



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université KASDI MERBAH Ouargla

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Département de Médecine

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme docteur en médecine

**SCHIZOPHRENIE ET CANNABIS : ETUDE DESCRIPTIVE
ET NALYTUE CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES
HOSPITALISES AU SERVICE DE PSYCHIATRIE EHS
HDEB OUARGLA ANEES 2024 - 2025**

Encadré par :

Pr BAIT SOUMAYA

Réalisé par :

- Dr. SAYAH OUMELLKHIR
- Dr. BABI IMANE

Année Universitaire : 2025 - 2026





REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université KASDI MERBAH Ouargla

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Département de Médecine

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme docteur en médecine

**SCHIZOPHRENIE ET CANNABIS : ETUDE DESCRIPTIVE
ET NALYTUECHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES
HOSPITALISES AU SERVICE DE PSYCHIATRIE EHS
HDEB OUARGLA ANEES 2024 - 2025**

Encadré par :

Pr BAIT SOUMAYA

Réalisé par :

- Dr. SAYAH OUMELLKHIR
- Dr. BABI IMANE

Année Universitaire : 2025 - 2026

REMERCEMENT

Au terme de ce travail, je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à **La Professeur Bait Soumaya**, pour avoir accepté d'encadrer ce mémoire.

Je lui adresse mes remerciements les plus sincères pour sa disponibilité, sa bienveillance, ses précieux conseils et ses orientations pertinentes, qui ont grandement contribué à la réalisation et à l'aboutissement de ce travail.

Je lui suis également reconnaissante pour la qualité de son accompagnement, son soutien et la confiance qu'elle m'a accordée tout au long de cette étude.

Veillez trouver ici, Madame le Professeur, l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon respect

DEDICACE

Je dédie ce travail :

À ma chère maman,

Pour ton amour inconditionnel, tes sacrifices, tes prières et ton soutien qui m'ont permis d'aller jusqu'au bout de ce long parcours.

Cette réussite est aussi la tienne.

À ma famille,

Pour leur présence, leur affection et leurs encouragements durant toutes ces années.

À moi-même,

Pour avoir persévéré malgré les difficultés, les doutes et les moments de fatigue.

Pour chaque fois où j'ai choisi de continuer, même lorsque le chemin semblait difficile.

Aujourd'hui, je suis fière du chemin parcouru et de la personne que je suis devenue.

**À toutes les personnes qui m'ont soutenue dans l'élaboration de ce travail plus particulièrement aux équipes de EHS HDEB OUARGLA
merci de votre bonne humeur de vos échanges au sujets des patients
des moments partage**

Merci de près ou de loin, je dédie ce mémoire avec toute ma gratitude

LISTE DES ABREVIATIONS

ADME : absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination

ADN : acide desoxynucleique

AMPc : adenosine monophosphate cyclique

ATCDS : Antécédents

CB1 : Le Récepteur cannabinoïde1

CB2 : Le Récepteur cannabinoïde2

CBC : le cannabichromène

CBD : Le cannabidiol

CBG : le cannabigérol

CBN : Cannabinol

ECT : Eléctroconvulsivothérapie

Enzymes CYP : enzymes cytochrome P450

GABA : acide gamma aminobutyrique

L'enzyme FAAH : fatty acide amide hydrolase enzyme

PCR : polymérase chain reaction.

PKA : la protéine kinase A

RSM : Les rations standardisés de mortalité.

rTMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive

SEC : Le système endocannabinoïde

THC : le Δ^9 -tétrahydrocannabinol

THCV : tétrahydrocannabivarine

VIH : virus d'immunodéficience humain

LISTE DES FIGURES

Figure 1: répartition des schizophrénies selon l'âge	124
Figure 2: répartition des schizophrénies selon lieu de résidence	125
Figure 3: répartition des schizophrénies selon le sexe	125
Figure 4: répartition des schizophrénies selon le niveau scolaire	126
Figure 5: répartition des schizophrénies selon le statut marital	126
Figure 7: répartition de schizophrénies selon les tentatives de suicide	127
Figure 8: répartition des schizophrénies selon l'âge de 1ere tentative de suicide	128
Figure 9: répartition des schizophrénies selon antécédents d'hospitalisation	128
Figure 10: répartition des schizophrénies selon antécédents judiciaire	129
Figure 11: répartition des schizophrénies selon antécédents médicochirurgicaux	130
Figure 12: répartition des schizophrénies selon antécédents familiaux psychiatrique	131
Figure 13: répartition des schizophrénies selon antécédents paternelle psychiatrique	131
Figure 14: répartition des schizophrénies selon antécédents maternelle psychiatrique	132
Figure 15: répartition des schizophrénies selon antécédents psychiatrique des autres membre de la famille	133
Figure 16: répartition des schizophrénies selon l'antécédents familiaux médicaux ..	133
Figure 17: répartition des schizophrénies selon antécédents familiaux de toxicomanies	134
Figure 18: répartition des schizophrénies selon l'âge de début de schizophrénies	135
Figure 19: répartition du mode de début de schizophrénies	135
Figure 20: répartition des schizophrénies selon les formes clinique	136
Figure 21: répartition des schizophrénies selon le traitement utilisé	137
Figure 22: répartition des schizophrénies selon l'usage des substances psychoactives	137
Figure 23: répartition des schizophrénies selon la consommation de tabac	138
Figure 24: répartition de la consommation d'alcool chez les schizophrénies	138
Figure 25: répartition des schizophrénies selon la consommation de cannabis	139
Figure 26: répartition des schizophrénies selon la consommation de cocaïne	140

Figure 27: répartition des schizophrénies selon la consommation de cocaïne	140
Figure 28: répartition des schizophrénies selon la consommation d'autres substances psychactives.....	141
Figure 29: répartition des schizophrénies selon l'âge de début de consommation du tabac	142
Figure 30: répartition des schizophrénies selon l'âge de consommation de l'alcool .	142
Figure 31: répartition des schizophrénies selon l'âge de début de consommation de cannabis.....	143
Figure 32: répartition des schizophrénies selon l'âge de début de consommation de cocaïne	144
Figure 33: répartition des schizophrénies selon l'âge de début de consommation des psychotropes.....	144
Figure 34: répartition des schizophrénies selon l'âge de début de consommation d'autres substances psychoactives.....	145
Figure 35: répartition d'antécédence de l'usage du tabac par rapport à la maladie	146
Figure 36: répartition d'antécédence d'usage de l'alcool par rapport à la maladie	146
Figure 37: répartition d'antécédence d'usage du cannabis par rapport à la maladie	147
Figure 38: répartition d'antécédence d'usage de la cocaïne par rapport à la maladie	148
Figure 39: répartition d'antécédence d'usage des psychotropes par rapport à la maladie	148
Figure 40: répartition d'antécédence d'usage des autres substances psychoactives par rapport à la maladie.....	149
Figure 41: répartition des effets recherchés par la consommation de tabac	150
Figure 42: répartition des effets recherchés par la consommation de l'alcool.....	151
Figure 43: répartition des effets recherchés par la consommation de cannabis.....	151
Figure 44: répartition des effets recherchés par la consommation de cocaïne	152
Figure 45: répartition des effets recherchés par la consommation des psychotropes	153
Figure 46: répartition des effets recherchés par la consommation d'autres substances psychoactives	154
Figure 47: répartition de mode de consommation de tabac	154
Figure 48: répartition de mode de consommation de l'alcool.....	155
Figure 49: répartition de mode de consommation de cannabis.....	156
Figure 50: répartition de mode de consommation de cocaïne	157

Figure 51: répartition de mode de consommation des psychotrope	158
Figure 52: répartition de mode de consommation d'autre substances psychoaffectifs	159
Figure 53: répartition des schizophrénies selon l'infestation par les différentes germes	159
Figure 54: répartition des schizophrénies selon l'infestation par les différents germes	160
Figure 55: répartition des schizophrénies selon l'infestation par HIV	160
Figure 56: répartition des schizophrénies selon l'infestation par HVC.....	161
Figure 57: répartition des schizophrénies selon l'infestation par HVB.....	161
Figure 58: répartition des schizophrénies selon l'infestation par la syphilis.....	162
Figure 59 : répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et l'âge	163
Figure 60: répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et lieu de résidence	164
Figure 61: répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et le sexe	165
Figure 62: répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et le statue martiale	166
Figure 63: répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et l'activité professionnelle	167
Figure 64: répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et le niveau scolaire	168
Figure 65: répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et nombre d'hospitalisation.....	169
Figure 66: répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et les tentative de suicide	170
Figure 67: répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et l'âge de tentative de suicide.....	171
Figure 68: répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et ATCDjudiciaire	172
Figure 69: répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et ATCD médicochirurgicaux.....	173
Figure 70: répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et ATCD familiaux psychiatrique	174

Figure 71: répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et ATCD paternelle psychiatrique	174
Figure 72: répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et ATCD maternelle psychiatrique	175
Figure 73: répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et ATCD psychiatrique chez autres membres de famille	175
Figure 74: répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et ATCD familiaux médicaux	176
Figure 75: répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et ATCD familiaux de toxicomanie	176
Figure 76: répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et l'âge de début de schizophrénies	177
Figure 77: répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et mode de début de schizophrénies	178
Figure 78: répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et forme de début de schizophrénies	179
Figure 79: répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et le traitement prescrit.....	180
Figure 80: répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et la consommation du tabac	180
Figure 81: répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et consommation d'alcool.....	181
Figure 82: répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et la consommation de cocaïne.....	182
Figure 83: répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et la consommation des psychotropes	182
Figure 84: répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et la consommation d'autres substances psychoactives	183
Figure 85: répartition générale de l'usage de cannabis et les différentes substances psychoactives	184
Figure 86: répartition générale de l'usage de cannabis et l'infection par HIV	184
Figure 87: répartition générale de l'usage de cannabis et l'infestation par HVC	185
Figure 88: répartition générale de l'usage de cannabis et l'infestation par HIV.....	186

Figure 89: répartition générale de l'usage du cannabis et l'infestation par la syphilis	
.....	186

TABLES DES MATIERES

REMERCEMENT.....	I
DEDICACE	II
LISTE DES ABREVIATIONS.....	III
LISTE DES FIGURES	V
Résumé.....	XIII
Abstract	XIV
ملخص	XV
INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE.....	4
A. LA SCHIZOPHINIE.....	5
1. Introduction/ Définition	5
2. Aperçu historique	6
3. Epidémiologie descriptive.....	7
4. Epidémiologie analytique	10
5. Etude clinique	15
6. Caractéristiques diagnostiques	22
7. Caractéristiques associées en faveur du diagnostic.....	23
8. Diagnostic différentiel.....	30
9. 1. Traitement Médicamenteux	32
B. LE CANNABIS	35
1. Introduction.....	36
2. Définition	36
3. Composition chimique du cannabis	37
4. CINETIQUE DES CANNABINOIDES	39
5. MODES D'UTILISATION	43
6. PHARMACOLOGIE CELLULAIRE	44
7. EFFETS DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS	50
C. CANNABIS ET SCHIZOPHRENIE	75
1. INTRODUCTION	75

2. FACTEURS DE VULNERABILITE A L'ABUS/DEPENDANCE AU CANNABIS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRENIE.....	75
3. INFLUENCE DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS SUR L'EMERGENCE ETL'EVOLUTION DES TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES	79
4. SPECIFICITE DE CONSOMMATION DE CANNABIS SUR L'EMERGENCE DES TROUBLES PSYCOTIQUES	82
5. INFLUENCE DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS SUR LES PREMIERS EPISODES PSYCHOTIQUES	92
INFLUENCE DE L'ABUS_ DEPENDENCE AU CANNABIS LORS DU PREMIER EPISODE PSYCHOTIQUE	94
IMPACT NEUROBIOLOGIQUE DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS APRES LE PREMIER EPISODE PSYCHOTIQUE	98
ABUS ET DEPENDANCE AU CANNABIS ET EVOLUTION DE LA SCHIZOPHRENIE.	99
6. CONSEQUENCES PSYCHOSOCIALES DE L'ABUS DE CANNABIS CHEZ LES PATIENTS SCHYSOPHRENES	105
PARTIE PRATIQUE	108
A. Matériels et méthodes	109
1. TYPE D'ETUDE	109
2. POPULATION D'ETUDE	109
3. DESCRIPTION DE LIEU D'ETUDE	109
B. Résultats	124
1. ANALYSE DESCRIPTIVE	124
1) La Répartition des schizophrénies selon l'âge	124
3) La répartition des schizophrénies selon le sexe	125
5) La répartition des schizophrénies selon la statue martiale	126
8) La répartition des schizophrénies selon Antécédents paternelle psychiatriques	131
38) La répartition des schizophrénies selon l'infestation par les différents germes	159
2. L'étude bivariable	163
3) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et niveau scolaire	167
4) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et nombre d'hospitalisation	168

9) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et le mode de début de schizophrénie	177
12) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et la consommation de tabac.....	180
13) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et la consommation de l'alcool.....	181
DISCUSSION	188
A. Discussion de schizophrénies et cannabis.....	205
1. NOMBRE DE CONSOMMATEURES	205
2. AGE DE DEBUT.....	206
3. SEXE.....	206
4. STATUE MRTIALE.....	209
5. LES ANTECEDANTS M2DICOCHIRURGICAUX	209
6. NOMBRE D HOSPIATISATION	210
7. ATCD FAMILIAUX PSYCHIATRIQUE	212
8. LES ATCD JUDICAIRES	213
9. AGE DE DEBUT DE TROUBLE	213
10. ATCD SUICIDAIRE	214
11. TRAITEMENT	215
12. Conclusion de la discussion	217
FORCES D'ETUDES	220
LIMITES DES ETUDES	221
RECOMMANDATIONS	222
CONCLUSION	223
BIBLIOGRAPHIE	227
ANNEXES	238



SCHIZOPHRENIE ET CANNABIS

Résumé

La schizophrénie est un trouble psychiatrique sévère fréquemment associé à la consommation de substances psychoactives, notamment le cannabis. L'objectif de notre étude était d'évaluer la relation entre la consommation de cannabis et la schizophrénie et d'étudier ses principales caractéristiques cliniques et sociodémographiques.

Notre étude a porté sur 402 patients atteintes de schizophrénie. Hospitalisés à EHS Ouargla pendant une période de 2ans.

La consommation de cannabis concernait 115 patients (28,6%).

Les consommateurs de cannabis étaient globalement plus jeunes que les non-consommateurs ($31,43 \pm 7,25$ ans contre $33,42 \pm 7,84$ ans). La consommation était également associée à un âge plus précoce de début des troubles psychotiques, avec une première manifestation psychotique autour de 22 ans.

Concernant les hospitalisations psychiatriques, la majorité des patients, consommateurs comme non-consommateurs, avaient été hospitalisés une seule fois. La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative ($\chi^2 = 4,464$; $p = 0,215$), ne permettant donc pas de conclure à une augmentation du nombre d'hospitalisations liée à la consommation de cannabis dans notre population.

Pour les comportements suicidaires, la majorité des patients n'avaient pas d'antécédent de tentative de suicide. La comparaison entre consommateurs et non-consommateurs ne retrouvait pas de différence statistiquement significative ($\chi^2 = 8,493$; $p = 0,387$). Les tentatives étaient principalement observées chez les jeunes adultes, notamment entre 18 et 25 ans. Enfin, les antécédents judiciaires étaient présents chez 25,2 % des consommateurs.

Conclusion : En conclusion, la consommation de cannabis constitue une comorbidité fréquente chez les patients schizophrènes. Dans notre étude, elle était particulièrement caractérisée par un âge plus jeune et un début plus précoce des troubles psychotiques, tandis qu'aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée avec le nombre d'hospitalisations, les tentatives de suicide ou les antécédents judiciaires. Ces résultats soulignent l'intérêt d'un dépistage précoce de la consommation de cannabis et d'une prise en charge intégrée des patients atteints de schizophrénie.

Mots clés : schizophrénie, cannabis, 2ans, EHS de psychiatrie-Ouargla

Encadrant : Pr BAIT

Année universitaire : 2025 – 2026



SCHIZOPHRENIA AND CANNABIS



Abstract

Schizophrenia is a severe psychiatric disorder frequently associated with the use of psychoactive substances, particularly cannabis. The objective of our study was to assess the relationship between cannabis use and schizophrenia and to investigate its main clinical and sociodemographic characteristics.

Our study included 402 patients diagnosed with schizophrenia who were hospitalized at the EHS of Psychiatry in Ouargla over a two-year period.

Cannabis use was reported in 115 patients (28.6%). Cannabis users were generally younger than non-users (31.43 ± 7.25 years versus 33.42 ± 7.84 years). Cannabis use was also associated with an earlier onset of psychotic disorders, with the first psychotic episode occurring at approximately 22 years of age.

Regarding psychiatric hospitalizations, the majority of both cannabis users and non-users had been hospitalized only once. The difference between the two groups was not statistically significant ($\chi^2 = 4.464$; $p = 0.215$); therefore, no conclusion could be drawn regarding an increase in the number of hospitalizations associated with cannabis use in our population.

With regard to suicidal behaviors, the majority of patients had no history of suicide attempts. The comparison between cannabis users and non-users revealed no statistically significant difference ($\chi^2 = 8.493$; $p = 0.387$). Suicide attempts were mainly observed among young adults, particularly those aged between 18 and 25 years. Finally, a history of legal problems was reported in 25.2% of cannabis users.

Conclusion: In conclusion, cannabis use represents a frequent comorbidity among patients with schizophrenia. In our study, it was particularly characterized by younger age and an earlier onset of psychotic disorders, while no statistically significant association was found with the number of hospitalizations, suicide attempts, or legal history. These findings highlight the importance of early screening for cannabis use and the need for integrated management of patients with schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, cannabis, two-year study, EHS of Psychiatry, Ouargla.

Supervisor : Pr BAIT

College year : 2025 – 2026



SCHIZOPHRENIA AND CANNABIS

ملخص

الفصام هو اضطراب نفسي شديد يرتبط بشكل متكرر باستهلاك المواد ذات التأثير النفسي، ولا سيما القنب. هدفت دراستنا إلى تقييم العلاقة بين استهلاك القنب والفصام، ودراسة أهم خصائصه السريرية والاجتماعية والديموغرافية.

شملت دراستنا 402 مريضاً مصاباً بالفصام، تم إدخالهم إلى المؤسسة الاستشفائية المتخصصة في الطب النفسي بورقلة (EHS Ouargla) خلال فترة زمنية امتدت لسنتين.

بلغ عدد مستهلكي القنب 115 مريضاً (28.6%). وكان مستهلكو القنب، بشكل عام، أصغر سناً من غير المستهلكين (7.25 ± 31.43 سنة مقابل 7.84 ± 33.42 سنة). كما ارتبط استهلاك القنب بظهور الاضطرابات الذهانية في سن مبكرة، حيث حدث أول ظهور ذهاني في حوالي سن 22 عاماً.

