairement associée à un risque augmenté de psychose et ceci de manière proportionnelle
- Plus le principe actif du cannabis (delta-9 THC) augmente et plus le principe antipsychotique (CBD) diminue, plus le risque de psychose augmente
- Le cannabis modifie la régulation de la plasticité synaptique
- Le cannabis modifie les processus cognitifs sur le court terme
- Les personnes ayant les antécédents familiaux de troubles psychotiques sont plus sensibles aux effets psychotomimétiques du cannabis

Epidemiological, Neurobiological, and Genetic Clues to the Mechanisms Linking Cannabis Use to Risk for Nonaffective Psychosis

Ruud van Winkel^{1,2} and Rebecca Kuepper¹

Annu. Rev. Clin. Psychol. 2014. 10:767-91

Cannabis et psychose : ce que les preuves semble démontrer (Niveau B, faible nombre d'études mais dans un même sens)

- Il existe des interactions entre les traumatismes précoces (enfance), l'usage du cannabis et l'augmentation du risque de psychose
- AKT1 rs2494732 représenterait un polymorphisme associé au risque de troubles psychotiques induits par le cannabis

Epidemiological, Neurobiological, and Genetic Clues to the Mechanisms Linking Cannabis Use to Risk for Nonaffective Psychosis

Ruud van Winkel^{1,2} and Rebecca Kuepper¹

Annu. Rev. Clin. Psychol. 2014. 10:767–91

- Cannabis et psychose : les questions qui sont débattues (Niveau C, les preuves ne sont pas concordantes)
- Le cannabis a un impact au niveau cognitif qui perdure, même lors du sevrage
- La consommation du cannabis est associée à la perte neuronale au niveau cérébral
- La consommation du cannabis est associée à la perte neuronale au niveau cérébral, surtout chez ceux qui ont des antécédents familiaux de psychose
- La consommation du cannabis provoque une augmentation dopaminergique au niveau striatal
- La consommation du cannabis provoque une augmentation dopaminergique au niveau striatal chez les personnes ayant des antécédents familiaux de psychose
- Le COMT Val58Met est un gène important de risque pour les troubles psychotiques induits par le cannabis

Epidemiological, Neurobiological, and Genetic Clues to the Mechanisms Linking Cannabis Use to Risk for Nonaffective Psychosis

Ruud van Winkel^{1,2} and Rebecca Kuepper¹

Annu. Rev. Clin. Psychol. 2014. 10:767-91

Cannabis et psychose : ce que les hypothèses qui semblent démenties par les preuves (Niveau D, pas de preuves en faveur de l'hypothèse)

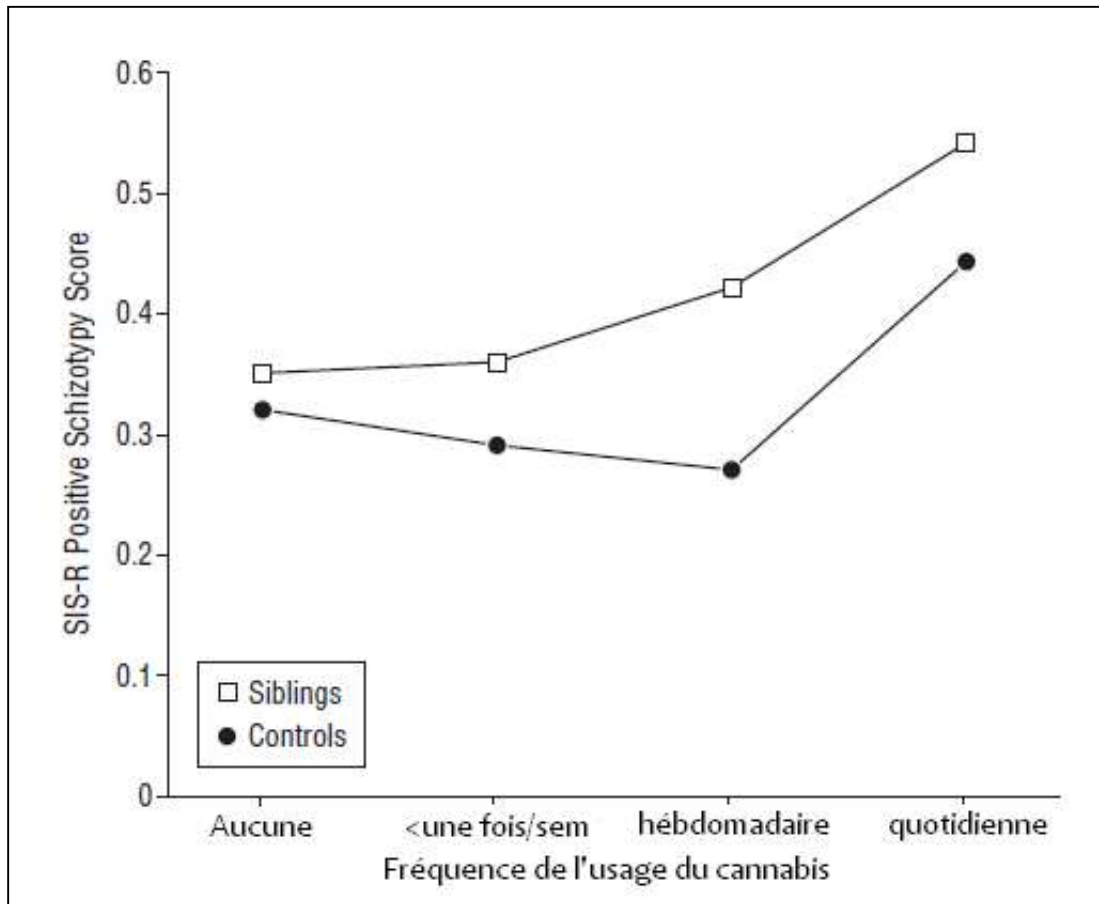
- Le cannabis a un impact sur la disponibilité des récepteurs D2
- La consommation du cannabis est associée à une augmentation de la synthèse de la dopamine
- La consommation du cannabis est associée à une augmentation de la dopamine au niveau striatal suite à l'administration de l'amphétamine ou à un stress

Interaction G x E
dans la schizophrénie

Evidence That Familial Liability for Psychosis Is Expressed as Differential Sensitivity to Cannabis

An Analysis of Patient-Sibling and Sibling-Control Pairs

Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) Investigators

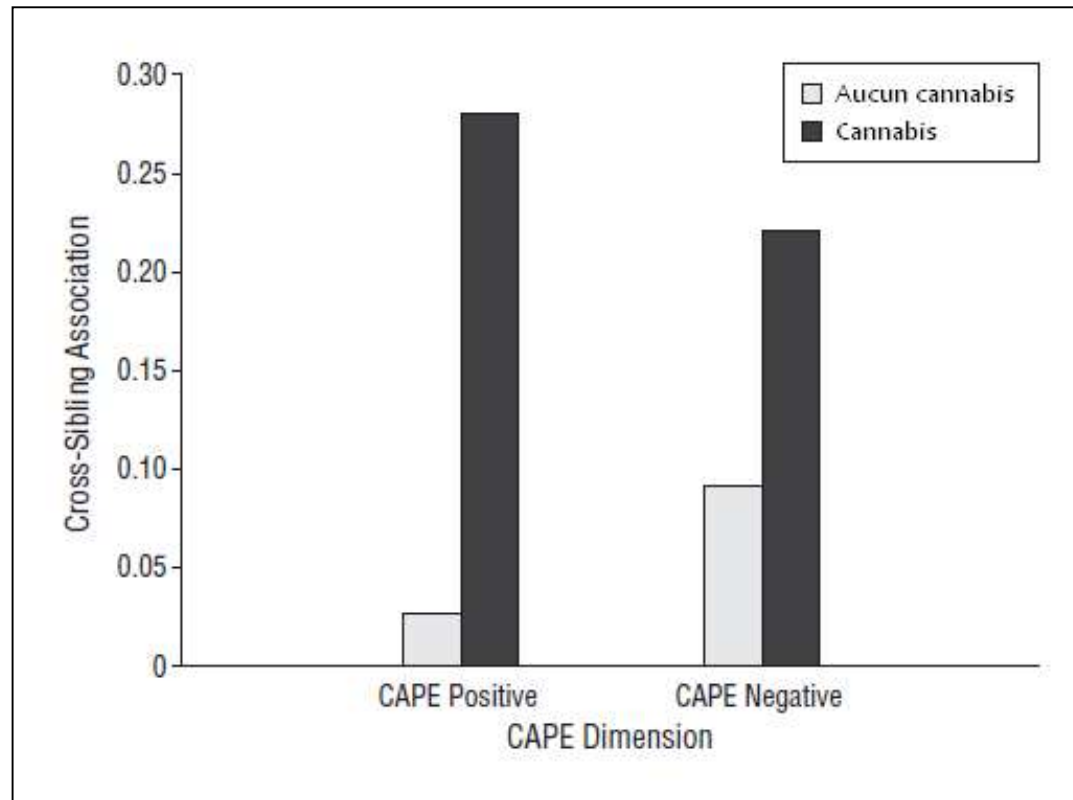


- Comparaison entre les frères/sœurs (F/S) de patients psychotiques vs contrôles
- Plus de schizotypie positive chez les F/D versus contrôles
- F/S sont jusqu'à 15 fois plus sensibles aux effets psychotomimétiques du cannabis

Evidence That Familial Liability for Psychosis Is Expressed as Differential Sensitivity to Cannabis

An Analysis of Patient-Sibling and Sibling-Control Pairs

Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) Investigators



- Comparaison entre F/S consommateurs du cannabis vs non-consommateurs
- Difference nette des résultats CAPE

Moderation of the Effect of Adolescent-Onset Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene: Longitudinal Evidence of a Gene X Environment Interaction

Avshalom Caspi, Terrie E. Moffitt, Mary Cannon, Joseph McClay, Robin Murray, HonaLee Harrington, Alan Taylor, Louise Arseneault, Ben Williams, Antony Braithwaite, Richie Poulton, and Ian W. Craig

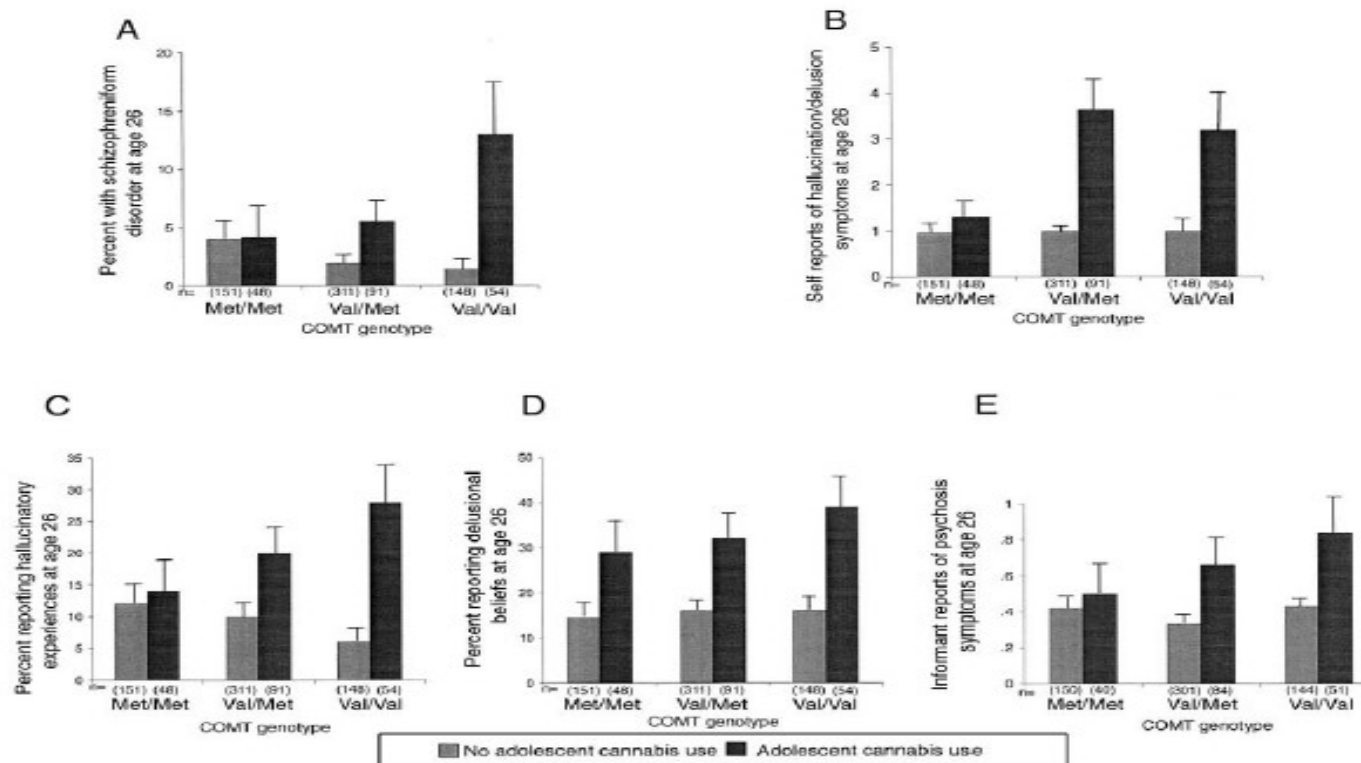
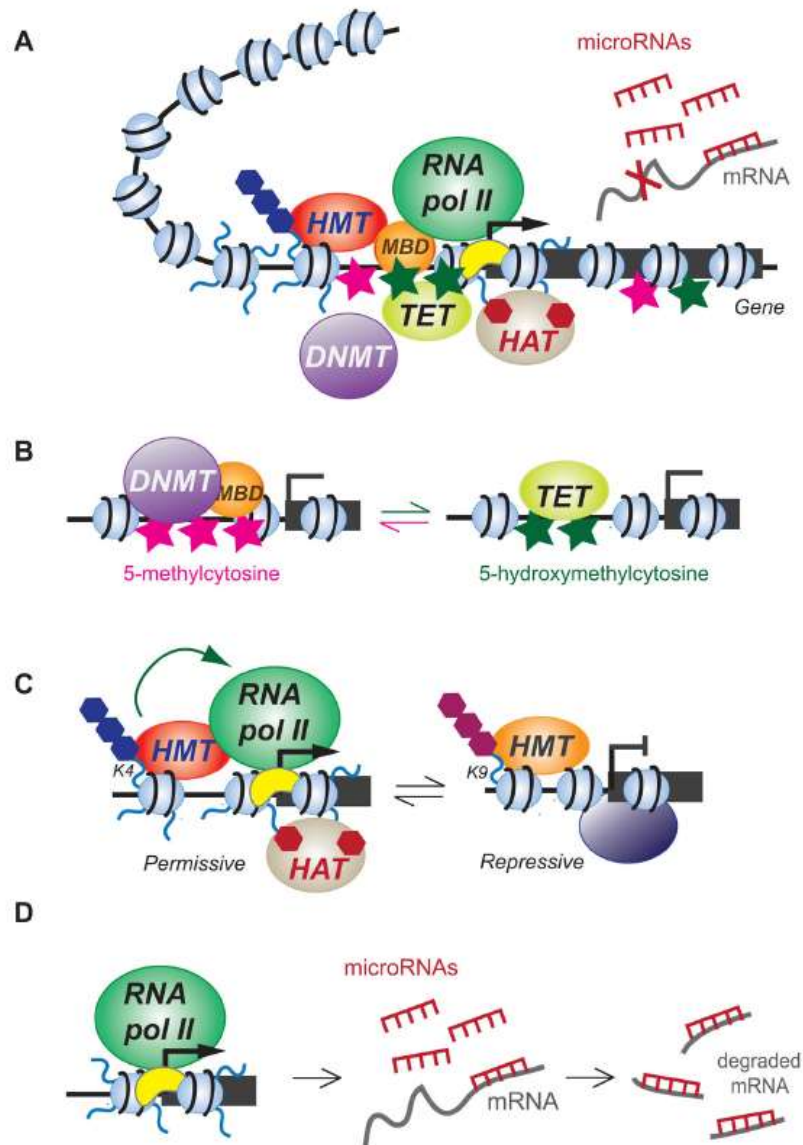


Figure 1. The influence of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis is moderated by variations in the COMT gene. (A) The percentage of individuals meeting diagnostic criteria for schizophreniform disorder at age 26. (B) Means (and standard errors) on age-26 self-reports of symptoms of psychosis (hallucinations and delusions). (C) The percentage of individuals reporting at least one hallucination experience at age 26. (D) The percentage of individuals reporting at least one delusional belief at age 26. (E) Means (and standard errors) on age-26 informant reports of symptoms of psychosis.