فيما يتعلق بالاستشفاءات النفسية، كان غالبية المرضى، سواء من مستهلكي القنب أو غير المستهلكين، قد خضعوا للاستشفاء مرة واحدة فقط. ولم يكن الفرق بين المجموعتين ذا دلالة إحصائية ($\chi^2 = 4.464$)؛ ($p = 0.215$)، وبالتالي لم يكن من الممكن الاستنتاج بوجود زيادة في عدد الاستشفاءات مرتبطة باستهلاك القنب في مجتمع دراستنا.

أما فيما يتعلق بالسلوكيات الانتحارية، فلم يكن لدى غالبية المرضى أي سوابق لمحاولات الانتحار. ولم تكشف المقارنة بين مستهلكي القنب وغير المستهلكين عن وجود فرق ذي دلالة إحصائية ($\chi^2 = 8.493$)؛ ($p = 0.387$). لوحظت محاولات الانتحار بشكل رئيسي لدى فئة الشباب البالغين، ولا سيما الذين تتراوح أعمارهم بين 18 و 25 سنة. وأخيراً، وجدت سوابق قضائية لدى 25.2% من مستهلكي القنب.

الخلاصة: في الختام، يمثل استهلاك القنب اضطراباً مرضياً مصاحباً شائعاً لدى المرضى المصابين بالفصام. وقد تميز في دراستنا، بشكل خاص، بصغر سن المرضى وبداية الاضطرابات الذهانية في سن مبكرة، في حين لم يتم العثور على أي ارتباط ذي دلالة إحصائية بين استهلاك القنب وعدد الاستشفاءات أو محاولات الانتحار أو السوابق القضائية. وتبرز هذه النتائج أهمية الكشف المبكر عن استهلاك القنب وضرورة التكفل المتكامل بالمرضى المصابين بالفصام.

الكلمات المفتاحية: الفصام، القنب، سنتان، المؤسسة الاستشفائية المتخصصة في الطب النفسي – ورقلة

المؤطر : البروفيسورة بعيث

العام الدراسي : 2025 - 2026

INTRODUCTION

La santé mentale constitue un élément essentiel de la santé globale et du bien-être de l'individu. Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), elle est définie comme un état de bien-être dans lequel une personne peut réaliser son potentiel, faire face aux difficultés normales de la vie, travailler de manière productive et contribuer à la vie de sa communauté [1]. Les troubles mentaux représentent aujourd'hui un défi majeur de santé publique en raison de leur fréquence, de leur impact sur la qualité de vie et de leur coût économique et social. On estime qu'une personne sur huit dans le monde souffre d'un trouble mental, les troubles anxieux, dépressifs et psychotiques figurant parmi les affections les plus fréquente [1].

Les troubles mentaux regroupent un ensemble de maladies caractérisées par des perturbations de la pensée, des émotions, des perceptions et du comportement. Leur origine est multifactorielle et résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques, neurobiologiques, psychologiques et environnementaux [2]. En l'absence d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge adaptée, ces troubles peuvent entraîner une altération importante du fonctionnement personnel, familial, social et professionnel, ainsi qu'une augmentation de la mortalité et du risque suicidaire.

Parmi les troubles psychotiques, la schizophrénie constitue l'une des pathologies psychiatriques les plus sévères. Elle touche environ 24 millions de personnes dans le monde, soit près de 0,3 % de la population mondiale [1]. Cette affection chronique se caractérise par une perte du contact avec la réalité, se traduisant par des hallucinations, des idées délirantes, des troubles du cours de la pensée, un émoussement affectif, un retrait social ainsi que des déficits cognitifs [3]. Son apparition survient généralement à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, une période déterminante pour le développement personnel, scolaire et professionnel. Malgré les progrès réalisés dans les traitements pharmacologiques et psychosociaux, la schizophrénie demeure une cause importante de handicap et de désinsertion sociale.

Parallèlement, la consommation de substances psychoactives représente un problème

de santé publique mondial. Parmi celles-ci, le cannabis est la drogue illicite la plus consommée dans le monde. Selon l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (UNODC), plus de [228](#) millions de personnes ont consommé du cannabis en [2022](#), principalement des adolescents et des jeunes adultes [4]. Les principaux constituants du cannabis sont le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), responsable des effets psychoactifs, et le cannabidiol (CBD), dont certains effets semblent moduler ceux du THC. L'augmentation de la concentration en THC observée ces dernières années soulève des inquiétudes quant à ses conséquences sur la santé mentale.

Depuis plusieurs décennies, de nombreuses études épidémiologiques, cliniques et neurobiologiques se sont intéressées au lien entre la consommation de cannabis et la schizophrénie. Les résultats montrent que l'usage régulier de cannabis, en particulier lorsqu'il débute à un âge précoce ou concerne des produits fortement dosés en THC, est associé à un risque accru de développer un premier épisode psychotique [5,6]. Chez les individus présentant une vulnérabilité génétique ou des antécédents familiaux de psychose, cette consommation pourrait agir comme un facteur déclenchant ou accélérer l'apparition de la maladie.

Chez les patients déjà atteints de schizophrénie, la consommation de cannabis est associée à une aggravation des symptômes psychotiques, à une diminution de l'observance thérapeutique, à une augmentation du nombre de rechutes, des hospitalisations plus fréquentes et à un pronostic fonctionnel plus défavorable [7]. Toutefois, le cannabis ne constitue pas une cause unique de la schizophrénie. Le développement de cette maladie résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques, neurodéveloppementaux et environnementaux, dans laquelle le cannabis représente un facteur de risque modifiable.

La compréhension de cette relation revêt un intérêt majeur en santé publique, notamment dans un contexte d'augmentation de la consommation de cannabis chez les jeunes et d'évolution des politiques concernant cette substance dans plusieurs pays. Une meilleure connaissance de cette association permettra de renforcer les actions de prévention, d'améliorer le dépistage précoce des sujets à risque et d'optimiser la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie.

C'est dans cette perspective que s'inscrit le présent travail, dont l'objectif est d'étudier la relation entre la consommation de cannabis et la schizophrénie, en analysant les données scientifiques disponibles ainsi que les caractéristiques des patients concernés, afin de mieux comprendre l'influence du cannabis sur la survenue, l'évolution clinique et le pronostic de cette pathologie psychiatrique.

Objectifs

a. Objectif principal :

Étudier la prévalence de consommation de cannabis chez les patients atteints de schizophrénie et rechercher son association avec les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et évolutives de la maladie.

b. Objectifs secondaires :

Les caractéristiques sociodémographiques ; clinique et évolutive des schizophrénies

Les caractéristiques sociodémographiques ; clinique et évolutive des schizophrénies consommateurs de cannabis

PARTIE THEORIQUE

A. LA SCHIZOPHINIE

1. Introduction/ Définition

La schizophrénie, décrite il y a plus de 100 ans, demeure encore l'un des troubles les plus mystérieux de la psychiatrie. C'est un problème de santé publique qui compte parmi les plus coûteux en termes de souffrance pour le malade et ses proches et de coût pour la société (près de 15 milliards d'euros en France). [1]

La schizophrénie est une maladie fréquente et universelle. Elle est classée 8^{ème} handicap mondial dans la tranche d'âge des 15-44 ans par l'OMS (Organisation Mondiale de la santé). Sa prévalence mondiale est estimée à 1%. [2]

L'incidence et la prévalence de la schizophrénie semblent surtout augmenter à partir de 15 ans, avec une incidence estimée à 1- 2 pour 10000 par an en Europe chez les 15-18 ans. [3]

La symptomatologie de la schizophrénie est variable parmi les personnes atteintes mais également au cours de la vie d'un même individu malade. Elle comprend les symptômes positifs comme les idées délirantes et les hallucinations sensorielles, les symptômes négatifs comme le repli, l'apragmatisme et l'appauvrissement des affects ainsi que des symptômes en lien avec une désorganisation psycho-comportementale (Krebs, 2014).

Du fait de formes cliniques hétérogènes, elle a fait l'objet de différentes descriptions au cours du temps. Des critères diagnostics sont actuellement précisés dans les classifications internationales des , le DSM-5 et la CIM-10 (Association, 2013; OMS & Collectif, 1992).

Les causes des schizophrénies font à présent l'objet de nombreuses recherches au sein de la communauté psychiatrique ; selon Ludovic D [3] elles semblent plurifactorielles. Il existerait des facteurs héréditaires, des facteurs précoces comme une infection virale pendant la grossesse, une enfance fragilisant ou des problèmes parentaux et des conditions environnementales précipitant comme un deuil ou une grande déception. [3]

La prise en charge de la schizophrénie doit être globale, multidisciplinaire et la plus précoce possible. Elle intègre des traitements médicamenteux, une prise en charge psychothérapeutique et des aides psychosociales axées sur la réhabilitation (Krebs, 2014).

DEFINITION

Le terme de schizophrénie recouvre un ensemble de troubles cliniques, appartenant au champ de la psychose, dont les présentations cliniques variées conduisent à recourir au terme de « syndromes schizophréniques » pour pouvoir rendre compte de leur globalité. [4]

Si l'origine étymologique du mot schizophrénie est grecque, de « skhizein : fendre, déchiré, disloqué et Phren, phrenos : pensée, cerveau : esprit scindé ; il s'agit en fait d'un emprunt à l'allemand schizophrénie, créé par E.BLEULER en 1911. [5]

Pathologie touchant l'adulte jeune, la schizophrénie constitue une affection grave du fait de son évolution potentiellement chronique et du risque d'atteinte majeure de la personnalité et des capacités d'adaptation sociale qu'elle comporte. Sa relative fréquence avec une prévalence sur la vie entière supérieure à 1,5% pour la population adulte mondiale, et ses risques évolutifs font d'elle l'une des pathologies psychiatriques les plus sévères. [4]

2. Aperçu historique

En rétrospective, bien que quelques figures historiques aient apporté leur contribution aux connaissances relatives à la schizophrénie, ce sont celles de Kraepelin et Bleuler qui se démarquent.

En 1896, Émil Kraepelin, psychiatre allemand, publie un ouvrage dans lequel les maladies mentales sont répertoriées selon leur étiologie. Par l'observation scientifique des malades, ce psychiatre établit les critères de la dementia præcox (démence précoce) (Kraepelin & Chazaud, 2000). Selon ce psychiatre, la démence précoce est une pathologie chronique, qui se développe en raison d'une vulnérabilité interne de la personne découlant d'une prédisposition génétique (Beauchesne, 1994; Kraepelin & Chazaud, 2000). Il est également le premier auteur à fonder en un seul groupe, qu'il regroupe sous le terme « dementia præcox », certaines pathologies à

première vue distinctes: la démence paranoïde, la catatonie et 1 'hébétéphrénie 1 (Barlow & Durand, 2012; Garrabé, 1992). En 1911, Eugen Bleuler, psychiatre suisse, remet en doute l'appellation «dementia præcox » pour désigner cette pathologie. Il suggère plutôt le terme « schizophrénie» qui signifie littéralement «esprit divisé» afin de mieux refléter le morcellement de la personnalité de la personne atteinte de cette maladie. Il fut donc le premier à introduire ce terme diagnostique dans la nomenclature psychiatrique (Beauchesne, 1994; Bleuler, 1911; 2001; Garrabé, 1992). De plus, cet auteur a contribué significativement à la psychiatrie d'aujourd'hui en introduisant l'observation de l'expérience subjective du patient, de ses pensées et de sa vie affective, qui constitue les bases de l'approche psychosociale (Peralta & Cuesta, 2011). Enfin, il a catégorisé la schizophrénie en un ensemble de quatre symptômes spécifiques, soit l'affect plat, l'ambivalence, l'autisme et l'association d'idées incohérentes (Lalonde, 1999). En 1911, Eugen Bleuler, psychiatre suisse, remet en doute l'appellation «dementia præcox » pour désigner cette pathologie. Il suggère plutôt le terme « schizophrénie» qui signifie littéralement «esprit divisé» afin de mieux refléter le morcellement de la personnalité de la personne atteinte de cette maladie. Il fut donc le premier à introduire ce terme diagnostique dans la nomenclature psychiatrique (Beauchesne, 1994; Bleuler, 1911; 2001; Garrabé, 1992). De plus, cet auteur a contribué significativement à la psychiatrie d'aujourd'hui en introduisant l'observation de l'expérience subjective du patient, de ses pensées et de sa vie affective, qui constitue les bases de l'approche psychosociale (Peralta & Cuesta, 2011). Enfin, il a catégorisé la schizophrénie un ensemble de quatre symptômes spécifiques, soit l'affect plat, l'ambivalence, l'autisme et l'association d'idées incohérentes (Lalonde, 1999).

3. Épidémiologie descriptive

1- incidence

L'incidence est définie par le nombre de nouveaux cas apparus dans une population pendant une période de temps définie. L'incidence de la schizophrénie est de 15,2 pour 100 000 personnes [10]. L'incidence de la schizophrénie est plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes. Le sex-ratio est de 1,4. L'incidence de la schizophrénie est plus élevée en milieu urbain par rapport au milieu rural. Le risque de développer une schizophrénie est corrélé au degré d'urbanisation et au temps de vie en milieu urbain [11].

Elle est également plus élevée dans les populations de migrants.

Les études d'incidence se heurtent à deux obstacles : le faible nombre de nouveaux cas et la difficulté à les identifier. En effet, la question de l'accessibilité aux soins, ainsi que celle de la visibilité sociale de l'affection vont conditionner les inclusions. Les taux d'incidence annuelle de la schizophrénie tels qu'ils furent mesurés lors d'une étude multicentrique de l'OMS varient selon les sites entre 0,1 et 0,7/1000 avec une valeur médiane pour l'Europe de 0,2/1000 [12]. Cette étude, tenant compte des biais évoqués, conclut en faveur d'une incidence peu différente de la schizophrénie dans les différentes populations du monde. Elle confirme la notion selon laquelle la schizophrénie est une maladie universelle, retrouvée dans toutes les populations.

Or, si la schizophrénie était une maladie d'étiologie simple et univoque, on aurait pu s'attendre à retrouver des taux d'incidence différents en fonction des pays et des différents groupes ethnoculturels.

Parallèlement aux travaux portant sur les fluctuations géographiques du taux d'incidence de la schizophrénie, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'évolution dans le temps de ce même taux.

Au cours des dernières décennies plusieurs études ont mis en évidence une diminution des taux d'incidence de la maladie [13]. Cependant ces résultats doivent être interprétés avec prudence en tenant compte des changements importants qui ont eu lieu ces 40 dernières années en psychiatrie et au sein de nos sociétés.

L'estimation du taux d'incidence, longtemps fondée sur les premières admissions à l'hôpital, devrait être revue en considérant qu'aujourd'hui l'accès aux soins est préférentiellement extrahospitalier.

Les outils de diagnostic (classifications) ont considérablement évolué, ce qui influence directement les évaluations.

2-La prévalence

La prévalence est le nombre de cas pathologiques observés à un moment donné ou sur une période définie (parfois la vie entière) dans une population donnée. La prévalence de la schizophrénie a été estimée à 4,6 pour 1 000 dans la population générale. [14]

3-Évolution

L'évolution de la schizophrénie est caractérisée par différentes phases : la phase pré morbide comprenant des déficits moteurs, cognitifs et sociaux non spécifiques et discrets, la phase prodromale montrant des symptômes positifs atténués, enfin le premier épisode psychotique marquant l'entrée dans la maladie.

Les dix premières années de la pathologie sont émaillées de plusieurs épisodes psychotiques avec des phases de rémission intercurrentes. Puis vient une phase de plateau, durant laquelle les symptômes positifs sont diminués, laissant la place aux symptômes négatifs et au déficit cognitif.

Il faut noter que la délimitation entre les différentes phases est imprécise. La phase pré morbide est constituée par les facteurs de risque de développer la maladie, tandis que la phase prodromale comporte des signes précoces de la maladie. Plus de la moitié des individus présentant des symptômes psychotiques atténués évocateurs d'une phase prodromale ne développeront pas de schizophrénie. Les manifestations du premier épisode peuvent être insidieuses. Les modalités évolutives de la maladie peuvent être très différentes d'un patient à l'autre, les épisodes ne sont pas toujours clairement définis. [15]

4-Mortalité

Les troubles schizophréniques sont une cause importante de surmortalité comme en témoigne l'espérance de vie de ces patients qui est abaissée globalement d'environ 10 ans.

Les ratios standardisés de mortalité (RSM), c'est-à-dire les risques relatifs de mourir en fonction de l'âge et du sexe, ont diminué globalement au cours des dernières décennies mais demeurent très élevés. Chez les plus jeunes, des données françaises montrent des taux très élevés chez les femmes (RSM = 16), et un peu moins chez les hommes (RSM = 6) [16, 17].

Cette surmortalité est maximale durant la période qui suit l'hospitalisation, mais elle a également été trouvée élevée à l'occasion d'études portant sur un suivi de 40 ans [18].

Les causes de cette surmortalité sont tout d'abord représentées par le suicide. Les études de mortalité estiment qu'environ 10 à 20 % des schizophrènes meurent par suicide et 1/4 des décès par suicide serait attribuable à un trouble schizophrénique (soit environ 3000 décès par an en France).

Certains des facteurs de risque du passage à l'acte suicidaire sont communs à d'autres pathologies psychiatriques (sexe masculin, isolement social, chômage, dépression, antécédents de passage à l'acte suicidaire), d'autres semblent plus spécifiques (souffrir d'une pathologie chronique évoluant par accès, conscience d'une évolution allant vers la détérioration). Le suicide s'avère plus fréquent parmi les patients schizophrènes dont l'évolution est caractérisée par de nombreuses rechutes et/ou hospitalisations.

En dehors du suicide, les troubles schizophréniques sont une cause de mortalité prématurée principalement par le fait des Comorbidités addictives (alcool, tabac, autres drogues qui concernent respectivement 50, 80, et 30 % des patients) mais également par Comorbidités somatiques (nombre plus important d'affections cardiovasculaires, infectieuses, etc.) et iatrogènes (agranulocytose, trouble du rythme cardiaque, fausses routes, etc.).

4. Epidémiologie analytique

1- Facteurs psychosociaux

a-Age de début et sexe

Le début de la première phase psychotique survient en général à l'âge de jeune adulte. Häfner et An der Heiden décrivent dans leur étude Age begining and course [19] :

- ☐ 25,5 ans pour l'apparition du premier symptôme négatif ;
- ☐ 29 ans pour l'apparition du premier symptôme positif ;
- ☐ 30,1 ans pour le premier pic de symptômes positifs ;
- ☐ 30,3 ans pour la première admission en milieu hospitalier.

Cependant des formes de schizophrénie à début précoce ont été décrites, le début de la première phase psychotique se déclenchant avant l'âge de 20 ans. Des

formes très précoces sont également décrites, avec un début avant 13 ans. Les patients ayant ces formes précoces ou très précoces de schizophrénie ont souvent un fonctionnement pré morbide moins bon, des symptômes négatifs et de désorganisation plus marqués, un pronostic peu favorable. Classiquement, on retrouve un âge moyen d'entrée dans la pathologie plus tardif chez la femme que chez l'homme. Le pic moyen d'entrée dans la pathologie est cinq à sept ans plus tardif chez les femmes [20].