Epigénétique

Epigenetic Effects of Cannabis Exposure

Henrietta Szutorisz¹ and Yasmin L. Hurd^{1,2,3}



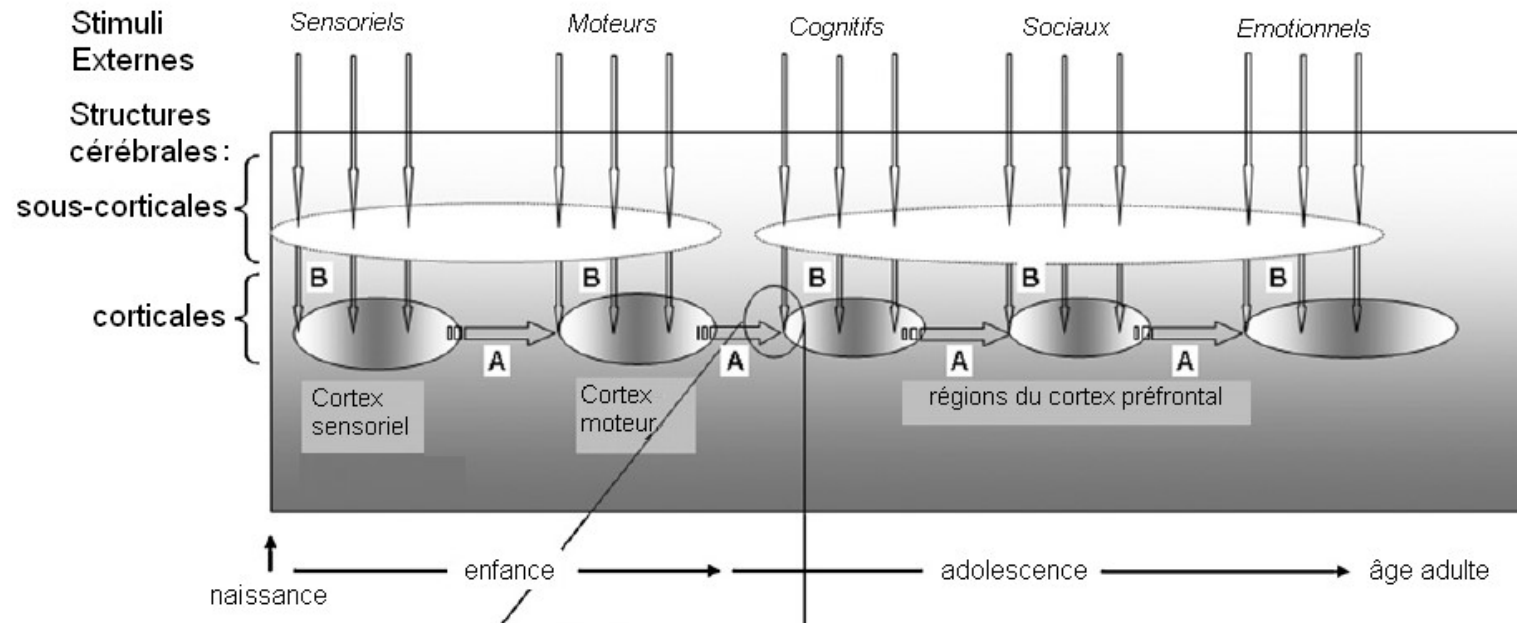
Mécanismes épigénétiques des cannabinoïdes exogènes affectant l'expression génétique



Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia

Matthijs G. Bossong^{a,b}, Raymond J.M. Niesink^{b,c,*}

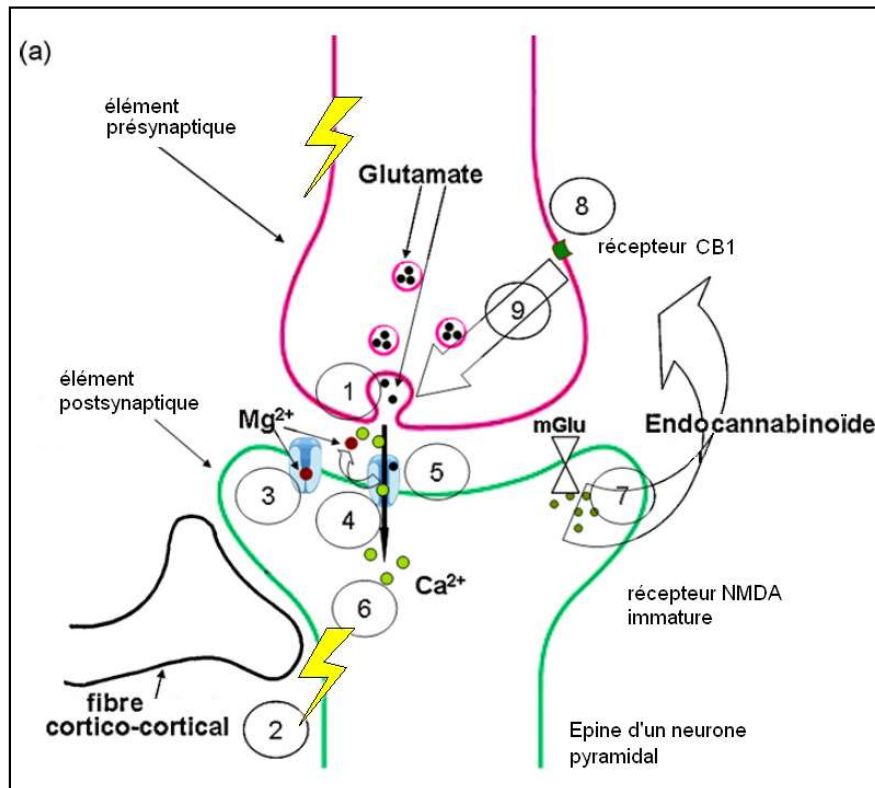
Progress in Neurobiology 92 (2010) 370-385



Environmental stimuli in this model are implicated in the evolution and the maturation of sub-cortical structures.

At the proper moment, cortical structures begin to mature.

The conjunction between sub-cortical and cortical maturation would seem to trigger subsequent phases in the development of higher functions.



1/ Dépolarisation de l'élément pré-synaptique et largage du glutamate dans la fente synaptique

2/ Dépolarisation de l'élément post-synaptique

3/ Décrochage de l'ion Mg²⁺, mise en service du récepteur NMDA

4/ Liaison du glutamate au récepteur

5/ Passage du Ca²⁺ à travers le canal

6/ Renforcement du synapse

7/ Activation du récepteur glutamatergique métabotrope, largage de l'anandamide

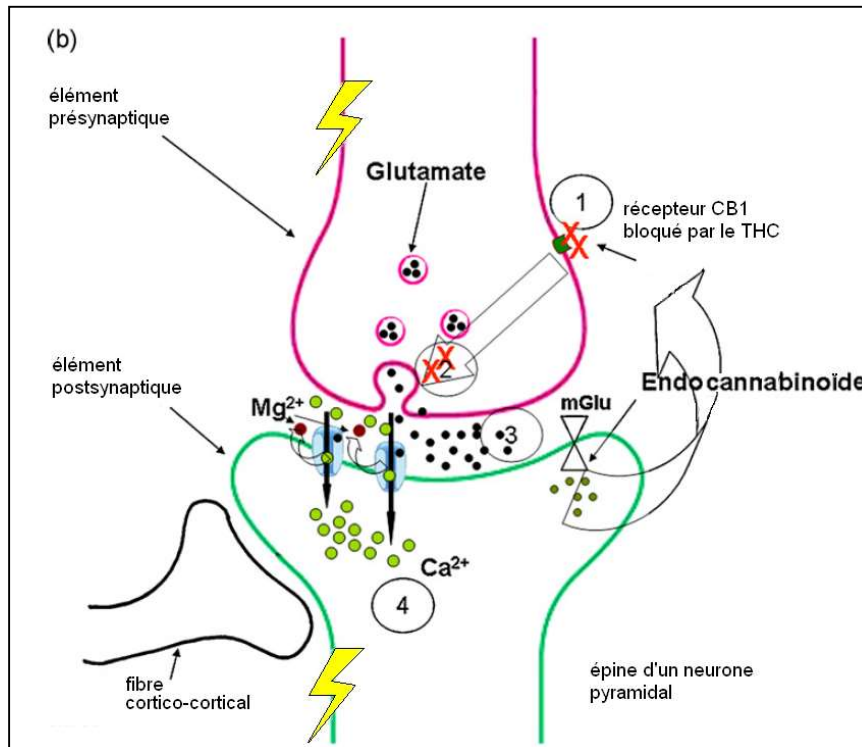
8-9/ Fixation des endocannabinoïdes au récepteur CB1 et activation du boucle de rétrocontrôle cannabinoïde.



Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia

Matthijs G. Bossong^{a,b}, Raymond J.M. Niesink^{b,c,*}

Progress in Neurobiology 92 (2010) 370-385



1/ Le blocage du récepteur CB1 par le THC empêche le système de rétrocontrôle de fonctionner

2/ Largage excessif du glutamate

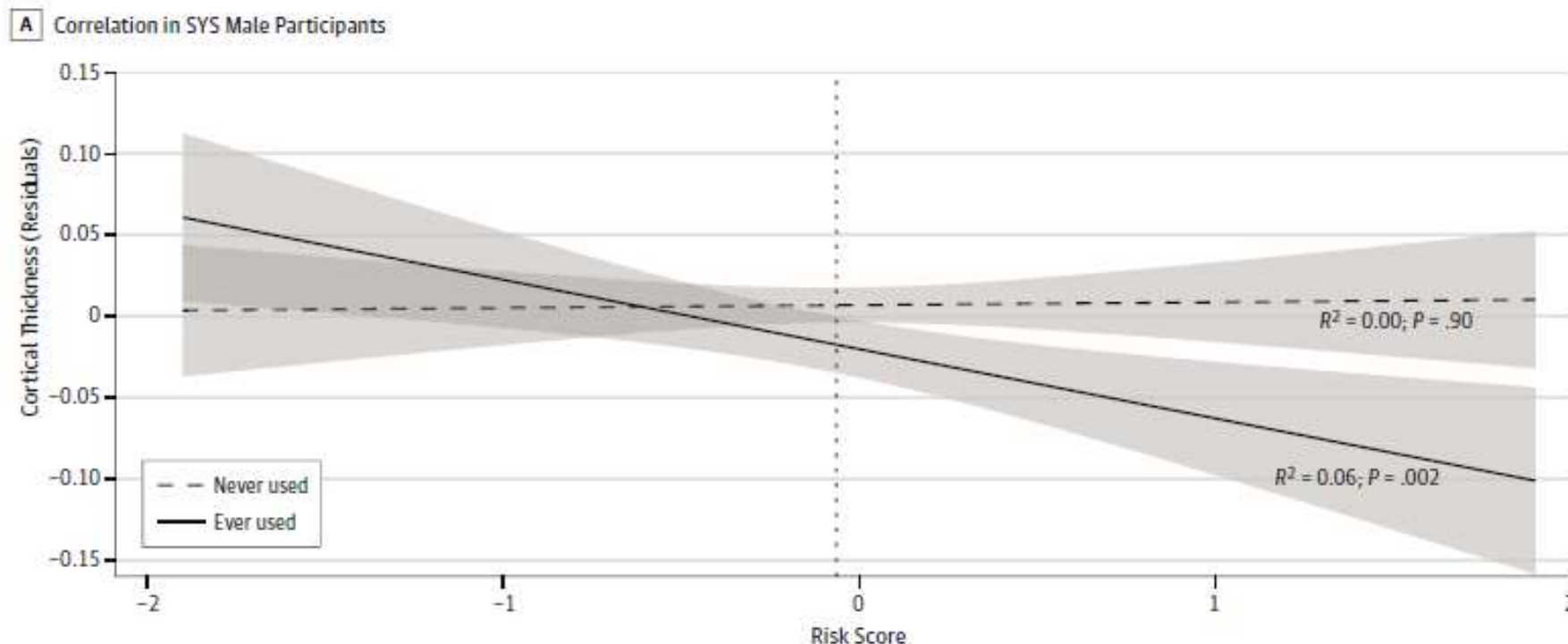
3/ Entrée excessive du Ca²⁺

4/ Déséquilibre du potentiel d'action, désactivation du synapse et élimination de l'élément post-synaptique et l'arbre dendritique associé.

Early Cannabis Use, Polygenic Risk Score for Schizophrenia, and Brain Maturation in Adolescence

Leon French, PhD; Courtney Gray, MSc; Gabriel Leonard, PhD; Michel Perron, PhD; G. Bruce Pike, PhD; Louis Richer, PhD; Jean R. Séguin, PhD; Suzanne Veillette, PhD; C. John Evans, PhD; Eric Artiges, MD, PhD; Tobias Banaschewski, MD, PhD; Arun W. L. Bokde, PhD; Uli Bromberg, PhD; Ruediger Bruehl, PhD; Christian Buchel, MD; Anna Cattrell, PhD; Patricia J. Conrod, PhD; Herta Flor, PhD; Vincent Frouin, PhD; Jurgen Gallinat, MD; Hugh Garavan, PhD; Penny Gowland, PhD; Andreas Heinz, MD; Herve Lemaitre, PhD; Jean-Luc Martinot, MD; Frauke Nees, PhD; Dimitri Papadopoulos Orfanos, PhD; Melissa Marie Pangelinan, PhD; Luise Poustka, MD; Marcella Rietschel, MD; Michael N. Smolka, PhD; Henrik Walter, MD; Robert Whelan, PhD; Nic J. Timpson, PhD; Gunter Schumann, MD; George Davey Smith, MD, DSc; Zdenka Pausova, MD; Tomáš Paus, MD, PhD

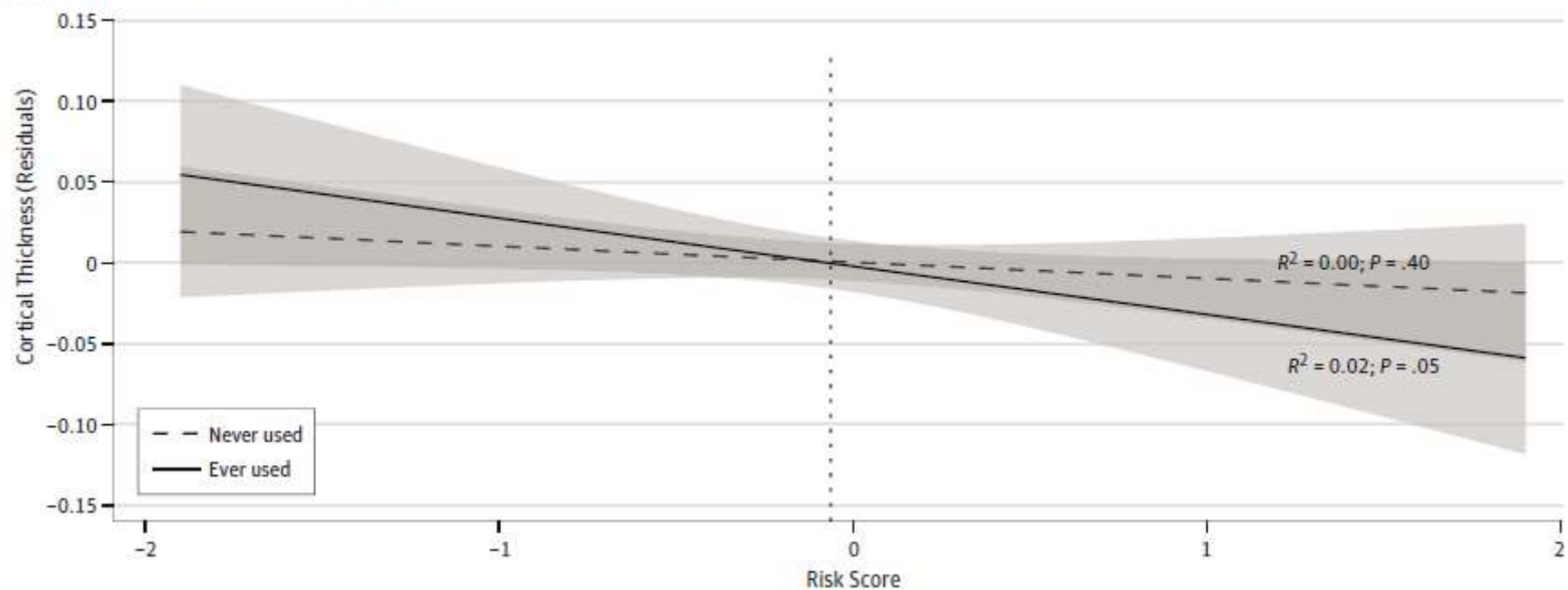
Figure 1. Age-Adjusted Cortical Thickness and Polygenic Risk Score for Schizophrenia in the Saguenay Youth Study (SYS) Participants



Early Cannabis Use, Polygenic Risk Score for Schizophrenia, and Brain Maturation in Adolescence