Toujours pour les femmes, on observe un fléchissement de l'incidence entre 20 et 29 ans, et un second pic entre 45 et 54 ans [21].

Cette émergence plus précoce de la maladie chez les hommes entraîne un profil d'évolution plus péjoratif ; on peut le lier à l'émergence de processus psychotique lors de moments importants de construction identitaires ou d'acquisitions sociales, scolaires ou professionnelles [21].

b. Statut social, conditions de vie et urbanité

Le rôle causal des facteurs sociaux favorisant la survenue d'une schizophrénie reste délicate à évaluer et sa contribution à l'émergence de la maladie reste, encore à l'heure actuelle, relativement peu étudiée avec précision. Le statut de célibataire semble corrélé au risque de schizophrénie [22], tout comme la résidence en milieu défavorisé [23]. La promiscuité semble jouer un rôle majeur dans l'incidence de la maladie, favorisant l'exposition à des agents infectieux et toxiques. Mais il reste délicat de distinguer causalités et conséquences de la maladie dans ces observations. L'hypothèse d'une synergie entre facteurs de risque environnementaux et facteurs de risque génétiques est étayée par l'étude de Van Os et al. [24] selon laquelle des sujets résidant en zone urbaine et présentant une histoire familiale de schizophrénie ont un risque important (20 fois plus qu'en population générale) de développer la maladie. De plus, si l'on compare une population de sujets immigrants à une population non migrante, le risque de développer une schizophrénie serait multiplié par 2,7 selon une récente méta-analyse [25], bien que des erreurs ou confusions diagnostiques puissent être attribuées aux différences culturelles et linguistiques. Il apparaît cependant récemment que les effets de l'urbanité ne soient pas médiés par les hypothèses virales, obstétricales et sociales de la maladie [26]. Les notions de discrimination et d'exclusion pourraient

jouer un rôle dans l'émergence de la pathologie schizophrénique mais restent des notions extrêmement délicates à étudier [27].

c- Statut marital

Les études portant sur les données recueillies lors des premières admissions à l'hôpital mettent en évidence une sous-représentation des patients célibataires par rapport aux patients mariés.

Aucune étude n'ayant montré un rôle protecteur du mariage sur le développement de la schizophrénie, on peut penser que c'est la maladie qui représente un obstacle au mariage et/ou qui augmenterait le risque de divorce.

2- facteurs biologiques précoces

a-Facteurs infectieux

Une étude récente a directement corrélié l'exposition prénatale au virus influenza au développement ultérieur d'une schizophrénie, grâce à l'examen d'une large cohorte de sujets nés entre 1959 et 1966 et suivis entre 30 et 38 ans [28].

Une recherche d'anticorps anti-influenza a été réalisée dans le Sérum maternel de 64 sujets présentant une pathologie du Spectre de la schizophrénie versus 125 sujets contrôles [29]. Le risque de schizophrénie est sept fois supérieur chez les sujets exposés au virus durant la gestation (premier trimestre). Les modèles animaux confortent cette observation ; en effet, l'administration intra nasale de virus influenza a des souris en cours de gestation entraîne des anomalies corticales (atrophie des cellules pyramidales et macrocéphalies par élargissement des structures cérébrales) et comportementales chez les souriceaux devenus adultes.

En résumé, de fortes présomptions associent l'exposition durant la grossesse au virus influenza et la survenue ultérieure d'une schizophrénie à l'âge adulte.

Des relations entre exposition gestationnelle à des agents parasitaires et future schizophrénie ont été montrées. Dans cette perspective, il a récemment été mis en évidence que les neurotrophines (NT-3 et BDNF), qui sont impliquées dans les processus de neuroplasticité, étaient en partie sécrétées par certaines sous-populations de cellules immunitaires. L'infection de ce type de cellules, sécrétant du BDNF ou du

NT-3, pourrait donc conduire à des interférences entre système immunitaire et système nerveux central. Dans cette optique, une étude récente [30] a permis la recherche par PCR de la présence de parasites intracellulaires (*Chlamidia psittaci*, *C. pneumonia* et *C. trachomatis*) dans une population de 18 sujets schizophrènes versus 115 témoins. En dépit du faible nombre de sujets schizophrènes inclus, ces auteurs ont mis en évidence une association fortement significative entre la présence de ces parasites intracellulaires et la schizophrénie (9/18 : 50 % ; témoins : 8/115 : 6,97 %).

b- Facteurs nutritionnels et toxiques

L'excès de naissances hivernales chez les sujets schizophrènes est sous-tendu par de multiples hypothèses. Une carence gestationnelle en vitamine D pourrait constituer un facteur de risque majeur en raison de son rôle dans l'expression de gènes et dans le développement du système nerveux central ; cette hypothèse a fait l'objet de nombreuses études. Un travail récent a permis de rechercher cette association grâce à des sérums maternels prélevés au troisième trimestre de la grossesse et conservés congelés durant plusieurs années [32].

Les auteurs ont constaté une diminution des taux de calcidiol corrélée au développement d'une schizophrénie uniquement chez les sujets noirs. La couleur de la peau pourrait moduler la linéarité entre hypovitaminose D et schizophrénie. Des modèles animaux étayent l'association entre un taux bas de vitamine D en période prénatale et la survenue d'anomalies de la maturation cérébrale [32] ou de modifications de l'expression génique [31]. La carence en vitamine D pourrait ainsi interagir avec certaines gènes et modifier le développement cérébral fœtal.

La grossesse est une période à risque durant laquelle l'exposition à des agents toxiques délétères pourrait augmenter la survenue de pathologies psychiatriques. Cependant et peut-être de manière paradoxale, la répercussion de l'exposition prénatale à des agents toxiques demeure peu étudiée.

Outre le nombre de biais évidents, l'association entre exposition gestationnelle au tabac et troubles des conduites a été relevée.

c- facteurs obstétricaux:

De multiples travaux attestent de l'association entre complications obstétricales et risque de développer une schizophrénie à l'âge adulte ; cependant ce risque demeure relativement faible et aucune complication spécifique n'a jamais été incriminée. [32]

Si un facteur génétique est impliqué dans la survenue de complications obstétricales et que ces complications entraînent un risque accru de schizophrénie, alors l'impact direct de ce facteur génétique sur la schizophrénie est réel mais faible et n'entraîne donc pas un risque familial de complications obstétricales chez les apparentés de sujets schizophrènes.

3 Facteurs de risque tardifs (l'âge adulte)

a- toxique

La prévalence de l'abus ou de la dépendance à une substance psychoactive (alcool ou toxique) sur la vie entière est estimée 47 % des patients schizophrènes. La distinction entre facteur causal du trouble psychique et conséquence psychiatrique d'une conduite toxicomaniaque est délicate à établir.

La consommation de tabac est un problème majeur chez les sujets schizophrènes qui pourraient présenter une appétence particulière pour la nicotine en vue d'automédiquer leurs dysfonctionnements cognitifs. De plus, la nicotine est un agent exciteur de la transmission dopaminergique méso limbique et préfrontale, impliquée dans les processus de renforcements souvent défaillants chez le sujet schizophrène [34].

b-Traumatisme crânien

L'impact du traumatisme crânien sur le développement ultérieur d'une schizophrénie est une illustration possible des intrications étroites gènes environnement dans la vulnérabilité à la maladie.

Chez des sujets ayant probablement une propension à développer la maladie, toute altération dans la maturation du cortex préfrontal est susceptible d'induire une schizophrénie.

4- Facteurs génétiques

Un certain nombre d'études d'épidémiologie génétique, notamment celles ayant comparé les taux de concordance de la maladie entre les jumeaux monozygotes et les

dizygotes, sont clairement en faveur de l'implication de facteurs de vulnérabilité génétique dans la schizophrénie. Ces études ont révélé une concordance de 50 % parmi les monozygotes et de 17 % chez les dizygotes [34].

Les études de concentration familiale ont fait apparaître qu'un apparenté au premier degré d'un patient schizophrène a un risque 5 à 10 fois plus élevé de développer une schizophrénie.

Le risque croît selon le nombre de sujets atteints dans une famille ; ainsi, un enfant dont les 2 parents sont atteints a une probabilité de développer la maladie égale à 46 % [33].

Les études de séparation/adoption sont également en faveur du rôle des facteurs de vulnérabilité génétique.

Il ne s'agit pas d'une transmission mendélienne simple déterminée par un gène délétère unique, mais d'une vulnérabilité plus complexe impliquant l'intervention de plusieurs gènes, qui, considérés isolément, ne peuvent suffire à expliquer la survenue du trouble « (1).

5. Etude clinique

Diagnostic positif

Le spectre de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques comprend la schizophrénie, les autres troubles psychotiques et la personnalité schizotypique. Ces troubles sont définis par des anomalies dans au moins un des cinq domaines suivants : idées délirantes, hallucinations, pensée désorganisée (discours), comportement moteur grossièrement désorganisé ou anormal (incluant la catatonie) et symptômes négatifs.

Idées délirantes

Les idées délirantes sont des croyances figées qui ne changent pas face à des évidences qui les contredisent. Leur contenu peut comprendre divers thèmes (p. ex. thème de persécution, thème de référence, thème somatique, thème religieux, thème mégalomane).

Les idées délirantes de persécution (c.-à-d. la croyance que l'on peut être agressé, harcelé, etc. par un individu, une organisation ou d'autres groupes) sont les

plus fréquentes .Les idées délirantes de référence (c.-à-d. la croyance que certains gestes, commentaires ou éléments de l'environnement, etc. sont destinés spécifiquement à la personne) sont aussi assez fréquentes. Les idées délirantes mégalomaniaques (c.-à-d. quand une personne croit à tort qu'elle a des capacités, une richesse ou une renommée exceptionnelles) ou les idées délirantes érotomaniaques (c.-à-d. quand une personne croit à tort qu'une autre personne l'aime) sont aussi rencontrées. Les idées délirantes à thème de nihilisme sont la conviction qu'une catastrophe majeure va survenir, et les idées délirantes à thème somatique sont centrées sur des préoccupations concernant la santé ou le fonctionnement des organes.

Les idées délirantes sont considérées comme bizarres si elles sont clairement invraisemblables et incompréhensibles pour des personnes d'une même culture et qu'elles ne proviennent pas d'expériences ordinaires de la vie. Un exemple d'idée délirante bizarre est la croyance qu'un étranger a enlevé les organes internes du sujet et les a remplacés par ceux de quelqu'un d'autre sans laisser de plaies ou de cicatrices. Un exemple d'idée délirante non bizarre est la conviction d'être sous surveillance policière en dépit d'une absence de preuves convaincantes. Les idées délirantes qui expriment une perte de contrôle sur l'esprit ou le corps sont généralement considérées comme bizarres ; elles incluent la croyance que les pensées du sujet ont été retirées par une force extérieure quelconque (vol de la pensée), que des pensées étrangères ont été placées dans son esprit (pensées imposées) ou que son corps ou ses actes sont agis ou manipulés par une force extérieure quelconque (syndrome d'influence). Il est parfois difficile de faire la distinction entre une idée délirante et une croyance fortement ancrée ; cette distinction dépend en partie du degré de conviction avec lequel la croyance est soutenue en dépit de preuves contraires claires et rationnelles à propos de sa véracité.

Hallucinations

Les hallucinations sont des expériences de type perceptif qui surviennent sans stimulus externe. Elles sont saisissantes et claires, avec la force et l'impact des perceptions normales, et elles ne sont pas sous le contrôle de la volonté. Elles peuvent concerner toutes les modalités sensorielles mais les hallucinations auditives sont les plus fréquentes dans la schizophrénie et les troubles apparentés. Les hallucinations auditives sont éprouvées généralement comme des voix familières ou étrangères, qui sont perçues comme distinctes des propres pensées du sujet. Les hallucinations doivent

survenir dans le contexte d'une conscience claire ; celles qui apparaissent pendant l'endormissement (hypnagogiques) ou au réveil (hypnopompiques) sont considérées comme faisant partie de la gamme des expériences normales. Des hallucinations peuvent faire partie d'une expérience religieuse normale dans certains contextes culturels.

Pensée désorganisée (discours)

La pensée désorganisée (trouble du cours de la pensée) est typiquement déduite du discours de l'individu. Ce dernier peut passer ainsi d'un sujet à l'autre (déraillement ou relâchement des associations). Les réponses peuvent être reliées de manière indirecte aux questions ou ne pas y être reliées du tout (pensée tangentielle). Plus rarement, le discours peut être si gravement désorganisé qu'il est pratiquement incompréhensible et ressemble à une aphasie réceptive par sa désorganisation linguistique (incohérence ou « salade de mots »). Du fait qu'il est courant et non spécifique de rencontrer un discours légèrement désorganisé, le symptôme doit être suffisamment important pour altérer de manière substantielle l'efficacité de la communication. La sévérité de cette altération peut être difficile à évaluer si la personne qui fait le diagnostic a un bagage linguistique différent de celui de la personne évaluée. Une pensée ou un discours moins sévèrement désorganisés peuvent se rencontrer au cours des périodes prodromiques et résiduelles de la schizophrénie.

Comportement moteur anormal ou grossièrement désorganisé (incluant la catatonie).

Le comportement moteur anormal ou grossièrement désorganisé peut se manifester de diverses manières, allant de la niaiserie puérile à une agitation imprévisible. Des problèmes peuvent être relevés dans toute forme de comportement dirigé vers un but, conduisant à des difficultés à réaliser les activités de la vie quotidienne.

Le comportement catatonique correspond à une réactivité à l'environnement très diminuée. Cela va de la résistance aux instructions (négativisme) au maintien d'une posture rigide, inappropriée ou bizarre et à l'absence totale de réponse verbale ou motrice (mutisme ou stupeur). Cela peut aussi inclure une activité motrice sans but et excessive sans cause évidente (agitation catatonique). D'autres caractéristiques sont

constituées par des mouvements stéréotypés, la fixité du regard, les grimacements, le mutisme et l'écholalie. Bien que la catatonie ait été historiquement associée à la schizophrénie, les symptômes catatoniques ne sont pas spécifiques et peuvent survenir dans d'autres troubles (p. ex. troubles dépressifs ou bipolaires avec catatonie) et dans diverses affections médicales (trouble catatonique dû à une autre affection médicale).

Symptômes négatifs

Les symptômes négatifs comptent pour une grande part dans la morbidité associée à la schizophrénie mais ils sont moins prééminents dans les autres troubles psychotiques.

Deux symptômes négatifs sont particulièrement prééminents dans la schizophrénie : la diminution de l'expression émotionnelle et l'aboulie.

La diminution de l'expression émotionnelle comprend la réduction de l'expression émotionnelle du visage, du contact visuel, de l'intonation du discours (prosodie) et des mouvements des mains, de la tête et du visage qui transmettent les accents émotionnels du discours. L'aboulie se manifeste par une diminution de la motivation pour des activités auto-initiées et dirigées vers un but. L'individu peut rester assis pendant de longues périodes de temps et montrer peu d'intérêt pour la participation aux activités professionnelles ou sociales.

Les autres symptômes négatifs comprennent l'alogie, l'anhédonie et l'asociabilité. L'alogie se manifeste par une diminution de la production du discours. L'anhédonie est une diminution des capacités à éprouver du plaisir à partir de stimuli positifs ou à se rappeler de plaisirs antérieurement éprouvés (Kring et Moran 2008). L'asociabilité fait référence au manque d'intérêt pour les interactions sociales et peut être associée à l'aboulie mais peut aussi être une manifestation d'une diminution des opportunités d'interactions sociales.

Idées délirantes

Les idées délirantes sont des croyances figées qui ne changent pas face à des évidences qui les contredisent. Leur contenu peut comprendre divers thèmes (p. ex. thème de persécution, thème de référence, thème somatique, thème religieux, thème mégalomaniaque).

Les idées délirantes de persécution (c.-à-d. la croyance que l'on peut être agressé, harcelé, etc. par un individu, une organisation ou d'autres groupes) sont les plus fréquentes.

Les idées délirantes de référence (c.-à-d. la croyance que certains gestes, commentaires ou éléments de l'environnement, etc. sont destinés spécifiquement à la personne) sont aussi assez fréquentes. Les idées délirantes mégalomaniaques (c.-à-d. quand une personne croit à tort qu'elle a des capacités, une richesse ou une renommée exceptionnelles) ou les idées délirantes érotomaniaques (c.-à-d. quand une personne croit à tort qu'une autre personne l'aime) sont aussi rencontrées. Les idées délirantes à thème de nihilisme sont la conviction qu'une catastrophe majeure va survenir, et les idées délirantes à thème somatique sont centrées sur des préoccupations concernant la santé ou le fonctionnement des organes.

Les idées délirantes sont considérées comme bizarres si elles sont clairement invraisemblables et incompréhensibles pour des personnes d'une même culture et qu'elles ne proviennent pas d'expériences ordinaires de la vie. Un exemple d'idée délirante bizarre est la croyance qu'un étranger a enlevé les organes internes du sujet et les a remplacés par ceux de quelqu'un d'autre sans laisser de plaies ou de cicatrices. Un exemple d'idée délirante non bizarre est la conviction d'être sous surveillance policière en dépit d'une absence de preuves convaincantes. Les idées délirantes qui expriment une perte de contrôle sur l'esprit ou le corps sont généralement considérées comme bizarres ; elles incluent la croyance que les pensées du sujet ont été retirées par une force extérieure quelconque (vol de la pensée), que des pensées étrangères ont été placées dans son esprit (pensées imposées) ou que son corps ou ses actes sont agis ou manipulés par une force extérieure quelconque (syndrome d'influence). Il est parfois difficile de faire la distinction entre une idée délirante et une croyance fortement ancrée ; cette distinction dépend en partie du degré de conviction avec lequel la croyance est soutenue en dépit de preuves contraires claires et rationnelles à propos de sa véracité.

Hallucinations

Les hallucinations sont des expériences de type perceptif qui surviennent sans stimulus externe. Elles sont saisissantes et claires, avec la force et l'impact des perceptions normales, et elles ne sont pas sous le contrôle de la volonté. Elles peuvent concerner toutes les modalités sensorielles mais les hallucinations auditives sont les

plus fréquentes dans la schizophrénie et les troubles apparentés. Les hallucinations auditives sont éprouvées généralement comme des voix familières ou étrangères, qui sont perçues comme distinctes des propres pensées du sujet. Les hallucinations doivent survenir dans le contexte d'une conscience claire ; celles qui apparaissent pendant l'endormissement (hypnagogiques) ou au réveil (hypnopompiques) sont considérées comme faisant partie de la gamme des expériences normales. Des hallucinations peuvent faire partie d'une expérience religieuse normale dans certains contextes culturels.

Pensée désorganisée (discours)

La pensée désorganisée (trouble du cours de la pensée) est typiquement déduite du discours de l'individu. Ce dernier peut passer ainsi d'un sujet à l'autre (déraillement ou relâchement des associations). Les réponses peuvent être reliées de manière indirecte aux questions ou ne pas y être reliées du tout (pensée tangentielle). Plus rarement, le discours peut être si gravement désorganisé qu'il est pratiquement incompréhensible et ressemble à une aphasie réceptive par sa désorganisation linguistique (incohérence ou « salade de mots »). Du fait qu'il est courant et non spécifique de rencontrer un discours légèrement désorganisé, le symptôme doit être suffisamment important pour altérer de manière substantielle l'efficacité de la communication. La sévérité de cette altération peut être difficile à évaluer si la personne qui fait le diagnostic a un bagage linguistique différent de celui de la personne évaluée. Une pensée ou un discours moins sévèrement désorganisés peuvent se rencontrer au cours des périodes prodromiques et résiduelles de la schizophrénie.

Comportement moteur anormal ou grossièrement désorganisé (incluant la catatonie)

Le comportement moteur anormal ou grossièrement désorganisé peut se manifester de diverses manières, allant de la niaiserie puérile à une agitation imprévisible. Des problèmes peuvent être relevés dans toute forme de comportement dirigé vers un but, conduisant à des difficultés à réaliser les activités de la vie quotidienne.

Le comportement catatonique correspond à une réactivité à l'environnement très diminuée. Cela va de la résistance aux instructions (négativisme) au maintien d'une

posture rigide, inappropriée ou bizarre et à l'absence totale de réponse verbale ou motrice (mutisme ou stupeur). Cela peut aussi inclure une activité motrice sans but et excessive sans cause évidente (agitation catatonique). D'autres caractéristiques sont constituées par des mouvements stéréotypés, la fixité du regard, les grimacements, le mutisme et l'écholalie. Bien que la catatonie ait été historiquement associée à la schizophrénie, les symptômes catatoniques ne sont pas spécifiques et peuvent survenir dans d'autres troubles (p. ex. troubles dépressifs ou bipolaires avec catatonie) et dans diverses affections médicales (trouble catatonique dû à une autre affection médicale).

Symptômes négatifs

Les symptômes négatifs comptent pour une grande part dans la morbidité associée à la schizophrénie mais ils sont moins prééminents dans les autres troubles psychotiques.

Deux symptômes négatifs sont particulièrement prééminents dans la schizophrénie :

la diminution de l'expression émotionnelle et l'aboulie. La diminution de l'expression émotionnelle comprend la réduction de l'expression émotionnelle du visage, du contact

visuel, de l'intonation du discours (prosodie) et des mouvements des mains, de la tête et du visage qui transmettent les accents émotionnels du discours. L'aboulie se manifeste par une diminution de la motivation pour des activités auto-initiées et dirigées vers un but. L'individu peut rester assis pendant de longues périodes de temps et montrer peu d'intérêt pour la participation aux activités professionnelles ou sociales. Les autres symptômes négatifs comprennent l'alogie, l'anhédonie et l'asociabilité. L'alogie se manifeste par une diminution de la production du discours. L'anhédonie est une diminution des capacités à éprouver du plaisir à partir de stimuli positifs ou à se rappeler de plaisirs antérieurement éprouvés (Kring et Moran 2008). L'asociabilité fait référence au manque d'intérêt pour les interactions sociales et peut être associée à l'aboulie mais peut aussi être une manifestation d'une diminution des opportunités d'interactions sociales.

6. Caractéristiques diagnostiques

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

Au moins deux symptômes du critère A doivent être présents dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois ou plus. Au moins un de ces symptômes doit être la présence claire d'idées délirantes (critère A1), d'hallucinations (critère A2) ou d'une désorganisation du discours (critère A3). Peuvent aussi être présents un comportement grossièrement désorganisé (critère A4) et des symptômes négatifs (critère A5). Dans les situations où les symptômes de la phase active régressent en réponse à un traitement durant le mois qui suit, le critère A est toujours rempli si le clinicien estime que les symptômes auraient persisté en l'absence de traitement.

La schizophrénie comprend des déficits dans un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement (critère B). Si le trouble commence pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau attendu de fonctionnement n'est pas atteint. Comparer la personne à un membre de la fratrie peut être utile. Les altérations persistent pendant une période substantielle de temps au cours de l'évolution du trouble, et ne paraissent pas être la conséquence directe d'une caractéristique clinique particulière. L'aboulie (c.-à-d. la tendance réduite à poursuivre un comportement dirigé vers un but ; critère A5) est liée au dysfonctionnement social décrit dans le critère B. Il existe aussi des preuves solides d'une relation étroite entre le déficit cognitif (cf. « Caractéristiques associées en faveur du diagnostic » pour ce trouble) et le déficit fonctionnel chez les personnes souffrant de schizophrénie.

Certains signes du trouble doivent persister pendant une période continue d'au moins 6 mois (critère C). Des symptômes prodromiques précèdent souvent la phase active, et des symptômes résiduels peuvent la suivre, caractérisés par des formes légères ou subsyndromiques d'hallucinations ou d'idées délirantes. Les personnes peuvent

exprimer une variété de croyances étranges ou inhabituelles qui n'atteignent pas des proportions délirantes (p. ex. des idées de référence ou des pensées magiques) ; elles peuvent avoir des expériences perceptuelles inhabituelles (p. ex. sentir la présence d'une personne qu'elles ne voient pas) ; leur discours peut être globalement incompréhensible et vague ; et leur comportement peut être inhabituel sans être grossièrement désorganisé (p. ex. marmonnements en public). Les symptômes négatifs sont habituels dans les phases prodromiques et résiduelles, et peuvent être sévères. Les personnes qui ont été actives socialement peuvent se replier par rapport à leurs activités antérieures.

De tels comportements sont souvent les premiers signes du trouble ?

Des symptômes affectifs et de véritables épisodes de trouble de l'humeur sont courants dans la schizophrénie, et peuvent être présents en même temps que les symptômes de la phase aiguë. Cependant, pour se différencier d'un épisode de trouble de l'humeur avec manifestations psychotiques, un diagnostic de schizophrénie exige la présence d'idées délirantes et d'hallucinations en l'absence d'un épisode de trouble de l'humeur. De plus, les épisodes de trouble de l'humeur, dans leur ensemble, ne doivent être présents que dans une faible proportion de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie.

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

7. Caractéristiques associées en faveur du diagnostic

Les personnes souffrant de schizophrénie peuvent présenter des affects inappropriés (p. ex. des rires immotivés), une humeur dysphorique qui peut prendre la forme d'une dépression, d'un état anxieux ou de colères, un trouble des rythmes du sommeil (p. ex. sommeil diurne et activité nocturne) et un manque d'intérêt pour la nourriture, ou un refus de manger. Dépersonnalisation, déréalisation et préoccupations somatiques peuvent aussi survenir, prenant parfois des proportions délirantes. Anxiété

et phobies sont courantes (Tandon et al. 2009). Les déficits cognitifs sont habituels dans la schizophrénie et fortement liés aux troubles fonctionnels et professionnels.

Ces déficits peuvent inclure une baisse de la mémoire déclarative, de la mémoire de travail, de la fonction de langage et d'autres fonctions exécutives, de même qu'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information (Mesholam-Gately et al. 2009). Sont aussi retrouvées des anomalies du traitement des informations sensorielles et des capacités inhibitrices de même que des diminutions de l'attention. Certaines personnes souffrant de schizophrénie ont des déficits des cognitions sociales, parmi lesquelles des déficits dans la capacité à comprendre les intentions des autres (théorie de l'esprit) (Bora et al. 2009) et à prêter attention à des événements ou à des stimuli non pertinents pour les interpréter et leur donner un sens, ce qui peut conduire à la production d'explications délirantes.

Ces déficits persistent fréquemment pendant les périodes de rémission symptomatique.

Certaines personnes souffrant de psychose peuvent manquer d'insight ou de conscience de leur maladie (c.-à-d. une anosognosie). Ce manque d'insight signifie une méconnaissance des symptômes de la schizophrénie et peut être présent pendant toute la durée de la maladie. La méconnaissance de la maladie est typiquement un symptôme de la schizophrénie elle-même, plutôt qu'une stratégie de défense. Elle est comparable à l'absence de conscience des déficits neurologiques après une lésion cérébrale, appelée anosognosie.

Ce symptôme est le facteur prédictif le plus courant d'une non-adhésion au traitement et il prédit aussi une fréquence plus importante de rechutes, un nombre plus important de traitements sans consentement, un fonctionnement psychosocial plus altéré, des agressions et une évolution plus défavorable de la maladie (Shad et al. 2006).

Hostilité et agression peuvent être présentes dans la schizophrénie, même si les agressions volontaires ou fortuites sont rares. Les agressions sont plus fréquentes chez les hommes jeunes et chez les personnes qui ont des antécédents de violence, de non-adhésion au traitement, d'abus de substances et d'impulsivité (Elbogen et Johnson 2009). Il faut souligner que l'immense majorité des personnes souffrant de

schizophrénie ne sont pas agressives et qu'elles sont plus souvent des victimes de violences comparativement à la population générale (Teplin et al. 2005).

Il n'existe pas actuellement de test diagnostique pour la maladie, qu'il soit radiologique, psychométrique ou de laboratoire. Des différences entre personnes souffrant de schizophrénie et sujets sains existent, à l'évidence, dans de multiples régions cérébrales selon les études de neuro-imagerie, de neuropathologie et de neurophysiologie (Minzenberg et al. 2009).

Des différences sont aussi évidentes dans l'architecture cellulaire, la connectivité de la substance blanche et le volume de la matière grise dans de nombreuses régions telles que les cortex préfrontal et temporal (Bora et al. 2011). Une diminution du volume global du cerveau a été observée (Steen et al. 2006), de même qu'une réduction de volume plus rapide avec l'âge (Olabi et al. 2011). Les réductions de volume du cerveau avec l'âge sont plus prononcées chez les personnes souffrant de schizophrénie que chez les sujets sains (Olabi et al. 2011).

Enfin, les personnes souffrant de schizophrénie semblent différer de celles qui n'en souffrent pas quant à la poursuite visuelle (O'Driscoll et Callahan 2008) et à d'autres indices électrophysiologiques (Jeon et Polich 2003).

Les signes neurologiques mineurs courants chez les personnes souffrant de schizophrénie sont des anomalies de la coordination motrice, de l'intégration sensorielle et du séquençage moteur des mouvements complexes, la confusion droite-gauche et la désinhibition des mouvements associés. De plus, des anomalies physiques mineures de la face et des membres peuvent être présentes (Weinberg et al. 2007).

Développement et évolution

Les caractéristiques psychotiques de la schizophrénie apparaissent typiquement entre la fin de l'adolescence et le milieu de la 3^e décennie ; un début avant l'adolescence est rare. Le pic d'âge de début pour le premier épisode psychotique se situe entre le début et le milieu de la 3^e décennie pour les hommes et la fin de la 3^e décennie pour les femmes (McGrath et al. 2008).

Le début peut être brutal ou insidieux mais, chez la majorité des personnes, un ensemble de signes et symptômes cliniquement significatifs apparaît de façon lente et

progressive. La moitié de ces sujets se plaint de symptômes dépressifs. Un âge de début plus jeune est classiquement considéré comme prédisant un moins bon pronostic.

Cependant, l'effet de l'âge de début est probablement lié au sexe, les hommes ayant un ajustement prémorbide de moins bonne qualité, un niveau scolaire plus bas, des symptômes négatifs et un déficit cognitif plus marqués et, d'une façon générale, une évolution plus défavorable (Álvarez-Jiménez et al. 2012).

Les déficits cognitifs sont habituels, et les altérations cognitives sont présentes durant le développement de la maladie ; elles précèdent l'émergence de la psychose et prennent la forme de déficits cognitifs stables à l'âge adulte (Tarbox et Pogue-Geile 2008). Les déficits peuvent persister quand les autres symptômes sont en rémission, et ils contribuent au handicap de la maladie.

Les facteurs prédictifs du déroulement de la maladie et de son évolution sont largement méconnus ; le cours de la maladie et l'évolution ne peuvent donc pas être prédits de façon fiable. Le cours de la maladie apparaît favorable chez environ 20 % des personnes souffrant de schizophrénie, et un faible nombre de ces personnes peut récupérer complètement.

Cependant, la majorité des personnes souffrant de schizophrénie a toujours besoin de soutien dans la vie quotidienne, que ce soit de façon formelle ou informelle, et beaucoup restent chroniquement malades, avec des exacerbations et des rémissions des symptômes actifs, alors que d'autres ont une évolution de la maladie marquée par une détérioration progressive. Les symptômes psychotiques tendent à diminuer au cours de la vie du malade, peut-être du fait d'une diminution physiologique normale avec l'âge de l'activité dopaminergique.

Les symptômes négatifs sont plus étroitement liés au pronostic que les symptômes positifs et tendent à être les plus persistants (Tamminga et al. 1998). De plus, les déficits cognitifs associés à la maladie peuvent ne pas s'améliorer au cours du temps. Les caractéristiques essentielles de la schizophrénie sont les mêmes à l'adolescence, mais le diagnostic est alors plus difficile.

Chez les enfants, les idées délirantes et les hallucinations peuvent être moins élaborées que chez les adultes et les hallucinations visuelles sont plus communes, devant être différenciées de jeux imaginatifs normaux. Une désorganisation du discours

est présente dans plusieurs troubles qui débutent dans l'enfance (p. ex. troubles du spectre de l'autisme), de même que les comportements désorganisés (p. ex. trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité).

Ces symptômes ne doivent pas être attribués à une schizophrénie sans une prise en considération attentive d'autres troubles de l'enfance plus communs. Les cas débutant dans l'enfance tendent à ressembler à ceux qui ont une évolution défavorable chez l'adulte, avec un début progressif et des symptômes négatifs prédominants. Les enfants qui recevront plus tard un diagnostic de schizophrénie ont plus souvent été sujets à des perturbations et à une psychopathologie de type comportemental/émotionnel non spécifiques, à des altérations intellectuelles et du langage et à de légers retards moteurs. Dans les cas à début tardif (c.-à-d. débutant après 40 ans), les femmes sont surreprésentées et elles peuvent être mariées (Howard et al. 2000).

Souvent, le cours évolutif est marqué par une prédominance de symptômes psychotiques avec une préservation des affects et du fonctionnement social. Dans ces cas à début tardif, les critères diagnostiques de schizophrénie peuvent être remplis mais on ne sait toujours pas bien s'il s'agit de la même maladie que lorsque la schizophrénie est diagnostiquée avant la moitié de la vie (c.-à-d. avant l'âge de 55 ans).

Facteurs de risque et pronostiques Environnementaux.

L'incidence de la schizophrénie a été reliée à la saison de naissance, par exemple la fin de l'hiver et le début du printemps dans certaines régions, et l'été pour la forme déficitaire de la maladie (Brown 2011).

L'incidence de la schizophrénie et des troubles apparentés est plus importante chez les enfants qui grandissent dans un environnement urbain (March et al. 2008) et dans certains groupes ethniques minoritaires (Bourque et al. 2011). Génétiques et physiologiques. Les facteurs génétiques contribuent fortement à déterminer le risque de schizophrénie (Sullivan et al. 2003), même si la plupart des personnes ayant un diagnostic de schizophrénie n'ont pas d'antécédent familial de psychose (Mortensen et al. 2010).

La disposition est conférée par un spectre d'allèles à risque, communs et rares, chaque allèle à risque ne contribuant qu'à une petite fraction de la variance de

l'ensemble de la population (Owen et al. 2010). Les allèles à risque Spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques identifiés à ce jour sont aussi associés à d'autres troubles mentaux, dont les troubles bipolaires, la dépression et les troubles du spectre de l'autisme (Owen et al. 2010).

Un risque plus élevé de schizophrénie pour le fœtus en développement est associé aux complications de la grossesse et à des complications néonatales comme une hypoxie, ainsi qu'à un âge paternel avancé (Miller et al. 2011). De plus, d'autres événements pathogènes pré et périnataux comme le stress, les infections, la malnutrition, le diabète maternel ou d'autres affections médicales ont été reliées à la schizophrénie (Brown 2011).

Cependant, la vaste majorité des enfants exposés à ces facteurs de risque ne développe pas de schizophrénie.

Questions diagnostiques liées à la culture

Des facteurs culturels et socioéconomiques doivent être pris en compte, en particulier quand le sujet et le clinicien ne partagent pas les mêmes origines culturelles et socioéconomiques. Des idées peuvent paraître délirantes dans une culture donnée (p. ex. sorcellerie), alors qu'elles sont communément admises dans une autre. Dans certaines cultures, les hallucinations auditives et visuelles à contenu religieux (p. ex. entendre la voix de Dieu) sont des éléments normaux de l'expérience religieuse.

De plus, l'évaluation de la désorganisation du discours peut être rendue difficile par des particularités de style linguistique propres aux cultures. L'évaluation des affects exige une sensibilité aux différents styles d'expression émotionnelle, contact visuel et langage du corps, qui varient selon les cultures.

Si une évaluation est faite dans une langue qui n'est pas la langue maternelle du sujet, il faut être attentif à ce qu'une alogie ne soit pas un effet de la barrière linguistique. Dans certaines cultures, une détresse peut prendre la forme d'hallucinations ou de pseudo-hallucinations, et des idées surinvesties prendre cliniquement une forme qui ressemble à une psychose, alors qu'elles sont dans la norme pour le sous-groupe culturel du patient.

Questions diagnostiques liées au genre

Un certain nombre de caractéristiques différencient l'expression clinique de la schizophrénie chez l'homme et la femme.

L'incidence de la schizophrénie est un peu plus basse chez la femme que chez l'homme, en particulier pour les cas traités.

L'âge de début est plus tardif chez les femmes, avec un second pic en milieu de vie (Abel et al. 2010). Chez les femmes, les symptômes tendent à être plus chargés affectivement et il y a plus de symptômes psychotiques, de même que les symptômes psychotiques tendent plutôt à s'aggraver avec l'âge (Abel et al. 2010). Les autres différences sont une moindre fréquence des symptômes négatifs et de la désorganisation. Enfin, le fonctionnement social tend à rester mieux préservé chez les femmes. Il y a cependant de fréquentes exceptions à ces particularités cliniques.

Risque suicidaire

Environ 5 à 6 % des personnes souffrant de schizophrénie meurent par suicide, environ 20 % tentent de se suicider en une ou plusieurs occasions, et un plus grand nombre encore a des idées suicidaires très significatives (Hawton et al. 2005).

Le comportement suicidaire survient parfois en réponse à des ordres hallucinatoires de se faire du mal ou de faire du mal aux autres. Le risque suicidaire reste élevé durant toute la vie du sujet, pour les hommes et les femmes, même s'il est particulièrement élevé chez les hommes jeunes, surtout s'ils consomment des drogues. Les autres facteurs de risque sont le fait d'avoir des symptômes dépressifs ou des sentiments de désespoir et d'être sans emploi, et le risque est aussi plus élevé dans la période qui suit un épisode psychotique ou qui suit la sortie de l'hôpital (Hawton et al. 2005).