Leon French, PhD; Courtney Gray, MSc; Gabriel Leonard, PhD; Michel Perron, PhD; G. Bruce Pike, PhD; Louis Richer, PhD; Jean R. Séguin, PhD; Suzanne Veillette, PhD; C. John Evans, PhD; Eric Artiges, MD, PhD; Tobias Banaschewski, MD, PhD; Arun W. L. Bokde, PhD; Uli Bromberg, PhD; Ruediger Bruehl, PhD; Christian Buchel, MD; Anna Cattrell, PhD; Patricia J. Conrod, PhD; Herta Flor, PhD; Vincent Frouin, PhD; Jurgen Gallinat, MD; Hugh Garavan, PhD; Penny Gowland, PhD; Andreas Heinz, MD; Herve Lemaitre, PhD; Jean-Luc Martinot, MD; Frauke Nees, PhD; Dimitri Papadopoulos Orfanos, PhD; Melissa Marie Pangelinan, PhD; Luise Poustka, MD; Marcella Rietschel, MD; Michael N. Smolka, PhD; Henrik Walter, MD; Robert Whelan, PhD; Nic J. Timpson, PhD; Gunter Schumann, MD; George Davey Smith, MD, DSc; Zdenka Pausova, MD; Tomáš Paus, MD, PhD

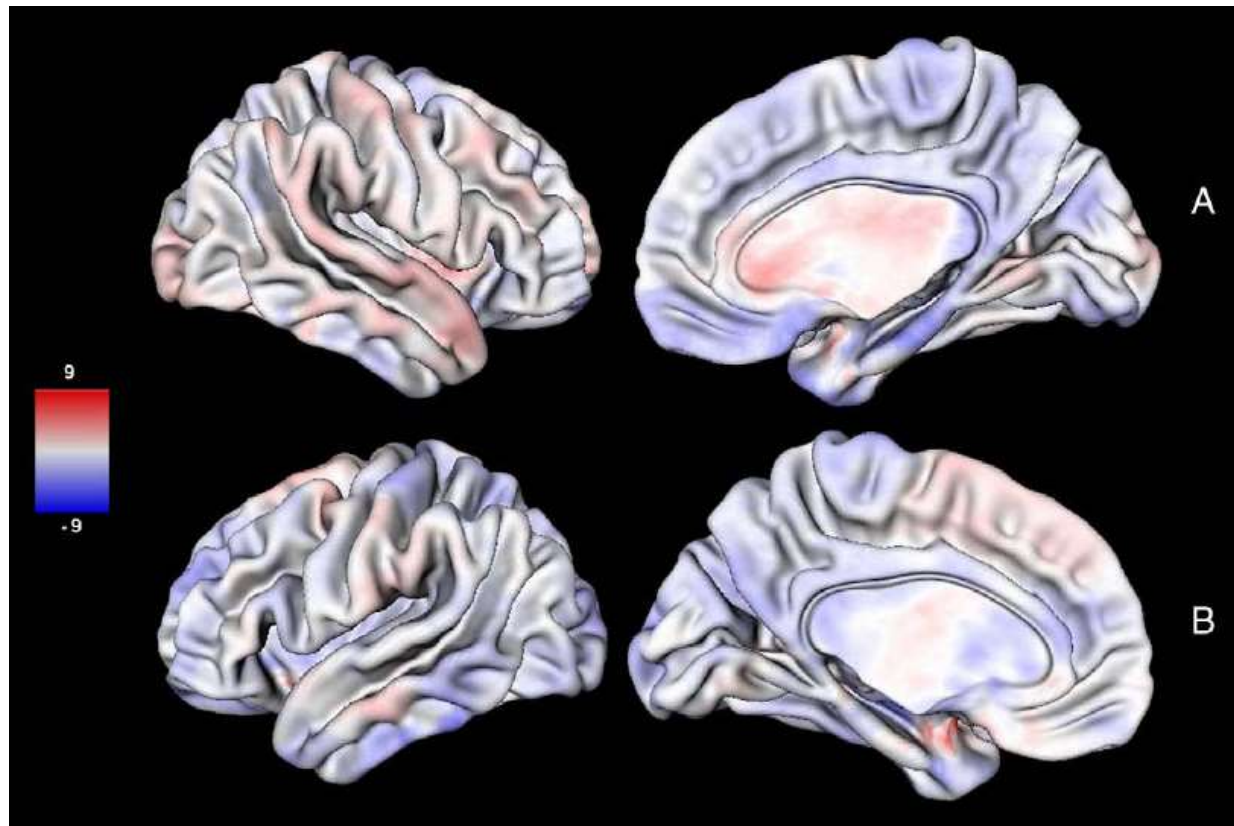
C Correlation in SYS Female Participants



Cannabis use and progressive cortical thickness loss in areas rich in CB1 receptors during the first five years of schizophrenia

European Neuropsychopharmacology (2010) 20, 855–865

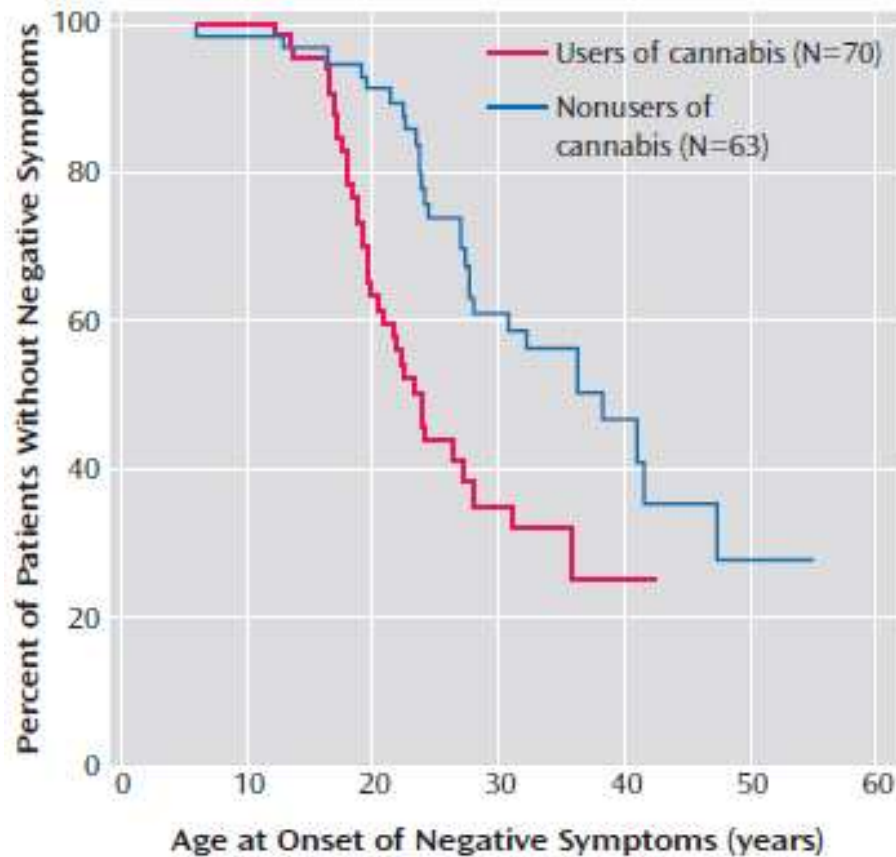
Monica Rais, Neeltje E.M. van Haren, Wiepke Cahn, Hugo G. Schnack, Claude Lepage, Louis Collins, Alan C. Evans, Hilleke E. Hulshoff Pol, René S. Kahn



Les régions corticales ayant les plus fortes densités de récepteurs CB1 sont les plus amincies chez les schizophrènes consommateurs de cannabis versus les non-consommateurs (après 5 ans d'évolution de la maladie)

Cannabis Use and Age at Onset of Schizophrenia

Natalie D. Veen, M.D., Jean-Paul Selten, M.D., Ph.D., Ingeborg van der Tweel,
Wilma G. Feller, Hans W. Hoek, M.D., Ph.D., René S. Kahn, M.D., Ph.D.
(*Am J Psychiatry* 2004; 161:501–506)



Enquête rétrospectif, 133 patients schizophrènes

Signes inauguraux (rupture de parcours social ou scolaire) en moyenne 7 ans plus tôt chez les consommateurs de cannabis vs les non-consommateurs

Cannabis Use and Earlier Onset of Psychosis

A Systematic Meta-analysis

Matthew Large, BSc(Med), MBBS, FRANZCP; Swapnil Sharma, MBBS, FRANZCP;
Michael T. Compton, MD, MPH; Tim Slade, PhD; Olav Nielssen, MBBS, MCrim, FRANZCP

- Analysis of 83 studies examining the relationship between psychoactive substances and the age at first psychosis
- Cannabis users: 2.70 years earlier than non-users
- Psychoactive substance users: 2.00 years earlier
- Alcohol use had no impact in this study

Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife

Madeline H. Meier^{a,b,1}, Avshalom Caspi^{a,b,c,d,e}, Antony Ambler^{e,f}, HonaLee Harrington^{b,c,d}, Renate Houts^{b,c,d}, Richard S. E. Keefe^d, Kay McDonald^f, Aimee Ward^f, Richie Poulton^f, and Terrie E. Moffitt^{a,b,c,d,e}

^aDuke Transdisciplinary Prevention Research Center, Center for Child and Family Policy, ^bDepartment of Psychology and Neuroscience, and ^cInstitute for Genome Sciences and Policy, Duke University, Durham, NC 27708; ^dDepartment of Psychiatry and Behavioral Sciences, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710; ^eSocial, Genetic, and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, King's College London, London SE5 8AF, United Kingdom; and ^fDunedin Multidisciplinary Health and Development Research Unit, Department of Preventive and Social Medicine, School of Medicine, University of Otago, Dunedin 9054, New Zealand

- Suivi longitudinal de 1037 personnes durant 38 ans avec évaluation neuropsychologique avant THC (13a) et après THC (38a)
- Baisse des scores de QI de manière dose dépendant et spécifique
- La consommation précoce (<15 ans) était associée aux baisses les plus importantes qui persistent après l'arrêt
- Résultats ajustés en fonction de l'état antérieur et le niveau de formation

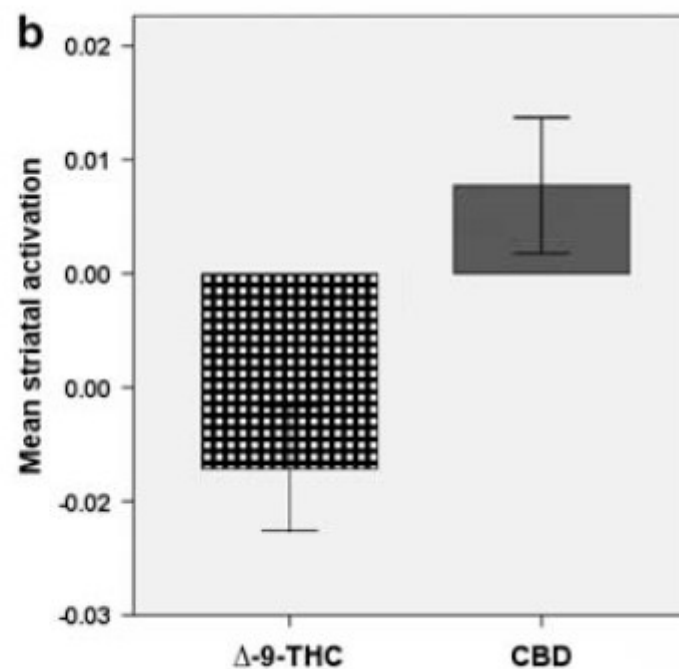
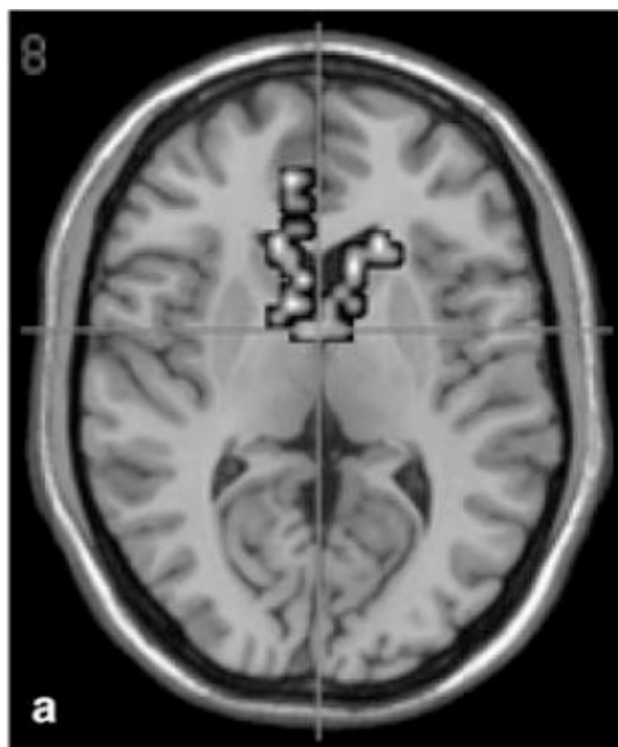
COMT Val¹⁵⁸Met moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life

Henquet C, Rosa A, Delespaul P, Papiol S, Fañanás L, van Os J, Myin-Germeys I.
Acta Psychiatrica Scandinavica 2009; 119: 156-160

- Evaluation en temps réel: hallucinations et délires (n=31 psychotiques, 25 contrôles) par rapport à l'exposition au cannabis et allèle (Val ou Met)
- Porteurs de l'allèle Val:
 - ↗ hallucinations après cannabis chez les sujets à susceptibilité psychotique
 - Pas d'association avec le délire

Opposite Effects of Δ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology

Sagnik Bhattacharyya¹, Paul D Morrison², Paolo Fusar-Poli^{1,3}, Rocio Martin-Santos^{1,4}, Stefan Borgwardt^{1,5}, Toby Winton-Brown¹, Chiara Nosarti⁶, Colin M O' Carroll⁷, Marc Seal⁸, Paul Allen¹, Mitul A Mehta⁹, James M Stone¹, Nigel Tunstall², Vincent Giampietro¹⁰, Shitij Kapur¹¹, Robin M Murray², Antonio W Zuardi^{12,13}, José A Crippa^{12,13}, Zerrin Atakan¹ and Philip K McGuire¹



Epidemiological, Neurobiological, and Genetic Clues to the Mechanisms Linking Cannabis Use to Risk for Nonaffective Psychosis

Ruud van Winkel^{1,2} and Rebecca Kuepper¹

Annu. Rev. Clin. Psychol. 2014. 10:767–91

Cannabis et psychose : ce que les preuves ont démontré clairement (Niveau A)

- L'utilisation du cannabis de manière précoce est clairement associée à un risque augmenté de psychose et ceci de manière proportionnelle
- Plus le principe actif du cannabis (delta-9 THC) augmente et plus le principe antipsychotique (CBD) diminue, plus le risque de psychose augmente
- Le cannabis modifie la régulation de la plasticité synaptique
- Le cannabis modifie les processus cognitifs sur le court terme
- Les personnes ayant les antécédents familiaux de troubles psychotiques sont plus sensibles aux effets psychotomimétiques du cannabis

Epidemiological, Neurobiological, and Genetic Clues to the Mechanisms Linking Cannabis Use to Risk for Nonaffective Psychosis

Ruud van Winkel^{1,2} and Rebecca Kuepper¹

Annu. Rev. Clin. Psychol. 2014. 10:767–91

Cannabis et psychose : ce que les preuves semble démontrer (Niveau B, faible nombre d'études mais dans un même sens)

- Il existe des interactions entre les traumatismes précoces (enfance), l'usage du cannabis et l'augmentation du risque de psychose
- AKT1 rs2494732 représenterait un polymorphisme associé au risque de troubles psychotiques induits par le cannabis

Epidemiological, Neurobiological, and Genetic Clues to the Mechanisms Linking Cannabis Use to Risk for Nonaffective Psychosis

Ruud van Winkel^{1,2} and Rebecca Kuepper¹

Annu. Rev. Clin. Psychol. 2014. 10:767-91

Cannabis et psychose : les questions qui sont débattues (Niveau C, les preuves ne sont pas concordantes)

- Le cannabis a un impact au niveau cognitif qui perdure, même lors du sevrage
- La consommation du cannabis est associée à la perte neuronale au niveau cérébral
- La consommation du cannabis est associée à la perte neuronale au niveau cérébral, surtout chez ceux qui ont des antécédents familiaux de psychose
- La consommation du cannabis provoque une augmentation dopaminergique au niveau striatal
- La consommation du cannabis provoque une augmentation dopaminergique au niveau striatal chez les personnes ayant des antécédents familiaux de psychose
- Le COMT Val58Met est un gène important de risque pour les troubles psychotiques induits par le cannabis

Epidemiological, Neurobiological, and Genetic Clues to the Mechanisms Linking Cannabis Use to Risk for Nonaffective Psychosis

Ruud van Winkel^{1,2} and Rebecca Kuepper¹

Annu. Rev. Clin. Psychol. 2014. 10:767–91

Cannabis et psychose : ce que les hypothèses qui semblent démenties par les preuves (Niveau D, pas de preuves en faveur de l'hypothèse)