Retentissement fonctionnel de la schizophrénie

La schizophrénie est associée à des dysfonctionnements significatifs sur les plans social et professionnel.

Les progrès scolaires et le maintien d'un emploi sont souvent compromis par l'aboulie et les autres manifestations du trouble, même quand les capacités cognitives sont suffisantes pour réussir les tâches à accomplir.

La plupart des sujets ont un emploi qui se situe à un niveau plus bas que celui de leurs parents, et surtout, en particulier les hommes, ne se marient pas et ont des contacts sociaux limités en dehors de leur famille.

8. Diagnostic différentiel

Trouble dépressif caractérisé ou trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques ou catatonie. La distinction entre la schizophrénie et le trouble dépressif caractérisé ou le trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques ou catatonie dépend de la relation temporelle entre le trouble de l'humeur et la psychose, et de la gravité des symptômes maniaques ou dépressifs. Si les idées délirantes ou les hallucinations surviennent exclusivement pendant les épisodes dépressifs caractérisés ou maniaques, le diagnostic sera celui d'un épisode dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques.

Trouble schizo affectif. Un diagnostic de trouble schizo affectif requiert qu'un épisode dépressif caractérisé ou maniaque survienne en même temps que les symptômes de la phase active, et que des symptômes affectifs soient présents pendant l'essentiel ou la totalité du temps des périodes actives. Trouble schizophréniforme et épisode psychotique bref. Ces troubles ont une durée plus courte que la schizophrénie telle que spécifiée dans le critère C, qui requiert que les symptômes durent au moins 6 mois.

Dans le trouble schizophréniforme, les troubles sont présents pendant moins de 6 mois et dans l'épisode psychotique bref, les symptômes sont présents au moins un jour, mais moins d'un mois.

Trouble délirant. Le trouble délirant peut être distingué de la schizophrénie par l'absence d'autres symptômes caractéristiques de la schizophrénie (p. ex. idées délirantes, importantes hallucinations auditives ou visuelles, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique, symptômes négatifs).

Personnalité schizotypique. La personnalité schizotypique peut être distinguée de la schizophrénie par la présence de symptômes subliminaux qui sont associés aux caractéristiques persistantes du trouble de la personnalité.

Trouble obsessionnel-compulsif et obsession d'une dysmorphie corporelle. Les personnes qui souffrent d'un trouble obsessionnel-compulsif et d'une obsession d'une dysmorphie corporelle peuvent avoir un insight faible ou absent, et leurs préoccupations prendre des proportions délirantes. Mais ces troubles se distinguent de la schizophrénie par l'importance des obsessions, des compulsions et des préoccupations avec l'apparition de comportements répétitifs centrés sur le corps, sur la thésaurisation pathologique ou sur les odeurs corporelles.

Trouble stress post-traumatique. Au cours du stress post-traumatique peuvent survenir des flashback qui ont un caractère hallucinatoire, et une hypervigilance qui peut atteindre des proportions persécutoires. Mais pour faire le diagnostic il est nécessaire de retrouver un événement traumatique et des éléments symptomatiques caractéristiques ayant trait à la reviviscence de l'événement, ou à une réaction à cet événement.

Trouble du spectre de l'autisme ou troubles de la communication. Ces troubles peuvent aussi avoir des symptômes qui ressemblent à ceux d'un épisode psychotique mais ils s'en distinguent par leurs déficits respectifs dans les interactions sociales. Spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques (accompagnées de comportements répétitifs et restreints) et par d'autres déficits cognitifs et de la communication. Une personne avec un trouble du spectre de l'autisme ou un trouble de la communication doit avoir des symptômes qui répondent complètement aux critères de la schizophrénie, avec des hallucinations et des idées délirantes importantes pendant au moins 1 mois, pour pouvoir être diagnostiquée comme ayant une comorbidité schizophrénique.

Autres troubles mentaux associés à un épisode psychotique. Le diagnostic de schizophrénie ne peut être posé que lorsqu'un épisode psychotique est durable et non imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale. Les personnes qui présentent un état confusionnel ou un trouble neurocognitif majeur ou mineur peuvent avoir des symptômes psychotiques mais ces derniers ont une relation temporelle avec le début des changements cognitifs en rapport avec ces symptômes. Les personnes avec un trouble psychotique induit par une substance/un médicament peuvent avoir des symptômes répondant au critère A de schizophrénie mais un trouble psychotique induit par une substance/un médicament peut habituellement être distingué

d'une schizophrénie par la relation chronologique entre la prise de la substance et le début de la psychose, et par sa rémission en l'absence de prise.

Comorbidité

La fréquence des comorbidités avec des troubles liés aux substances est élevée dans la schizophrénie. Plus de la moitié des personnes souffrant de schizophrénie ont un trouble lié à l'utilisation de tabac et fument régulièrement des cigarettes (de Leon et Diaz 2005). La comorbidité avec des troubles anxieux est de plus en plus reconnue dans la schizophrénie. La fréquence des troubles obsessionnels-compulsifs et du trouble panique est élevée chez les personnes souffrant de schizophrénie comparativement à la population générale.

Des troubles de la personnalité de type schizotypique et paranoïaque peuvent parfois précéder le début de la schizophrénie. L'espérance de vie est réduite chez les personnes souffrant de schizophrénie du fait des pathologies médicales associées. Gain de poids, diabète, syndrome métabolique et maladies cardiovasculaires et pulmonaires sont plus fréquents dans la schizophrénie que dans la population générale (Hennekens 2007). Une faible implication dans des mesures de maintien de la santé (p. ex. dépistage pour le cancer, exercice) augmente le risque de maladie chronique mais d'autres facteurs, comme les médicaments, le style de vie, la consommation de tabac et l'hygiène alimentaire peuvent aussi jouer un rôle. Une vulnérabilité partagée pour la psychose et les pathologies médicales peut expliquer certaines comorbidités médicales de la schizophrénie » (2).

Le traitement de la schizophrénie repose sur la combinaison d'une pharmacothérapie antipsychotique et d'interventions psychosociales. Il est souvent maintenu pendant 2 à 5 ans après un premier épisode. De nombreuses ressources médicales détaillent ces approches, notamment le guide de la [Haute Autorité de Santé \(HAS\)](#) et le document sur les [Thérapeutiques médicamenteuses en psychiatrie de l'Unafam](#). [1, 2, 3, 4]

9. 1. Traitement Médicamenteux

Les antipsychotiques (ou neuroleptiques) constituent la pierre angulaire du traitement pour réduire les symptômes aigus et prévenir les rechutes.

Médicaments de première intention : Les antipsychotiques dits de seconde génération (atypiques) sont généralement privilégiés antipsychotique De Seconde Génération:

- Amisulpride(a faible dose)
- Risperidone
- Olanzapine
- Aripiprazole
- QuéTapine (a faible dose, efficacité identique aux antipsychotiques de Première Génération)
- Pipothiazine «Désinhibiteurs»

Cas de résistance : En cas de schizophrénie résistante (absence d'amélioration après l'essai d'au moins deux molécules différentes), la clozapine (a faible dose pour éviter une sédation qui aggraverait le déficit.) est souvent prescrite, car elle est considérée comme le traitement le plus efficace.

ANTIDEPRESSEURS: effet«énergiseur»:

ISRS: FluoxéTne-- Mirtazapine

Tricyclique: Clomipramine

IMAO: Iproniazide --AgomélaTne

PSYCHOSTIMULANTS :

-- Bupropion

-- Modafinil

-- Méthylphénidate

AGONISTES NMDA :

--Glycine

-- D-Serine

--D-Cycloserine

Carpipramine: À faible dose

Naltrexone

Formes d'administration : Ils peuvent être administrés par voie orale quotidienne ou via des injections à action prolongée (retard) pour faciliter l'observance.

Électroconvulsivothérapie (ECT) Thérapeutique psychostimulante

Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive (rTMS) Efficacité établie sur les différents symptômes négatifs.

2. Prise en charge psychosociale et réhabilitation

Le traitement n'est pas uniquement chimique et nécessite un suivi global pour favoriser la réinsertion et la qualité de vie du patient.

Psychoéducation : Informer le patient et son entourage sur la maladie et les traitements.

Psychothérapie : (Ergothérapie, remédiation cognitive, psychoéducation on et habilités sociales) ; les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) sont recommandées pour aider à gérer les symptômes persistants.

Réhabilitation cognitive et sociale : Elle aide à restaurer les fonctions cognitives altérées et favorise l'autonomie au quotidien (3)

B. LE CANNABIS



1. Introduction

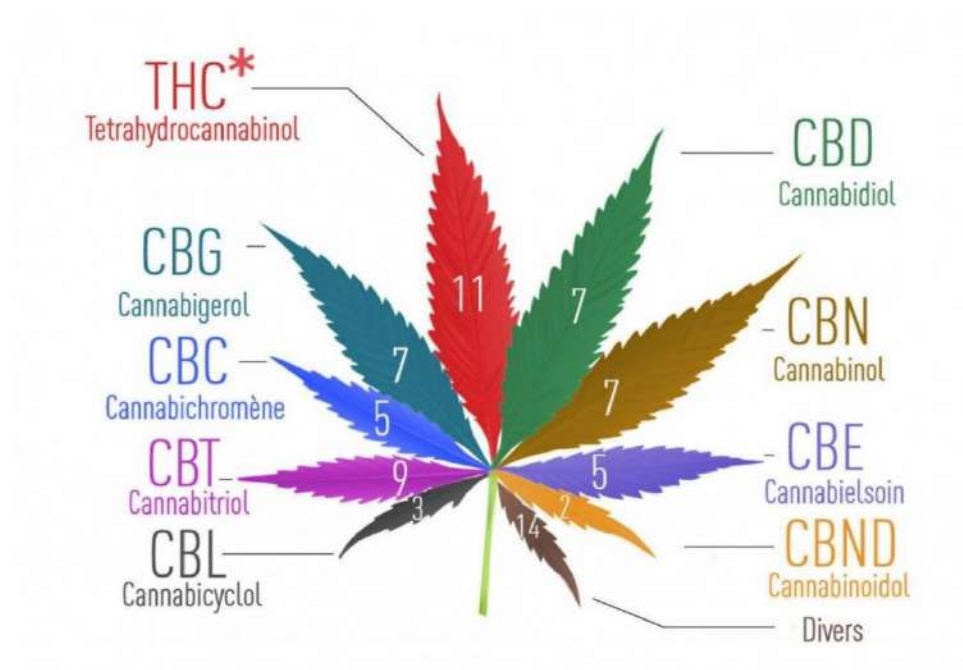
Le cannabis ou chanvre, est l'une des plantes les plus anciennement connues et cultivées par l'homme, tant pour son intérêt agricole que pour les propriétés médicinales et psychoactives de certaines de sa variété dite "indienne". Ce cannabis n'est autre que le "quanneb" des hébreux; c'est aussi le "quannab" des celtes (Godot 1992). Son utilité l'a fait conserver par tous les peuples au travers des migrations à partir des régions centrales d'Asie, d'où son joli surnom évocateur de "suiveur d'hommes". On le trouve aujourd'hui répandu dans presque toutes les régions du globe, sauf dans les régions constamment froides ou dans les forêts primaires humides.

2. Définition

Le cannabis est une plante herbacée, dioïque (les pieds mâles et femelles sont distincts; cependant, il est possible en jouant sur la photopériode de féminiser les pieds mâles), de la famille des cannabinaées (comprenant également le houblon), de l'ordre des urticales. Il a été décrit en 1758 par le naturaliste suédois Karl von Linné sous la désignation binominale de "*Cannabis sativa*" (signifiant "chanvre cultivé"). Le chanvre textile est cultivé pour ses fibres (tissus, cordages) et ses graines oléagineuses ou chènevis.

Il existe diverses espèces de cannabis: *ruderalis*, *sinensis* et, surtout, *indica*. On a reconnu ultérieurement que l'espèce *indica* n'était en fait qu'une variété de l'espèce *sativa*, individualisée dans des régions chaudes et sèches et sélectionnée ensuite par l'homme. La plante est plus petite, trapue, et ne produit quasiment plus de fibres d'intérêt textile. En revanche, elle se protège de la dessication par la production d'une résine, abondante au niveau des grappes de fleurs femelles. Son aspect est tout à fait caractéristique, la plante pouvant atteindre couramment deux à trois mètres, voire cinq à six lorsque les conditions de culture sont idéales. Son aspect général (port, couleur des feuilles, etc.) est lié à la nature des engrais éventuellement fournis, à la luminosité, à l'altitude. Le traitement des graines par la colchicine donne un chanvre mutant, polyploïde, très prolifique.

3. Composition chimique du cannabis



chemical-formule <https://fr.vecteezy.com/art-vectorel/4734191-thc-tetrahydrocannabinol-molecular-structural->

Le cannabis est une plante complexe qui contient plus de [500](#) composés chimiques, parmi lesquels plus de [120](#) appartiennent à la famille des cannabinoïdes. Ces substances sont principalement produites dans les trichomes glandulaires présents sur les fleurs femelles de la plante. Les principaux constituants du cannabis comprennent les cannabinoïdes, les terpènes, les flavonoïdes, ainsi que divers composés tels que les acides gras, les protéines, les glucides, les vitamines et les minéraux.

Les cannabinoïdes

Les cannabinoïdes sont les principaux composés biologiquement actifs du cannabis. Ils interagissent avec le système endocannabinoïde humain, notamment par l'intermédiaire des récepteurs CB1 et CB2. Le principal cannabinoïde psychoactif est le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC). Il est responsable des effets euphorisants, des modifications de la perception, des troubles de la mémoire et de l'attention, ainsi que des effets psychotropes du cannabis. Le THC agit principalement sur les récepteurs CB1 situés dans le système nerveux central. Une

consommation importante ou répétée de cannabis riche en THC est associée à un risque accru de développer des troubles psychiatriques, notamment chez les sujets prédisposés.

Le cannabidiol (CBD) est le deuxième cannabinoïde le plus abondant. Contrairement au THC, il ne possède pas d'effet psychoactif. Le CBD présente des propriétés anxiolytiques, anti-inflammatoires, anticonvulsivantes et neuroprotectrices. Plusieurs études suggèrent qu'il pourrait atténuer certains effets indésirables du THC, notamment les symptômes anxieux et psychotiques.

Parmi les autres cannabinoïdes figurent le cannabinol (CBN), issu de la dégradation du THC et doté de faibles propriétés psychoactives, le cannabigérol (CBG), précurseur de plusieurs cannabinoïdes, le cannabichromène (CBC), ainsi que le tétrahydrocannabivarine (THCV), dont les effets varient selon la dose administrée.

Les terpènes

Les terpènes sont des composés aromatiques responsables de l'odeur et de la saveur caractéristiques du cannabis. Plus de [150](#) terpènes ont été identifiés dans cette plante. Les principaux sont le myrcène, le limonène, le pinène, le linalol, le caryophyllène et l'humulène.

Au-delà de leur rôle aromatique, les terpènes possèdent des propriétés pharmacologiques, notamment anti-inflammatoires, analgésiques, anxiolytiques et antimicrobiennes. Ils pourraient également moduler les effets des cannabinoïdes grâce à un phénomène appelé « effet d'entourage ».

Les flavonoïdes

Les flavonoïdes représentent environ 10 % des composés phénoliques du cannabis. Ils participent à la coloration de la plante et possèdent des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et neuroprotectrices. Certains flavonoïdes sont spécifiques au cannabis, comme les cannflavines A, B et C.

Autres constituants

Le cannabis contient également des acides gras essentiels, des protéines, des glucides, des fibres, des pigments, des stérols, des vitamines (A, C, E et certaines vitamines du groupe B) ainsi que des minéraux tels que le potassium, le magnésium, le calcium et le phosphore. Bien que ces composés contribuent à la composition globale de la plante, ils ne sont pas responsables de ses effets psychoactifs.

4. CINETIQUE DES CANNABINOIDES

La pharmacocinétique des cannabinoïdes décrit le devenir de ces composés dans l'organisme selon les étapes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination (ADME). Les principaux cannabinoïdes étudiés sont le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC), responsable des effets psychoactifs du cannabis, et le cannabidiol (CBD), dépourvu d'effet psychotrope. La pharmacocinétique varie selon la voie d'administration (inhalation, voie orale, voie sublinguale ou application cutanée), la dose administrée, la composition du produit et les caractéristiques physiologiques du sujet. Les cannabinoïdes sont des molécules très lipophiles, ce qui explique leur large distribution tissulaire et leur persistance dans l'organisme. Pharmacocinétique

1. Absorption

L'absorption dépend essentiellement de la voie d'administration.

1.1 Inhalation (fumée ou vaporisation)

L'inhalation est la voie d'administration la plus fréquente du cannabis. Les cannabinoïdes sont rapidement absorbés au niveau des alvéoles pulmonaires grâce à leur forte liposolubilité.

Caractéristiques :

Biodisponibilité : 10 à 35 %.

Début des effets : quelques minutes.

Concentration plasmatique maximale (T_{max}) : 3 à 10 minutes.

Effet maximal : 15 à 30 minutes.

Durée des effets : 2 à 4 heures.

Cette voie permet une absorption rapide en évitant le premier passage hépatique. Cependant, la biodisponibilité varie selon la profondeur des inhalations, la durée de rétention de la fumée et les pertes liées à la combustion.

1.2 Voie orale

Après ingestion (huile, gélules, aliments), l'absorption est plus lente et moins prévisible.

Caractéristiques :

Biodisponibilité : 4 à 12 %.

Tmax : 1 à 3 heures.

Durée d'action : 6 à 8 heures, parfois jusqu'à 12 heures.

Le THC subit un important effet de premier passage hépatique, conduisant à la formation du 11-hydroxy-THC, métabolite psychoactif plus puissant que le THC lui-même, expliquant les effets souvent plus prolongés des préparations orales. 11-Hydroxy-THC

1.3 Voie sublinguale

La voie sublinguale permet une absorption à travers la muqueuse buccale.

Avantages :

- absorption plus rapide que la voie orale ;
- biodisponibilité intermédiaire ;
- réduction du premier passage hépatique ;
- meilleure reproductibilité des concentrations plasmatiques.

1.4 Voie cutanée

Les préparations topiques ou transdermiques présentent une faible absorption systémique mais permettent une diffusion locale prolongée, principalement étudiée pour le CBD.

2. Distribution

Après absorption, les cannabinoïdes sont rapidement distribués dans les tissus.

Le THC est extrêmement lipophile ($\log P \approx 6-7$), ce qui favorise son accumulation dans :

- le cerveau ;
- le tissu adipeux ;
- le foie ;
- les poumons ;
- la rate.

Environ 95 à 99 % du THC circulant est lié aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine et les lipoprotéines.

Cette forte lipophilie explique :

Une diminution rapide des concentrations plasmatiques après l'absorption ;

Un stockage dans les tissus graisseux ;

Une redistribution lente vers la circulation sanguine, pouvant entraîner une détection prolongée après l'arrêt de la consommation.

3. Métabolisme

Le métabolisme des cannabinoïdes se déroule principalement dans le foie.

Les principales enzymes impliquées sont :

- Cytochrome P450 CYP2C9
- Cytochrome P450 CYP2C19
- Cytochrome P450 CYP3A4

- Métabolisme du THC
- Le THC est transformé successivement en :
- 11-hydroxy-THC (11-OH-THC) : métabolite actif.
- 11-nor-9-carboxy-THC (THC-COOH) : métabolite inactif, utilisé comme biomarqueur dans les analyses toxicologiques.
- Le THC-COOH est ensuite conjugué à l'acide glucuronique avant son élimination. Glucuronidation

Métabolisme du CBD :

Le CBD est métabolisé principalement par les enzymes CYP3A4 et CYP2C19. Contrairement au THC, ses métabolites ne présentent pas d'activité psychoactive significative.

Le CBD peut également inhiber plusieurs enzymes du cytochrome P450, ce qui expose à des interactions médicamenteuses.

4. Élimination

Les cannabinoïdes sont éliminés lentement.

Voies principales :

Environ 65 % par les selles (via la bile) ;

Environ 20 à 35 % par les urines, principalement sous forme de métabolites conjugués.

La demi-vie terminale varie :

Consommation occasionnelle : 20 à 30 heures ;

Consommation chronique : jusqu'à 4 à 13 jours, voire davantage en raison du relargage progressif à partir du tissu adipeux.

5. Facteurs influençant la pharmacocinétique

Plusieurs facteurs modifient la cinétique des cannabinoïdes :

- Voie d'administration ;
- Dose consommée ;
- Fréquence de consommation ;
- Age ;
- Masse grasse ;
- Sexe ;
- Polymorphismes génétiques des enzymes CYP ;
- Alimentation (notamment les repas riches en lipides, qui augmentent l'absorption orale) ;
- Interactions médicamenteuses.

6. Paramètres pharmacocinétiques comparatifs

Paramètre	THC inhalé	THC oral
Début d'action	2–10 min	30–90 min
Tmax	3–10 min	1–3 h
Durée d'action	2–4 h	6–8 h
Premier passage hépatique	Non	Oui
Métabolite actif	Faible formation	Formation importante de 11-OH-THC

TABLEAU 02 : Paramètres pharmacocinétiques comparatifs

5. **MODES D'UTILISATION**

Un certain nombre de modalités d'usage du cannabis se sont aujourd'hui perdues: telles celles des Scythes, qui jetaient sur des braises ou des pierres chauffées feuilles et graines pour inhaler les vapeurs alors exhalées (Godot 1992). La préparation la plus couramment réalisée dans les pays occidentaux est une sorte de cigarette artisanale, associant du tabac à du cannabis, roulée dans trois feuilles de papier à cigarette ("faire une mèche") et munie d'un filtre souvent réalisé avec un petit carton

souple (ticket de bus ou de métro) (herbe, haschich préalablement chauffé à la flamme d'un briquet, huile): c'est le "joint" ou "pétard" ("tarpé" en verlan). Cette cigarette est fumée par petites bouffées dites "taf" ou "puff": c'est la "fumette". On peut aussi utiliser une pipe spéciale ("shilom", "shotgun", "hash cannon"). Une technique classique consiste à faire inhaler à un autre participant les fumées de l'extrémité de la cigarette en combustion, ou du fourneau de la pipe, car elles sont plus riches en principes actifs. L'ingestion de préparations à base de cannabis est beaucoup plus rare en occident, mais fréquente dans les pays du Maghreb et au Moyen-Orient (gâteaux, confitures, confiseries). Citons pour mémoire l'injection d'extrait de cannabis, anecdotique, mais se soldant par des réactions physiques et psychiques majeures.

6. PHARMACOLOGIE CELLULAIRE

La pharmacologie cellulaire du cannabis étudie les mécanismes d'action des cannabinoïdes au niveau des cellules et des tissus. Les principaux composés actifs du cannabis sont le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD). Le THC exerce ses effets principalement par l'activation des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2, qui appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR). Le CBD, quant à lui, possède une faible affinité pour ces récepteurs et agit sur plusieurs autres cibles moléculaires, expliquant la diversité de ses effets pharmacologiques.

1. Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde (SEC) est un système de signalisation cellulaire présent chez les vertébrés. Il joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie, en régulant notamment :

- La transmission synaptique ;
- La douleur ;
- L'appétit ;
- Le métabolisme énergétique ;
- Les réponses immunitaires ;
- Les fonctions cardiovasculaires ;
- La mémoire ;
- L'humeur.

- Le système endocannabinoïde comprend trois éléments principaux :
- Les récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2) ;
- Les endocannabinoïdes ;
- Les enzymes responsables de leur synthèse et de leur dégradation.

2. Les récepteurs cannabinoïdes

2.1 Récepteur CB1

Le Récepteur cannabinoïde CB1 est le récepteur cannabinoïde le plus abondant dans le système nerveux central.

Localisation

Il est principalement présent dans :

- Le cortex cérébral ;
- L'hippocampe ;
- Les ganglions de la base ;
- Le cervelet ;
- L'hypothalamus ;
- L'amygdale ;
- La moelle épinière.

On le retrouve également dans plusieurs tissus périphériques :

- Foie ;
- Tissu adipeux ;
- Tube digestif ;
- Système cardiovasculaire.

Fonction

Le CB1 est un récepteur couplé aux protéines Gi/Go. Son activation entraîne :

- inhibition de l'adénylate cyclase ;
- diminution de la concentration intracellulaire d'AMP cyclique (AMPC) ;
- réduction de l'activité de la protéine kinase A (PKA) ;

- fermeture des canaux calciques voltage-dépendants ;
- ouverture des canaux potassiques ;
- diminution de la libération de neurotransmetteurs.

Ces mécanismes réduisent l'excitabilité neuronale et modulent la communication synaptique.

2.2 Récepteur CB2

Le Récepteur cannabinoïde CB2 est principalement exprimé dans :

- les lymphocytes ;
- les macrophages ;
- les cellules dendritiques ;
- la rate ;
- les amygdales ;
- les tissus immunitaires.

Le CB2 est également retrouvé dans certaines cellules gliales du cerveau, notamment lors des processus inflammatoires.

Fonctions

Son activation provoque :

- inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires ;
- diminution de la migration des cellules immunitaires ;
- modulation de la réponse inflammatoire ;
- effet immunomodulateur.

3. Les endocannabinoïdes

Les principaux ligands endogènes sont :

- Anandamide (AEA)
- Anandamide
- Caractéristiques :
- agoniste partiel des récepteurs CB1 ;

- synthétisée à partir des phospholipides membranaires ;
- rapidement dégradée par l'enzyme FAAH.

Fonctions :

- modulation de la douleur ;
- mémoire ;
- humeur ;
- contrôle de l'appétit.

2-Arachidonoylglycérol (2-AG)

2-Arachidonoylglycérol

Le 2-AG est :

- plus abondant que l'anandamide ;
- agoniste complet des récepteurs CB1 et CB2 ;
- dégradé principalement par la monoacylglycérol lipase (MAGL).

Il participe à :

- la plasticité synaptique ;
- la neuroprotection ;
- la modulation immunitaire.

4. Action cellulaire du THC

Le Δ^9 -Tétrahydrocannabinol (THC) est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2.

Après sa liaison au CB1 :

- activation des protéines Gi/Go ;
- inhibition de l'adénylate cyclase ;
- diminution de l'AMPc ;
- inhibition de la PKA ;

- fermeture des canaux Ca^{2+} ;
- ouverture des canaux K^{+} ;
- diminution de l'exocytose des neurotransmetteurs.

Conséquences :

- diminution de la libération du glutamate ;
- diminution de la libération du GABA ;
- modulation de la dopamine ;
- altération de la transmission synaptique.

Ces mécanismes expliquent les effets :

- euphorisants ;
- antalgiques ;
- antiémétiques ;
- myorelaxants ;
- troubles de la mémoire à court terme.

5. Action cellulaire du CBD

Le Cannabidiol (CBD) possède une pharmacologie plus complexe.

Le CBD :

- présente une très faible affinité pour CB1 et CB2 ;
- agit comme modulateur allostérique négatif du CB1 ;
- inhibe la dégradation de l'anandamide ;
- augmente les concentrations d'endocannabinoïdes.

Le CBD agit également sur plusieurs autres cibles :

- TRPV1 (effet antalgique) ;
- 5-HT_{1A} (effet anxiolytique) ;
- PPAR γ (effets métaboliques et anti-inflammatoires) ;
- GPR55 (modulation de la signalisation cellulaire).

Ces interactions expliquent ses propriétés :

- anti-inflammatoires ;
- anticonvulsivantes ;
- anxiolytiques ;
- neuroprotectrices ;
- antioxydantes.

6. Signalisation intracellulaire

L'activation des récepteurs cannabinoïdes influence plusieurs voies de signalisation intracellulaire :

- inhibition de la voie AMPc/PKA ;
- activation des protéines MAPK (ERK1/2) ;
- activation de la voie PI3K/Akt ;
- modulation des facteurs de transcription (CREB, NF- κ B) ;
- régulation de l'expression génique ;
- contrôle de la survie et de l'apoptose cellulaires.

Ces voies contribuent aux effets neuroprotecteurs, immunomodulateurs et anti-inflammatoires des cannabinoïdes.

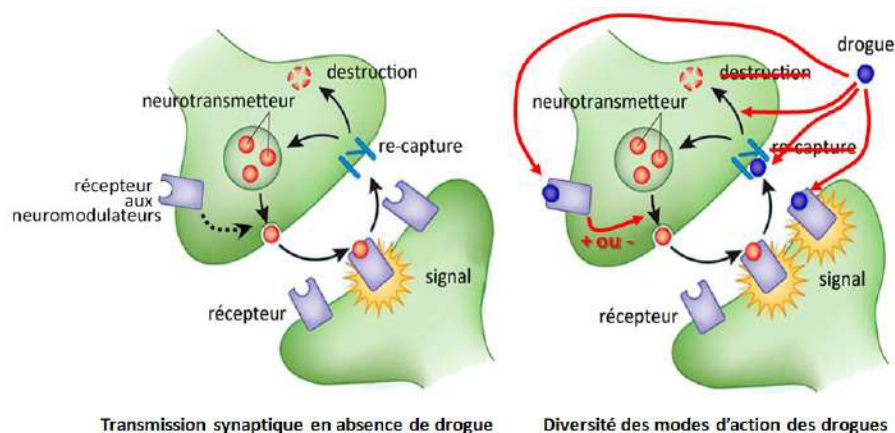
7. Pharmacologie synaptique

Les endocannabinoïdes sont synthétisés « à la demande » dans le neurone postsynaptique. Ils diffusent ensuite de manière rétrograde vers le neurone présynaptique où ils activent les récepteurs CB1.

Cette signalisation rétrograde entraîne :

- une diminution de la libération des neurotransmetteurs ;
- une inhibition de la transmission synaptique ;
- une modulation de la plasticité neuronale (dépression à long terme et potentialisation à long terme).

Ce mécanisme est essentiel dans le contrôle de la douleur, de la mémoire et de l'apprentissage.



<https://kannabibio.com/blog/loi-francaise-et-cbd-n11>

8. Effets cellulaires selon les tissus

TISSU	EFFET PRINCIPAL
SYSTEME IMMUNITAIRE	DIMINUTION DE LA PRODUCTION DES CYTOKINES INFLAMMATOIRES
TUBE DIGESTIF	REDUCTION DE LA MOTILITE INTESTINALE, MODULATION DES SECRETIONS
FOIE	REGULATION DU METABOLISME LIPIDIQUE ET GLUCIDIQUE
TISSU ADIPEUX	CONTROLE DU STOCKAGE ENERGETIQUE
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	VASODILATATION ET MODULATION DE LA FREQUENCE CARDIAQUE

7. EFFETS DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS

Manifestations aiguës :

Il s'agit d'évoquer ici la symptomatologie psychique et physique observée chez un sujet consommant de façon isolée du cannabis, sans être donc "imprégné" par les

cannabinoïdes de manière chronique(L'intoxication survient très rapidement, en quelques minutes, et persiste deux à quatre heures. Les effets sont évidemment plus lents à se manifester après une prise orale, mais, en revanche, durent alors plus longtemps

La dose létale de cannabis ou de THC chez l'homme est inconnue: l'index thérapeutique de ce produit est donc remarquable; l'intoxication sera dominée par des signes nerveux, les signes somatiques demeurant mineurs dans l'immense majorité des cas.

Chez l'enfant, en revanche, des signes aigus sont régulièrement décrits. L'intoxication est accidentelle, l'enfant mangeant des morceaux de résine ou des mégots de joints, plus rarement des... pâtisseries, confiseries et gâteaux divers à base de cannabis préparés par des parents amateurs d'"exotisme" (Weinberg et al. 1983, cité par Selden et al. 1990). On observe en ce cas une ataxie, une labilité émotionnelle, un nystagmus horizontal comme vertical, des tremblements, de la tachycardie, une hyperhémie conjonctivale, une grande pâleur et, rarement, une hypothermie.

II . Manifestations psychiques

Soulignant : - Des troubles du cours de la pensée, avec désorientation temporelle, troubles mnésiques, perturbations de la libido - Des troubles sensoriels (vision, ouïe, odorat, goût, schéma corporel), des troubles de l'équilibre et de la coordination motrice - Des troubles thymiques et dissociatifs, avec euphorie, dysphorie, anxiété, agressivité, dépersonnalisation, hallucinations, délire.

Critères diagnostiques de l'intoxication au cannabis

(selon le DSM-III-R et le DSM-IV) A. Prise récente de cannabis B. Modifications comportementales inadaptées, par exemple: euphorie, anxiété, méfiance ou idéation persécutoire, sensation de ralentissement du temps, altération du jugement, retrait social. C. Au moins deux des symptômes physiques suivants apparus dans les deux heures qui suivent la prise de cannabis: (1) conjonctives injectées (2) stimulation de l'appétit (3) sécheresse buccale (4) tachycardie D. Non dû à un trouble physique ni à un autre trouble mental

Manifestations lors d'un usage chronique :

I . Manifestations physiques I

.1 . Sur la fonction respiratoire

La consommation de cannabis, principalement par inhalation sous forme de fumée, expose l'appareil respiratoire à de nombreuses substances toxiques issues de la combustion. Outre le $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol (THC), la fumée de cannabis contient des goudrons, du monoxyde de carbone, des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), des composés organiques volatils et des particules fines, dont plusieurs sont également présents dans la fumée du tabac. Ces substances peuvent provoquer une irritation aiguë des voies respiratoires, favoriser une inflammation chronique des bronches et altérer les mécanismes de défense pulmonaire. Les effets respiratoires dépendent de la fréquence de consommation, du mode d'administration (fumée, vaporisation), de la quantité consommée et de l'association fréquente avec le tabac

1. Mécanismes physiopathologiques

Les troubles respiratoires induits par le cannabis résultent de plusieurs mécanismes.

1.1 Irritation des voies respiratoires

La combustion du cannabis produit de nombreux irritants qui agressent la muqueuse respiratoire.

Cette irritation entraîne : inflammation des bronches ; augmentation de la production de mucus ; œdème de la muqueuse bronchique ; diminution de la clairance mucociliaire.

Ces modifications favorisent la stagnation des sécrétions et augmentent le risque d'infections respiratoires.

1.2 Inflammation chronique

Une exposition répétée à la fumée de cannabis provoque une inflammation chronique caractérisée par : infiltration de cellules inflammatoires (macrophages, neutrophiles et lymphocytes) ; hypertrophie des glandes muqueuses ; augmentation de la sécrétion de mucus ; remodelage des bronches.

Cette inflammation est à l'origine de la plupart des symptômes respiratoires observés chez les consommateurs chroniques.

1.3 Altération des défenses pulmonaires

Le cannabis peut diminuer l'efficacité des mécanismes naturels de protection des poumons.

Les principales anomalies observées sont : diminution de l'activité des macrophages alvéolaires ; altération de la phagocytose ; diminution du transport mucociliaire ; réduction de l'élimination des particules inhalées. Ces effets favorisent la survenue d'infections respiratoires.

2. Manifestations respiratoires aiguës

Les effets aigus apparaissent rapidement après l'inhalation.

Les principaux symptômes sont : irritation de la gorge ; toux ; sensation de brûlure pharyngée ; enrouement de la voix ; oppression thoracique ; augmentation transitoire des sécrétions bronchiques.

Chez certaines personnes, notamment les sujets asthmatiques, l'inhalation peut déclencher un bronchospasme

.3. Manifestations respiratoires chroniques

3.1 Bronchite chronique

La Bronchite chronique constitue la complication respiratoire la plus fréquemment rapportée chez les consommateurs réguliers de cannabis fumé.

Les symptômes comprennent : toux chronique ; expectorations matinales ; production excessive de mucus ; respiration sifflante ; gêne respiratoire.

Plusieurs études montrent que ces symptômes peuvent diminuer après l'arrêt de la consommation.

3.2 Hyperréactivité bronchique

Une consommation régulière peut entraîner :

- hypersensibilité des bronches ;
- épisodes de bronchospasme ;
- aggravation des symptômes chez les personnes atteintes d'asthme.

Le cannabis fumé n'est donc pas recommandé chez les patients souffrant de maladies respiratoires chroniques.

3.3 Altération de la fonction pulmonaire

Les effets sur la fonction pulmonaire restent moins bien établis que pour le tabac. Les études montrent : une augmentation du volume pulmonaire liée aux inspirations profondes répétées ; des preuves variables concernant une diminution du débit expiratoire forcé ; des résultats contradictoires concernant le développement d'une obstruction chronique des voies aériennes.

Le risque est plus élevé lorsque le cannabis est consommé avec du tabac.

4. Infections respiratoires

La consommation chronique peut favoriser certaines infections respiratoires.

Les facteurs en cause sont : diminution des défenses immunitaires locales ; altération des macrophages alvéolaires ; irritation chronique des bronches.

Les infections les plus fréquemment rapportées sont : bronchites infectieuses ; pneumonies ; sinusites récidivantes.

Chez les personnes immunodéprimées, des infections fongiques pulmonaires, notamment dues à *Aspergillus*, ont été décrites dans de rares cas, en particulier après l'inhalation de cannabis contaminé.

5. Pneumothorax et bulles pulmonaires

Chez certains jeunes consommateurs intensifs, des cas de :

pneumothorax spontané ; pneumomédiastin ; emphysème bulleux apical, ont été rapportés.

Ces complications pourraient être favorisées par : les inspirations très profondes ; la rétention prolongée de la fumée ; l'augmentation de la pression intrathoracique. Cependant, ces événements restent rares.

6. Risque de cancer pulmonaire

La fumée de cannabis contient plusieurs substances cancérogènes, notamment : hydrocarbures aromatiques polycycliques ; benzène ; benzo[a]pyrène. Ces composés sont connus pour provoquer des lésions de l'ADN.

Toutefois, les études épidémiologiques n'ont pas établi de manière concluante une augmentation du risque de cancer pulmonaire liée au cannabis seul. Cette difficulté s'explique par plusieurs facteurs : consommation souvent associée au tabac ; variabilité des quantités consommées ; durée d'exposition généralement plus faible que pour le tabac.