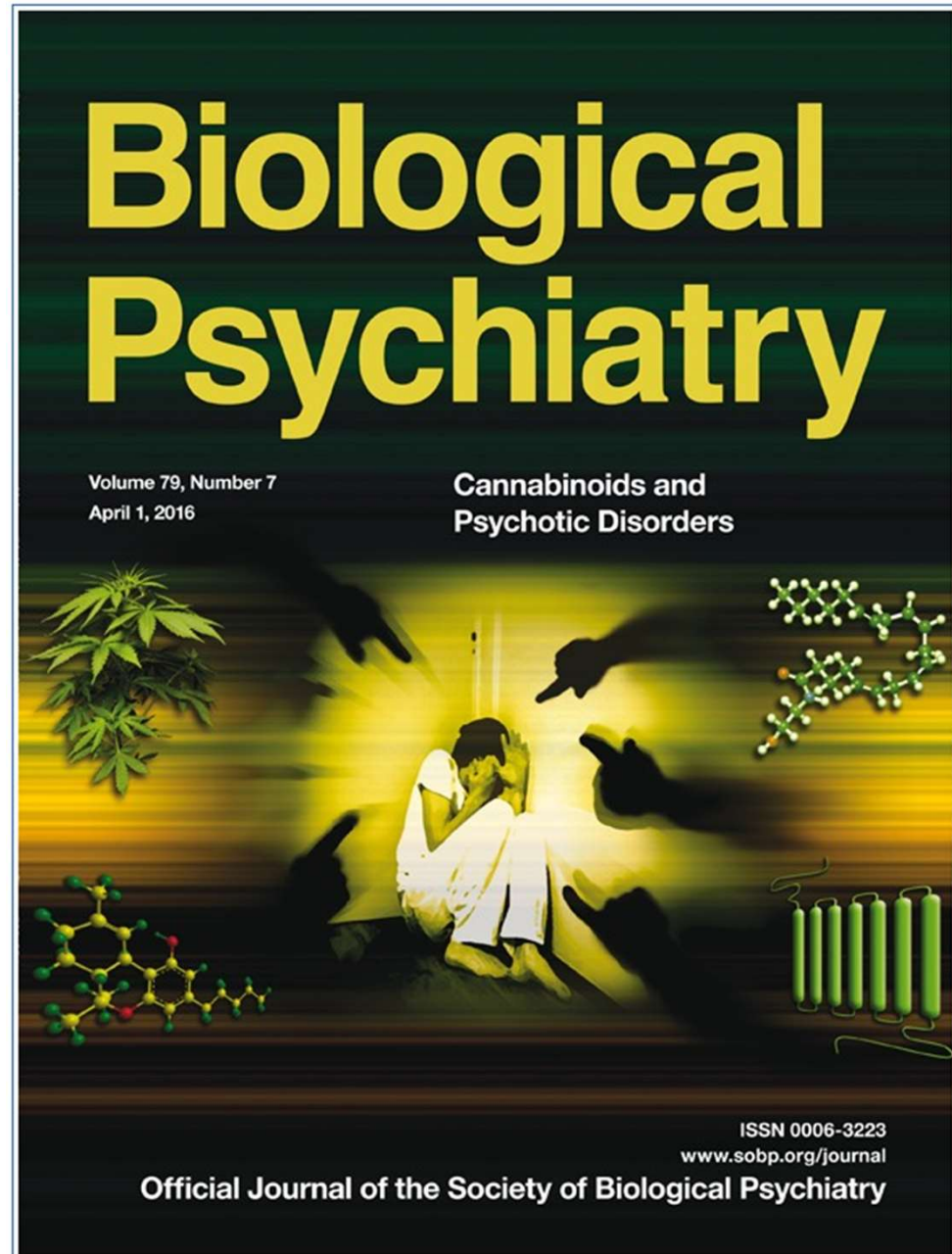
- Le cannabis a un impact sur la disponibilité des récepteurs D2
- La consommation du cannabis est associée à une augmentation de la synthèse de la dopamine
- La consommation du cannabis est associée à une augmentation de la dopamine au niveau striatal suite à l'administration de l'amphétamine ou à un stress

Cannabis and Psychosis: What Degree of Proof Do We Require?

Robin M. Murray and Marta Di Forti

Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence

Suzanne H. Gage, Matthew Hickman, and Stanley Zammit



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

Matt Hickman¹, Peter Vickerman^{1,2}, John Macleod¹, Glyn Lewis³, Stan Zammit^{3,4},
James Kirkbride⁵ & Peter Jones⁵ *Addiction*, (2009) 140:1856-1861

- Si on estime que le cannabis est responsable de la survenue de la schizophrénie, pour prévenir un cas, il faudrait traiter
 - 2800 forts consommateurs âgés de 20-24 ans
 - 4700 forts consommateurs âgés de 35-39 ans
 - 5470 fortes consommatrices entre 25-29 ans
 - 10870 fortes consommatrices entre 35-39 ans
- Les chiffres sont à multiplier par 4-5 chez les faibles consommateurs

Repérage du consommateur de cannabis

Repérage précoce

- Caractériser la consommation de son patient
- Rechercher les facteurs de gravité (Modalités de consommation, individuels, environnementaux)
- Utilisation des questionnaires
- Dosages

ADOSPA

- A** Êtes-vous déjà monté(e) dans un **véhicule** (**AUTO**, moto, scooter) conduit par quelqu'un (vous y compris) qui avait bu ou qui était défoncé ?
- D** Utilisez-vous de l'alcool ou d'autres drogues pour vous **DÉTENDRE**, vous sentir mieux ou tenir le coup ?
- O** Vous est-il déjà arrivé d'**OUBLIER** ce que vous avez fait sous l'emprise de l'alcool ou d'autres drogues ?
- S** Consommez-vous de l'alcool et d'autres drogues quand vous êtes **SEUL(E)** ?
- P** Avez-vous déjà eu des **PROBLÈMES** en consommant de l'alcool ou d'autres drogues ?
- A** Vos **AMIS** ou votre **famille** ou vous ont-ils déjà dit que vous deviez réduire votre consommation de boissons alcoolisées ou d'autres drogues ?

2 ou 3 réponses positives suggèrent un usage problématique

CAST

Cannabis Abuse Screening Test

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

2 ou 3 réponses positives suggèrent un usage problématique

Les traitements

Pharmacothérapie: Sevrage

- 7 essais cliniques répertoriés en 2008 chez un nombre limité de patients (7 à 81 patients)
- Durée variable 35 jours à 6 semaines

Benyamina et al. *Expert Rev Neurotherapeutics*. 2008.

Essais médicamenteux

Aucune pharmacothérapie spécifique validée dans le syndrome de sevrage

Conclusion: plus d'effets secondaires que d'effets bénéfiques sauf pour le THC oral (à confirmer) et éventuellement le mirtazapine.

Essais médicamenteux

Peu d'études sur le traitement médicamenteux de la dépendance

- Fluoxétine (Cornelius et al., 1998) : diminution de la consommation de cannabis chez les alcooliques déprimés vs placebo
- Buspirone (McRae, Sonne, et Brady, 2003) : diminution significative de l'anxiété chez les sujets dépendants aux opiacés.

Ces études suggèrent que les antidépresseurs et les anxiolytiques peuvent avoir un rôle dans le traitement de la dépendance au cannabis

Pharmacothérapie

Dans le traitement de la dépendance au cannabis et le maintien de l'abstinence

Essais préliminaires:

- Rimonabant (Huestis et al. 2001)
- Divalproex (Levin et al. 2001)
- Atomoxetine (Tirado et al. 2007)

Trois médicaments n'ont pas montré un impact significatif sur la consommation de cannabis

Essais médicamenteux

Autres essais plus prometteurs:

- Buspirone (McRae et al. 2006): a montré une certaine efficacité sur l'angoisse, le craving et l'irritabilité. A confirmer (n=10)
- Oral THC (Hart et al. 2002): n'a pas montré une efficacité sur la consommation du cannabis, mais les doses utilisées étaient faibles (<20mg/j)

Pistes thérapeutiques

State of the Art Treatments for Cannabis Dependence

Danovitch I, Gorelick DA

Psychiatr Clin North Am (2012) 35(2):309-326

Pharmacothérapies dans le maintien de l'abstinence

- **Inhibiteurs du COMT (entacapone):** essai ouvert (n=36) pendant 12s a montré une diminution des cravings en cannabis chez 52,7% des sujets, bonne tolérance
- **N-acétylcystéine (NAC):** essai ouvert (n=24) à 1200mg x 2/j pendant 4s a montré une diminution des cravings et de l'utilisation (auto-questionnaire), pas de diminution des dosages urinaires
- **Buspiron:** essai ouvert (n=10) a montré une diminution des cravings, de l'irritabilité et de la dépression, deuxième (n=24/50) montre une tendance vers une abstinence plus précoce vs placebo

State of the Art Treatments for Cannabis Dependence

Danovitch I, Gorelick DA

Psychiatr Clin North Am (2012) 35(2):309-326

Pharmacothérapies chez les comorbides

- **Fluoxétine:** résultats mitigés
 - Dans deux essais ouverts, amélioration des signes dépressifs et des signes de dépendance (alcool et cannabis)
 - Dans un essai versus placebo: pas d'amélioration significative des signes liés au cannabis, ni de la dépression

State of the Art Treatments for Cannabis Dependence

Danovitch I, Gorelick DA

Psychiatr Clin North Am (2012) 35(2):309-326

Des pistes pour l'avenir

- Les antagonistes/agonistes inverses:
rimonabant
- Inhibiteurs du fatty acid amide hydrolase
(FAAH): URB597
- Antagonistes des récepteurs μ -opioïdes?