Le risque potentiel reste néanmoins préoccupant chez les consommateurs intensifs.

7. Effets de la vaporisation

La vaporisation chauffe le cannabis sans combustion.

Comparativement à la fumée :

Elle réduit l'exposition au monoxyde de carbone ; elle diminue la production de goudrons ; elle limite certains irritants respiratoires.

Cependant, elle n'est pas dépourvue de risques et les effets à long terme restent insuffisamment connus.

8. Effets chez les populations à risque

Certaines populations sont plus vulnérables aux effets respiratoires du cannabis : personnes asthmatiques ; patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ; sujets immunodéprimés ; personnes âgées ; consommateurs associant cannabis et tabac.

Chez ces individus, la consommation peut aggraver les symptômes respiratoires et augmenter le risque de complication

I 2 . Sur la fonction immunitaire

Le cannabis exerce des effets importants sur le système immunitaire, principalement par l'intermédiaire du système endocannabinoïde, qui joue un rôle essentiel dans la régulation des réponses inflammatoires et immunitaires. Les principaux cannabinoïdes, notamment le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD), interagissent avec les récepteurs CB1 et surtout CB2, largement exprimés sur les cellules immunitaires. L'activation de ces récepteurs module la prolifération cellulaire, la production de cytokines, la migration des leucocytes et l'activité des cellules de l'immunité innée et adaptative. Bien que certains de ces effets puissent être bénéfiques dans des maladies inflammatoires ou auto-immunes, une consommation chronique de cannabis, en particulier à fortes doses, peut également entraîner une immunodépression et une augmentation de la susceptibilité aux infections.

1. Le système endocannabinoïde et l'immunité

Le système endocannabinoïde comprend les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 ; les endocannabinoïdes (anandamide et 2-arachidonoylglycérol) ; les enzymes impliquées dans leur synthèse et leur dégradation.

Le récepteur CB2 est particulièrement abondant dans les cellules immunitaires : lymphocytes B ; lymphocytes T ; macrophages ; monocytes ; cellules dendritiques ; cellules NK (Natural Killer) ; neutrophiles.

Son activation permet de moduler l'intensité de la réponse immunitaire et de limiter les réactions inflammatoires excessives.

2. Mécanismes immunologiques induits par le cannabis

Le THC et le CBD modifient plusieurs fonctions immunitaires.

2.1 Inhibition de la prolifération lymphocytaire

Le THC diminue la multiplication des lymphocytes T et B en inhibant leur activation.

Conséquences : diminution de la réponse immunitaire adaptative ; réduction de la production d'anticorps ; diminution de la réponse aux antigènes.

2.2 Modification de la production des cytokines

Les cannabinoïdes influencent la sécrétion de nombreuses cytokines.

Diminution des cytokines pro-inflammatoires

Le cannabis réduit notamment la production de : Interleukine-1 β (IL-1 β) ; Interleukine-6 (IL-6) ; Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) ; Interféron gamma (IFN- γ).

Augmentation des cytokines anti-inflammatoires

Le cannabis favorise notamment la production de : Interleukine-10 (IL-10) ; Transforming Growth Factor beta (TGF- β).

Cette modulation explique les propriétés anti-inflammatoires observées dans certaines études expérimentales.

2.3 Diminution de l'activité des macrophages

Les macrophages jouent un rôle majeur dans la phagocytose des agents pathogènes.

Le THC peut entraîner : diminution de la phagocytose ; réduction de la présentation des antigènes ; baisse de la production de médiateurs inflammatoires ; diminution de l'activité microbicide.

2.4 Altération des cellules Natural Killer (NK)

Les cellules NK assurent l'élimination des cellules infectées par des virus et des cellules tumorales.

Une consommation importante de cannabis peut entraîner : diminution de leur activité cytotoxique ; réduction de la surveillance immunitaire ; baisse de l'élimination des cellules anormales.

2.5 Effets sur les cellules dendritiques

Le cannabis peut : diminuer la maturation des cellules dendritiques ; réduire la présentation des antigènes aux lymphocytes T ; limiter l'activation de la réponse immunitaire adaptative.

3. Conséquences cliniques des troubles immunitaires

3.1 Augmentation du risque infectieux

Chez les consommateurs chroniques, plusieurs études suggèrent une augmentation de la susceptibilité aux infections, notamment :

Infections respiratoires ; bronchites ; pneumonies ; infections fongiques opportunistes chez les sujets immunodéprimés.

La fumée de cannabis peut également favoriser l'irritation des voies respiratoires et altérer les mécanismes de défense locaux

3.2 Effets sur les maladies auto-immunes

Grâce à ses propriétés anti-inflammatoires, le cannabis est étudié dans plusieurs maladies auto-immunes, notamment :

Sclérose en plaques ; Polyarthrite rhumatoïde ; Maladie de Crohn.

Cependant, les données cliniques restent limitées et ne permettent pas de recommander le cannabis comme traitement de première intention.

3.3 Effets sur la réponse vaccinale

En théorie, les effets immunosuppresseurs du cannabis pourraient diminuer la réponse immunitaire à certains vaccins. Toutefois, les données disponibles chez l'humain sont encore insuffisantes pour conclure à un impact clinique important.

3.4 Cancer et immunosurveillance

La diminution de l'activité des cellules NK et des lymphocytes T pourrait réduire la capacité de l'organisme à éliminer certaines cellules tumorales. Néanmoins, les études chez l'humain sont contradictoires et aucun lien causal clair entre la consommation de cannabis et une augmentation globale du risque de cancer par ce mécanisme n'a été établi.

4. Différences entre le THC et le CBD

THC :

Le THC exerce principalement des effets : immunosuppresseurs ; anti-inflammatoires ; inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire ; modulateurs de la production des cytokines.

CBD :

Le CBD présente également des propriétés anti-inflammatoires, mais avec une action plus complexe : inhibition du stress oxydatif ; modulation de l'activation des macrophages ; diminution de certaines cytokines pro-inflammatoires ; effet neuroprotecteur.

Contrairement au THC, le CBD n'entraîne pas d'effet psychoactif.

5. Facteurs influençant les effets immunitaires

L'intensité des effets dépend de plusieurs paramètres : dose de THC ; concentration en CBD ; fréquence de consommation ; durée de l'exposition ; âge ; état immunitaire ; présence d'autres maladies ; consommation associée de tabac ou d'autres substances.

6. Limites des connaissances

Les effets immunitaires du cannabis sont complexes et parfois contradictoires. De nombreuses données proviennent d'études in vitro ou chez l'animal, tandis que les études cliniques chez l'humain restent limitées. Les effets observés dépendent de la composition des produits (rapport THC/CBD), de la dose, de la durée d'exposition et des caractéristiques des participants. Il est donc nécessaire d'interpréter les résultats avec prudence

INFECTION

La consommation de cannabis peut être associée à un risque accru de certaines infections, en particulier chez les consommateurs chroniques, les personnes immunodéprimées et les sujets présentant des maladies respiratoires sous-jacentes. Ce risque résulte de plusieurs mécanismes : l'effet immunomodulateur des cannabinoïdes, l'altération des défenses pulmonaires, l'irritation chronique des voies respiratoires et, plus rarement, la contamination microbiologique des produits à base de cannabis (bactéries ou champignons). Les infections respiratoires sont les plus fréquemment décrites, mais d'autres types d'infections peuvent également survenir dans des contextes particuliers.

1. Mécanismes favorisant les infections

La consommation de cannabis peut augmenter la susceptibilité aux infections par plusieurs mécanismes.

1.1-Immunomodulation

Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) agit principalement sur le récepteur cannabinoïde CB2, présent sur les cellules immunitaires.

Cette activation peut entraîner : diminution de la prolifération des lymphocytes T et B ; réduction de la production de certaines cytokines pro-inflammatoires ; diminution de l'activité des macrophages ; altération de la fonction des cellules Natural Killer (NK) ; réduction de la phagocytose.

Ces modifications peuvent diminuer l'efficacité de la réponse immunitaire contre certains agents infectieux

1.2 Altération des défenses respiratoires

La fumée de cannabis provoque :

une irritation chronique des bronches ; une augmentation de la production de mucus ; une diminution de la clairance mucociliaire ; une altération de la fonction des macrophages alvéolaires.

Ces effets favorisent la colonisation des voies respiratoires par des micro-organismes

1.3 Contamination microbiologique du cannabis

Le cannabis peut être contaminé lors de : la culture ; la récolte ; le séchage ; le stockage ; le transport.

Les contaminants les plus fréquemment retrouvés sont : bactéries ; levures ; moisissures.

Chez les sujets immunodéprimés, ces contaminants peuvent provoquer des infections opportunistes.

2. Infections respiratoires

Les infections respiratoires constituent les complications infectieuses les plus fréquemment associées à la consommation de cannabis fumé.

2.1 Bronchite infectieuse

La bronchite est favorisée par :

Irritation chronique des bronches ; l'accumulation de mucus ; la diminution de la clairance mucociliaire.

Les symptômes comprennent : toux productive ; expectoration ; fièvre ; dyspnée légère.

2.2 Pneumonie

La Pneumonie est une infection du parenchyme pulmonaire pouvant être favorisée chez certains consommateurs, notamment lorsqu'il existe une immunodépression ou une maladie pulmonaire préexistante.

Les manifestations comprennent : fièvre ; toux ; expectoration purulente ; douleur thoracique ; essoufflement.

2.3 Aspergillose pulmonaire

L'Aspergillose est l'une des infections les mieux documentées en lien avec du cannabis contaminé.

Elle est causée par des champignons du genre *Aspergillus*.

Les personnes les plus à risque sont :

Patients atteints d'un cancer ; transplantés d'organes ; personnes vivant avec une immunodépression sévère.

Les symptômes peuvent inclure :

Fièvre persistante ; toux ; hémoptysie ; douleurs thoraciques ; insuffisance respiratoire.

3. Infections ORL

L'inhalation répétée de fumée peut favoriser : pharyngites ; laryngites ; sinusites chroniques.

Ces infections sont liées à l'irritation de la muqueuse des voies aériennes supérieures.

4. Infections bucco-dentaires

La consommation chronique de cannabis favorise :

sécheresse buccale (xérostomie) ; accumulation de plaque bactérienne ; inflammation gingivale.

Les complications comprennent : gingivite ; parodontite ; abcès dentaires ; caries.

5. Infections opportunistes

Chez les sujets immunodéprimés, plusieurs infections opportunistes ont été décrites. Les agents concernés incluent :

Aspergillus ; Candida ; Cryptococcus (rare).

Ces infections restent peu fréquentes mais peuvent être graves.

6. Infections chez les personnes vivant avec le VIH

Chez les patients atteints de Infection par le VIH :le cannabis est parfois utilisé pour soulager la douleur ou stimuler l'appétit ; cependant, la consommation de cannabis contaminé peut augmenter le risque d'infections fongiques opportunistes.

Les données actuelles ne montrent pas que le cannabis, à lui seul, aggrave directement l'évolution de l'infection par le VIH.

7. Infections liées aux produits contaminés

Des analyses microbiologiques ont identifié différents contaminants dans certains échantillons de cannabis.

Les principaux micro-organismes retrouvés sont :

Champignons :

Aspergillus fumigatus ; *Aspergillus flavus* ; *Penicillium* ; *Mucor*.

Bactéries :

Salmonella ; *Escherichia coli* ; *Pseudomonas aeruginosa* (rare).

La présence de ces contaminants dépend des conditions de culture, de récolte et de stockage

8. Facteurs de risque

Le risque infectieux augmente en présence de : consommation chronique ; inhalation de cannabis fumé ; association avec le tabac ; immunodépression ; infection par le VIH ; traitement immunosuppresseur ; transplantation d'organe ; cancer ; maladies respiratoires chroniques

Cancérisation

La relation entre la consommation de cannabis et le développement de cancers fait l'objet de nombreuses recherches. La fumée de cannabis contient plusieurs substances cancérigènes identiques à celles retrouvées dans la fumée du tabac, notamment des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), du benzène, des nitrosamines, des aldéhydes et des particules fines. Ces composés sont capables de provoquer des lésions de l'ADN, un stress oxydatif et une inflammation chronique, trois mécanismes impliqués dans la cancérisation. Toutefois, contrairement au tabac, les données épidémiologiques disponibles restent parfois contradictoires, principalement en raison de la consommation concomitante de tabac, de l'hétérogénéité des produits à base de cannabis et des différences de fréquence et de durée de consommation. À ce jour, les preuves les plus solides concernent les effets irritatifs respiratoires, tandis que le lien entre le cannabis seul et plusieurs cancers demeure encore discuté.

3. Mécanismes de cancérisation

3.1 Stress oxydatif

La fumée de cannabis augmente la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS).

Conséquences : lésions de l'ADN ; oxydation des protéines ; altération des membranes cellulaires ; mutations génétiques.

3.2 Altération de l'ADN

Les composés cancérogènes peuvent provoquer : cassures de l'ADN ; adduits à l'ADN ; erreurs de réplication ; instabilité chromosomique.

Ces anomalies favorisent l'accumulation de mutations impliquées dans la transformation maligne.

3.3 Inflammation chronique

L'inhalation répétée de fumée provoque : inflammation persistante des bronches ; activation des macrophages ; libération de cytokines ; augmentation du renouvellement cellulaire.

L'inflammation chronique est un facteur reconnu de cancérisation.

3.4 Altération de la surveillance immunitaire

Les cannabinoïdes, en particulier le THC, peuvent moduler la réponse immunitaire.

Une diminution de l'activité des cellules Natural Killer (NK) et des lymphocytes T pourrait réduire l'élimination de cellules anormales. Cependant, la portée clinique de ce mécanisme dans le développement des cancers chez l'humain reste incertaine.

4. Cancers potentiellement associés au cannabis

4.1 Cancer du poumon

Le Cancer du poumon est le cancer le plus étudié.

Données actuelles

La fumée de cannabis contient des cancérogènes connus. Les consommateurs chroniques présentent fréquemment une irritation bronchique et une inflammation persistante. Toutefois, les études épidémiologiques n'ont pas démontré de manière constante une augmentation du risque de cancer du poumon liée au cannabis seul. La consommation concomitante de tabac constitue un facteur de confusion majeur.

Ainsi, un risque ne peut être exclu, mais les preuves restent limitées.

4.2 Cancers de la tête et du cou

Des études ont exploré l'association entre le cannabis et : Cancer de la cavité buccale ; Cancer du pharynx ; Cancer du larynx.

Les résultats sont hétérogènes. Certaines études rapportent une augmentation du risque chez les consommateurs intensifs, tandis que d'autres ne retrouvent pas d'association significative après prise en compte du tabac et de l'alcool.

4.3 Cancer des testicules

Plusieurs études suggèrent une association entre une consommation fréquente de cannabis et une augmentation du risque de Tumeur germinale testiculaire, notamment pour certaines formes non séminomateuses.

Cependant : le risque absolu reste faible ; les mécanismes biologiques ne sont pas entièrement élucidés ; des recherches supplémentaires sont nécessaires.

{Citation}4.4 Autres cancers

Les données concernant les cancers de : la vessie ; le col de l'utérus ; l'œsophage ; le pancréas ; sont insuffisantes pour conclure à une relation causale avec la consommation de cannabis

5. Facteurs influençant le risque de cancérisation

Le risque dépend de plusieurs facteurs : durée de consommation ; fréquence d'utilisation ; quantité consommée ; concentration en THC ; association avec le tabac ; exposition professionnelle à d'autres cancérogènes ; prédisposition génétique ; âge de début de la consommation.

6. Cannabis médical et risque de cancer

Les préparations médicales contenant des cannabinoïdes administrées par voie orale ou sublinguale n'exposent pas aux produits toxiques de la combustion.

Par ailleurs, des études expérimentales ont montré que certains cannabinoïdes peuvent : inhiber la prolifération de certaines cellules tumorales ; induire l'apoptose ; réduire l'angiogenèse tumorale.

Cependant, ces résultats proviennent essentiellement de modèles in vitro ou animaux. À ce jour, il n'existe pas de preuves cliniques suffisantes permettant de considérer les cannabinoïdes comme des traitements anticancéreux.

EFFET SUR LA REPRODUCTION

Les principaux cannabinoïdes, en particulier le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC), interagissent avec le système endocannabinoïde, qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la reproduction. Les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 sont présents dans les organes reproducteurs masculins et féminins, ainsi que dans le placenta et les tissus embryonnaires. Par conséquent, une exposition chronique au cannabis peut perturber la fertilité, la grossesse et le développement du fœtus. Toutefois, l'importance de ces effets varie selon la dose, la fréquence de consommation et les caractéristiques individuelles, et certaines associations restent encore à l'étude

1. Le système endocannabinoïde et la reproduction

Le système endocannabinoïde intervient dans plusieurs fonctions reproductrices: régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique ; production des hormones sexuelles ; maturation des gamètes ; fécondation ; implantation embryonnaire ; développement du placenta ; maintien de la grossesse.

Les principaux composants sont : les récepteurs CB1 et CB2 ; les endocannabinoïdes (anandamide et 2-arachidonoylglycérol) ; les enzymes responsables de leur synthèse et de leur dégradation.

L'exposition au THC peut perturber l'équilibre physiologique de ce système.

2. Effets du cannabis sur la reproduction masculine

2.1 Altération de la spermatogenèse

Le THC agit directement sur les cellules des testicules et peut perturber la production des spermatozoïdes.

Les principales anomalies observées sont : diminution du nombre de spermatozoïdes ; diminution de leur concentration ; réduction de leur mobilité ; augmentation des formes anormales.

Ces modifications peuvent diminuer la fertilité masculine, bien que leur intensité varie selon les individus.

2.2 Modification des hormones sexuelles

Le cannabis peut perturber l'axe Hypothalamo-hypophysio-gonadique.

Des études ont montré : diminution possible de la sécrétion de Hormone lutéinisante (LH) ; diminution possible de la Testostérone chez certains consommateurs chroniques ; altération de la sécrétion de Hormone folliculo-stimulante (FSH).

Les résultats sont toutefois variables selon les études

2.3 Fonction sexuelle

Une consommation chronique peut être associée à : diminution de la libido chez certains hommes ; troubles de l'érection ; diminution de la qualité de l'éjaculation.

À faibles doses, certains consommateurs rapportent au contraire une augmentation subjective du désir sexuel, mais cet effet n'est généralement pas observé lors d'une consommation régulière ou importante.

2.4 Qualité du sperme

Des études suggèrent une augmentation du stress oxydatif dans les spermatozoïdes ; des lésions de l'ADN spermatique ; des anomalies de la fonction mitochondriale.

Ces modifications pourraient réduire le potentiel fécondant des spermatozoïdes.

3. Effets du cannabis sur la reproduction féminine

3.1 Perturbation du cycle menstruel

Le THC peut modifier la sécrétion des hormones reproductrices. Les effets possibles comprennent : cycles menstruels irréguliers ; retard de l'ovulation ; diminution de la fréquence des ovulations ; modifications de la durée du cycle.