State of the Art Treatments for Cannabis Dependence

Danovitch I, Gorelick DA

Psychiatr Clin North Am (2012) 35(2):309-326

Psychothérapies dans le maintien de l'abstinence

- **Entretien motivationnel (EM):** efficace chez les adultes, moins efficace chez les adolescents
- **TCC:** Efficacité comparable à EM, association synergique EM+TCC et TCC+gestion des contingences
- **Psychothérapie de soutien et d'expression:** relation thérapeutique de soutien associée à l'écoute réflexive afin de développer de l'insight, conscience de soi, stratégies de gestion
- **Thérapies familiales et systémiques:** efficaces
- **12-étapes (type AA, NA):** aucun essai

Les molécules explorées dans le
traitement des troubles addictifs en
lien avec le cannabis

Les molécules actives sur le système cannabinoïde

- Dronabinol
- Nabilone
- Nabiximols
- Antagonistes Cannabinoïdes (Rimonabant)

Les molécules utilisées dans les autres conduites addictives

- Naltrexone
- N-acétylcystéine
- Gabapentine
- Bupropion
- Lofexidine
- Baclofene

Les médicaments actifs sur les comorbidités psychiatriques

- Escitalopram
- Fluoxetine
- Venlafaxine
- Mirtazapine
- Nefazodone
- Divalproex
- Carbonate de lithium
- Quetiapine
- Atomoxetine

Troubles liés au cannabis : Approches thérapeutiques

Agonistes cannabinoïdes: Dronabinol (Marinol®)

- Isomère pur du THC
- Essais initiales
 - Diminution des signes de sevrage aux faibles doses
 - Effets euphorisants, signes d'intoxications aux plus fortes doses
 - Pas d'impact sur l'abstinence après le sevrage
- Autre essai TCC + dronabinol
 - Aucune différence avec placebo en termes de diminution
 - Plus de patients qui sont restés dans l'étude dans le bras traitement

Hart et al (2002) Drug Alcohol Depend
Levinet al (2011) Drug Alcohol Depend

Budney et al (2007) Drug Alcohol Depend
Vandrey et al (2013) Drug Alcohol Depend

Agonistes cannabinoïdes: Nabilone

- Cannabinoïde synthétique
- Aux doses de 6 à 8 mg:
 - Diminution des signes de sevrage
 - Diminution du nombre de rechutes
 - Pas de signes d'intoxication
- Données actuelles en faveur de la poursuite des études

Nabilone : un traitement substitutif?

- Bonne biodisponibilité, dose-effet clair
- Pas de signes d'intoxication aux doses thérapeutiques
- Durée d'action longue, donc moins de prises dans la journée
- Métabolites différentes de celles du cannabis, donc possibilité d'un dépistage urinaire pour vérifier l'observance du traitement

Autres agonistes

- Inhibiteurs du FAAH (fatty acid amide hydrolase) et de la MGAL (monoacylglycerol) lipase: ↗ le taux d'endocannabinoïdes systémiques
- Cannabidiol (CBD): Dans le Sativex[®] (1:1, THC:CBD) (nabiximols)¹
 - Un essai clinique montrant un impact sur le sevrage
 - Plus de patients ont suivi le traitement
 - Pas d'impact au niveau de l'abstinence, ou la réduction

1/ Allsop et al (2013) JAMA Psychiatry

Antagonistes cannabinoïdes

- Rimonabant: initialement a montré un impact au niveau des effets subjectifs du cannabis. Actuellement, retiré du marché
- Besoin de trouver un antagoniste « neutre »
- Utilisation d'un antagoniste du système opiacé: Naltrexone
 - Études initiales ont montré une rehausse des effets positifs du cannabis¹
 - L'effet semble s'estomper avec la poursuite du traitement

Approche glutamatergique

- N-acétylcystéine (NAC)
 - Pouvoir anti-oxydant, rehausse le synthèse du glutathion
 - Réoriente la pompe cystéine/glutamate dans le sens de la sortie du glutamate dans l'espace gliale, corrigeant le déficit glutamatergique
 - NAC facilite le largage de la dopamine

Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review

Neuroscience and Biobehavioral Reviews 55 (2015) 294–321

Deepmala^{a,b,*}, John Slattery^{a,c}, Nihit Kumar^{a,b}, Leanna Delhey^{a,c}, Michael Berk^{d,e},
Olivia Dean^{d,e}, Charles Spielholz^f, Richard Frye^{a,c}

- 1 essai ouvert positif (n=19)
- 2 essais randomisés, à double insu
 - Gray et al (2012), n=58 NAC; 58 PB
 - Roten et al. (2013), n=45 NAC; 44PB
- Un essai positif, l'autre négatif
- Les résultats sont plutôt encourageants, effets secondaires peu sévères, recommandation d'utilisation de niveau B

Approche GABAergique

- **Baclofen:** agoniste GABA-B
 - Diminution du craving
 - Pas d'impact sur la rechute
 - Impact négative au niveau cognitif
- **Gabapentin:** GABA analogue ayant une action GABAergique indirect²
 - Un essai de 12s (randomisé, à double insu)
 - Moins de signes de sevrage et une diminution des consommations du cannabis
 - Beaucoup de personnes qui ont quitté l'essai de manière prématurée.
 - 2^{ème} essai en cours

Approche combinée: agoniste + anti-adrénergique

- Lofexidine (agonist des récepteurs alpha 2A adrénergiques) + dronabinol
 - Essai initial en laboratoire prometteur: diminution des signes de sevrage, moindre craving et un impact favorable au niveau de la rechute
 - Essai randomisé à double insu en cours au New York State Psychiatric institute (en attente de résultats)

Lithium

- 2 essais ouverts qui ont montré une diminution des signes de sevrage et une diminution des consommations du cannabis
- Effets secondaires et toxicité sont préoccupants
- Mécanisme d'action: augmentation de l'ocytocine
- Quid: ocytocine dans le traitement des troubles liés à l'usage du cannabis?

Winstock et al (2009) J Psychopharmacol Cui (2001) J Neurosci.

Risperidone versus other antipsychotics for people with severe mental illness and co-occurring substance misuse (Review)

Cochrane Database of Systematic Reviews

Temmingh HS, Williams T, Siegfried N, Stein DJ

Jan 22;1:CD011057

- 8 essais randomisés, à double insu inclus dans l'analyse (7 qui ont contribué des données utiles)
- Aucune différence trouvée quant à l'efficacité des différentes molécules (rispéridone, clozapine, quétiapine, perphenazine, olanzapine, ziprazidone)

Autres études à venir

- **Guanfacine**, un agoniste des récepteurs adrénergiques alpha A2
- **Quétiapine**, un neuroleptique atypique
- **Vilazodone**, un antidépresseur sérotoninergique, apparenté au nefazodone (retiré du marché)

Les psychothérapies

Psychothérapies : études

Trois psychothérapies actuellement reconnues dans le traitement de la dépendance au cannabis et la prévention de la rechute:

- Traitement cognitif et comportemental (TCC)
- Entretien Motivationnel (MET)
- Management des contingences (MC):
coupons

TCC: LE GOLD STANDARD

- Le plus largement étudié (14 études)
- Dans les populations les plus variées, y compris les adolescents (Walker et al 2006, CYT 2004)
- Efficacité à court et à moyen terme
- Efficacité de la thérapie de groupe ou les séances individuels (Copeland et al. 2001)
- En combinaison avec MET et MC (Budney et al. 2000, Carroll et al. 2006, Olmstead et al. 2007)

Psychothérapies combinées

- TCC plus MET ont montré une efficacité supérieure au MET seul (Litt et al; 2005)
- TCC plus MET plus MC (coupons) ont montré les meilleurs résultats sur le court et moyen termes. (Budney et al. 2000, Carroll et al. 2006, Olmstead et al. 2007)
- D'après Olmstead et al. le meilleur rapport efficacité-coût serait TCC plus MET.

Prise en charge des familles

Trois thérapies familiales ont été étudiées:

- Thérapie Familiale Multidimensionnelle
- Réseau de soutien familial
- Thérapie Familiale Stratégique Brève
- Thérapie Familiale Cognitive et Comportementale