3.2 Effets sur l'ovulation

Le système endocannabinoïde intervient dans la maturation folliculaire.

Une consommation importante de cannabis pourrait : retarder l'ovulation ; diminuer la qualité ovocytaire ; réduire temporairement la fertilité.

Les preuves restent toutefois limitées.

3.3 Implantation embryonnaire

L'anandamide joue un rôle essentiel dans l'implantation de l'embryon. Une perturbation du système endocannabinoïde pourrait modifier : la réceptivité de l'endomètre ; la fixation de l'embryon ; le développement précoce de la grossesse.

4. Effets du cannabis pendant la grossesse

Le THC traverse facilement le placenta.

Le fœtus est donc directement exposé aux cannabinoïdes.

4.1 Effets sur le placenta

Le cannabis peut entraîner : diminution de la vascularisation placentaire ; altération des échanges mère-fœtus ; perturbation du transport de l'oxygène et des nutriments.

4.2 Effets sur le développement fœtal

La consommation de cannabis pendant la grossesse est associée à une augmentation du risque de : faible poids de naissance ; naissance prématurée ; retard de croissance intra-utérin. Les données sont plus variables concernant les malformations congénitales

4.3 Développement neurologique

Le cerveau fœtal possède un système endocannabinoïde fonctionnel.

Une exposition prénatale au THC pourrait être associée à : troubles de l'attention ; difficultés d'apprentissage ; altérations du développement cognitif ; troubles du comportement observés chez certains enfants.

Ces associations sont difficiles à interpréter en raison de nombreux facteurs de confusion (tabac, alcool, environnement socio-économique).

5. Effets pendant l'allaitement

Le THC est une molécule très lipophile.

Il passe dans le lait maternel et peut y persister plusieurs jours.

Les conséquences potentielles comprennent : somnolence du nourrisson ; troubles de la succion ; exposition prolongée au THC.

En raison des incertitudes concernant les effets à long terme, il est recommandé d'éviter la consommation de cannabis pendant l'allaitement.

6. Fertilité et assistance médicale à la procréation

Chez les couples ayant recours à la procréation médicalement assistée, une consommation régulière de cannabis pourrait être associée à une diminution de la

qualité des gamètes ; une baisse des taux de fécondation dans certaines études ; une diminution possible des taux de grossesse.

Les résultats demeurent toutefois hétérogènes.

7. Réversibilité des effets

Plusieurs études indiquent que certaines altérations de la fertilité masculine, notamment celles concernant la qualité du sperme, peuvent s'améliorer après plusieurs semaines ou mois d'arrêt de la consommation.

La réversibilité des effets dépend :de la durée de consommation ; de la quantité consommée ; de l'âge ;de l'état de santé général.

PERTURBATION SUR LE PLAN NEUROLOGIQUE

Les avis divergent, quelques auteurs relatant des perturbations majeures au plan neurologique et psychologique alors que d'autres ne décèlent aucune perturbation neurologique et de minimes perturbations psychologiques

II .1 . Mémoire

Des troubles de la mémoire sont décrits avec une plus grande fréquence aux Etats-Unis parallèlement à l'augmentation de la concentration moyenne en THC de la drogue disponible sur le marché clandestin pour quelques auteurs

Toutefois, les auteurs soulignent que ces altérations mnésiques sont très probablement réversibles, leur persistance étant le simple reflet de la cinétique d'élimination particulièrement prolongée du THC et de ses métabolites. Il semble donc acquis que la consommation chronique de cannabis altère les facultés de mémorisation à court terme, d'une façon probablement très lentement réversible. Les troubles persistent en tout cas au moins six semaines après un sevrage contrôlé

Attaques de panique

L'intoxication cannabique semble pouvoir, de façon exceptionnelle, induire des attaques de panique, chez des sujets présentant une anxiété chronique. Les conditions

d'environnement sont déterminantes. Le sevrage peut alors améliorer la symptomatologie anxieuse générale, mais n'a pas d'effet sur les crises paroxystiques, qui cèdent comme le trouble panique à un traitement par imipramine

3 . Syndrome "amotivationnel"

Il s'agit d'une manière de désinvestissement existentiel (Defer & Defer 1993), avec constant déficit mnésique, émoussement affectif et intellectuel. Ce syndrome concernera essentiellement l'adolescent, que l'on verra constamment replié sur lui-même et sur son songe intérieur, d'humeur changeante, morose, souvent marginalisé, et en pleine débâcle psychologique. Le syndrome "amotivationnel" se rapproche du "syndrome de déficit énergétique" de Deniker, proche dans son expression de l'athymhormie de certaines psychoses schizophréniques (au sens de Dide et Guiraud) - ce qui a pu permettre d'avancer le terme de psychose schizophréniforme au sens de Henri Ey (Defer & Defer 1993) -. La plupart des auteurs le rapportent à une action sur les zones frontales ou sous-corticales. L'autonomie de ce syndrome est aujourd'hui discutée par de nombreux auteurs, mais il reste cependant en soi évocateur des manifestations classiquement observées chez l'usager chronique.

Cannabis et manifestations psychotiques

Le syndrome confusionnel aigu :

Ce syndrome confusionnel est identique à celui décrit lors d'un usage isolé, avec altérations sensorielles (distorsions visuelles ou cenesthésiques , plus qu'auditives, parfois hallucinations), troubles de la mémoire des faits récents, sensibilité et projectivité pouvant aller jusqu'à des idées délirantes à thème de persécution, incontinence émotionnelle et affective, labilité thymique, irritabilité et agressivité, l'ensemble survenant rapidement et sans prodromes. Ce tableau a été initialement décrit en Inde et dans les hôpitaux militaires américains au Viet-Nam (Negrete 1985). Il ne s'observe que chez des sujets consommant une forte dose de drogue pendant une période prolongée. L'évolution spontanée est très favorable en quelques jours à un mois. Le traitement est purement symptomatique (anxiolytiques, neuroleptiques)

Le syndrome schizophréniforme

Ce syndrome a pour caractéristique un vécu paranoïde, avec idées de persécution et sentiment d'hostilité de l'entourage générant une méfiance et une attitude défensive. Plus rarement, on décrit des illusions, voire des hallucinations, des passages à l'actes agressifs sous-tendus par la sensibilité pathologique et favorisés par la labilité de l'humeur. L'examen ne permet pas de retrouver de troubles de la conscience ni de l'attention et les fonctions cognitives et mnésiques sont intactes. Il n'existe pas, en règle, de troubles du cours de la pensée comme la schizophrénie : il n'y a ni discordance ni dissociation. La récupération est rapide. Ici encore, un usage de doses élevées de cannabis sur une période prolongée s'avère précéder la survenue des troubles. Les descriptions sont nombreuses en Inde et en Afrique, et, d'une façon plus générale, dans les pays où le cannabis est consommé de façon traditionnelle.

3. Trouble psychotique chronique

II.4.3.1. Manifestations cliniques

Dans le cas de troubles psychotiques chroniques, la symptomatologie est durable et variée dans son expression clinique : on retrouve parfois des manifestations cliniques bruyantes, paranoïaques ou mégalomaniques avec idées délirantes de persécution ou de grandeur générant des troubles du comportement, des passages à l'acte violents avec excitation psycho-motrice; le plus souvent la clinique est plus insidieuse et déficitaire : négligence de soi, distractibilité et léthargie, associés à un appauvrissement intellectuel avec troubles de l'attention, de la concentration et de la mémoire.

II.4.4. Psychose de sevrage

La suspension brutale de la consommation de cannabis chez un individu en consommant à forte dose depuis longtemps induit des signes de sevrage maintenant bien individualisés. Ils surviennent environ 12 heures après la dernière prise de drogue, pour s'intensifier pendant un à deux jours avant de disparaître spontanément en trois à cinq jours. Ces signes se caractérisent par une anxiété vive avec irritabilité, agitation, insomnie, anorexie, et une altération transitoire de l'état général dans un syndrome pouvant rappeler un épisode grippal. Il n'y a pas de signes psychotiques véritables, l'ensemble évoquant les signes de sevrage au décours d'un usage prolongé de

benzodiazépines. Ceci étant, certains auteurs rapportent un tableau d'allure psychotique au sevrage chez quelques sujets, mimant un delirium tremens d'alcoolique ou une psychose maniaco-dépressive. Ces descriptions n'ont pas de fondement scientifique sérieux : par exemple, les sujets présentant un delirium étaient également connus pour... consommer de fortes quantités de bière ou de rhum!

II.4.5. Perturbations de tableaux psychiatriques par une consommation de cannabis

Compte tenu de l'activité psychodysléptique induite par l'usage de fortes doses de cannabis, il semble logique d'imaginer qu'il puisse déterminer une décompensation psychotique temporaire chez certains sujets « limites ». C'est ainsi qu'une interaction entre l'usage de cette drogue et diverses pathologies mentales pré-existantes a été mise en évidence; de fait, la plupart des cas prétendus de « psychose cannabique » sont des sujets présentant des personnalités de type schizoïde. Les patients psychiatriques chroniques recourant au cannabis recherchent son aspect socialisateur, paradoxalement psychostimulant, anxiolytique

On ne connaît guère dans le détail les conséquences négatives de l'usage de cannabis sur une psychose déjà constituée, mais il semble acquis que la drogue va, lorsqu'elle est employée à haute dose et sur une longue période, aggraver le cours de la maladie, en accroître les symptômes, entraîner des hospitalisations plus fréquentes, et, surtout, modifier l'équilibre thérapeutique (perturbations cinétiques et pharmacologiques de l'action des neuroleptiques mais aussi, et surtout, diminution de l'observance du traitement, diminution de la compliance aux programmes de réhabilitation et de réinsertion).

C. CANNABIS ET SCHIZOPHRENIE

1. INTRODUCTION

La consommation de cannabis chez les schizophrènes est devenue un problème majeur. En plus de la difficulté du diagnostic différentiel entre troubles schizophréniques et troubles psychotiques induits par le cannabis (une étude a montré que le D9-THC induit transitoirement des comportements, des symptômes et des déficits cognitifs ressemblant à ceux des schizophrènes[D'Souza et coll. 2004] cette substance pourrait aggraver la pathologie et pose de nombreux 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.

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.

Dans une revue de la littérature, [Duaux et Dervaux. 2000] ont montré 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 précédents l'étude.

Par ailleurs, 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.

2. FACTEURS DE VULNERABILITE A L'ABUS/DEPENDANCE AU CANNABIS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRENIE

Facteurs environnementaux

Comme en population générale, l'usage, l'abus et la dépendance au cannabis chez les patients atteints de schizophrénie sont liés à plusieurs facteurs : sexe masculin, précocité de la consommation et disponibilité des drogues. La fréquence peut être variable selon

les pays notamment en fonction de la disponibilité du produit et/ou du contexte socioculturel [Derveaux et al. 2002]. Par exemple, dans une étude menée dans la région de Tunis (Tunisie), ils ont retrouvé des patterns de consommation d'abus/dépendance chez les patients atteints de schizophrénie différents de ceux retrouvés en Europe et en Amérique du Nord, avec notamment des troubles liés à la consommation d'alcool beaucoup moins fréquents [Laqueille et al. 2008].

Rôle de l'automédication

L'hypothèse de l'automédication a été réfutée dans plusieurs études [D'Souza et al. 2009 ; Mueser et al. 1998]. La plupart des études ont retrouvé une aggravation des signes positifs et n'ont pas retrouvé de corrélation entre symptomatologie négative et conduites addictives [Buhler et al. 2002 ; Caspari. 1999 ; Derveaux et al. 2003 ; Fowler et al. 1998 ; Hamera et al. 1995 ; Mueser et al.1990]. Dans une étude qui a été menée antérieurement, ils n'ont pas retrouvé d'association entre l'anhédonie, évaluée à l'aide de l'échelle de Chapman et l'abus de substances chez les patients atteints de schizophrénie [Derveaux et al. 2001 ; Potvin et al. 2008]. .

Une revue récente a souligné que les principales motivations des patients atteints de schizophrénie à consommer du cannabis étaient la recherche de l'euphorie induite par la substance, la recherche de relaxation et de contact sociaux [Dekker et al. 2009]. Ces motivations ne sont pas spécifiques. Peu de patients ont avancé comme raison de leur consommation une automédication de symptômes psychotiques ou d'effets indésirables de traitements, l'amélioration de l'anxiété souvent avancée par les patients s'avérant en réalité l'amélioration d'une anxiété liée au sevrage [D'Souza et al. 2005 ; Dekker et al. 2009 ; Green et al. 2004 ; Schofield et al. 2006].

Ces auteurs ont également souligné la conscience des patients que le cannabis aggravait certains symptômes positifs [Dekker et al. 2009].

Facteurs génétiques

Dans l'étude Edinburgh High Risk Study, les sujets à haut risque génétique de schizophrénie âgés de 16-25 ans (n=155) consommaient plus fréquemment de cannabis (OR pour consommation importante : 7.4 ou consommation actuelle : 6.1) par rapport

à des sujets témoins [Miller et al.

2001]. Une autre étude a retrouvé que la fréquence des addictions était plus élevée dans un groupe de patients atteints de schizophrénie et leur apparentés que chez des sujets témoins et leurs apparentés [Smith et. 2008].

Dans une étude comparant 23 patients atteints de schizophrénie hospitalisés pour un épisode psychotique aigu ayant consommé du cannabis (avec analyses toxicologiques positives) à 46 patients atteints de schizophrénie témoins abstinentes, le risque de schizophrénie chez les apparentés du 1er degré était plus élevé dans le groupe des consommateurs (OR : 9.05, CI [0.9,219], $p=0.04$) suggérant une prédisposition commune à l'usage de cannabis (et aux réactions psychotiques sous cannabis) et à la schizophrénie [Mc Guire et al. 1995]. Cependant, dans une autre étude comparant un groupe de patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis ($n=182$) et un groupe de patients non consommateurs ($n= 552$) la fréquence des antécédents familiaux de schizophrénie était comparable dans les deux groupes [Boydell et al. 2007].

5.2.3.1. Gène codant pour le récepteur cannabinoïde CNR1 et schizophrénie

Certains polymorphismes du gène CNR1 codant pour les récepteurs cannabinoïde CB1 pourraient être associés aux schizophrénies hébéphréniques [Ujike et al. 2002]. Dans une étude cas témoins comparant la fréquence des allèles codant le récepteur CB1 (3'-UTR CNR1) chez 113 patients schizophrènes, dont 68 avec abus de substances, et 111 sujets témoins, Martinez-Gras et al. [2006] ont retrouvé que la fréquence de l'allèle 4 était plus élevée chez les témoins que chez les patients schizophrènes, indépendamment de l'abus de substances. Une étude récente a retrouvé une association entre schizophrénie et certains allèles codant le récepteur CB2 [Ishiguro et al. 2009]. Dans une étude cas témoins comportant 133 patients atteints de schizophrénie et 141 témoins, certains polymorphismes du gène codant le CNR1 auraient une influence pharmacogénétique sur la réponse au traitement [Hamdani et al. 2008].

Ces résultats préliminaires demandent à être confirmés, d'autres études n'ayant pas retrouvé d'association entre polymorphismes du gène codant le récepteur CB1 (CNR1) et schizophrénie [Tsai et al. 2000] notamment une étude cas-témoins comparant 750 patients atteints de schizophrénie et 688 sujets témoins [Zammit et al. 2007].

Certains variants génétiques concernant les récepteurs dopaminergiques de type D2 ou D3 pourraient être commun aux addictions et à la schizophrénie [Duaux et al. 1998 ; Krebs et al. 1998, Noble et al. 2003] mais l'effet est vraisemblablement mineur. Il faut noter que les facteurs génétiques peuvent aussi avoir une influence via certains

phénotypes cliniques caractérisés par certains traits de personnalité (impulsivité, recherche de sensation...) [Hale et al. 2003].

Traits de personnalité

Impulsivité, recherche de sensations Comme chez les sujets non schizophrènes, des niveaux élevés de recherches de sensation et d'impulsivité jouent un rôle favorisant les conduites addictives chez les patients atteints de schizophrénie [Derveaux et al. 2001 ; Gut-Fayand et al. 2001 ; Liraud & Verdoux 2000]. Chez ces patients, les traits de personnalité antisociaux (réactualisant le concept d'héboïdophrénie décrit par Kahlbaum en 1890) sont également associés à l'abus de substances [Mueser et al. 1997]. Néanmoins, ces études ont évalué l'ensemble des conduites addictives sans analyser spécifiquement les données concernant les patients avec abus/dépendance au cannabis. Par exemple, dans une étude sur la consommation de tabac chez les sujets atteints de schizophrénie, on n'a pas retrouvé de liens entre impulsivité et consommation de tabac dans cette population, et seuls les scores de la sous-échelle de désinhibition de la SSS étaient plus élevés chez les fumeurs que chez les non fumeurs. [Derveaux et al. 2004]. Depuis, plusieurs études ont évalué ces dimensions dans d'autres pathologies psychiatriques avec comorbidités addictives, en particulier dans les troubles bipolaires, mais pas concernant spécifiquement l'abus/dépendance au cannabis. Une autre façon d'évaluer la prise de risque est d'utiliser l'Iowa Gambling Task ce qui a été réalisé dans une étude chez les adolescents atteints de schizophrénie qui a retrouvé que ces patients privilégiaient les récompenses à court terme et sous estimaient les conséquences à long terme par rapport à des sujets sains appariés, ce qui pourraient augmenter la vulnérabilité aux conduites addictives de cette population [Kester et al. 2006].

Vulnérabilité neurobiologique

Les patients psychotiques peuvent avoir une vulnérabilité neurobiologique aux consommations de certaines substances. Dans un protocole expérimental en double

aveugle, évaluant les effets du THC contre placebo chez des patients atteints de schizophrénie stabilisés sous traitement antipsychotique, les patients se sont révélés plus sensibles aux effets psychotomimétiques du THC que les sujets témoins : 80% des patients ont présenté des symptômes psychotiques positifs (évalués à l'aide de l'échelle PANSS) lors de l'administration de 2,5 mg de THC contre 35% des sujets sains [D'Souza et al. 2005, 2009].

Par ailleurs, Chambers et al. [2001] ont avancé l'hypothèse que certaines anomalies neurobiologiques, propres à la schizophrénie, pouvaient favoriser la vulnérabilité aux conduites addictives. Ces anomalies seraient d'origine neurodéveloppementale, survenant précocement dans la vie des patients atteints de schizophrénie, mais ne s'exprimant qu'à l'adolescence [Murray & Lewis 1987]. D'une part, certaines anomalies de l'hippocampe associées à la schizophrénie entraîneraient une hyperactivité des neurones dopaminergiques du nucleus accumbens, comparable à celle induite par la consommation de drogues qui augmenteraient de ce fait la vulnérabilité aux conduites addictives [Chambers et al. 2001]. D'autre part, le contrôle inhibiteur du cortex préfrontal sur la consommation de substances addictives serait altéré chez les patients atteints de schizophrénie [Chambers et al. 2001]. Ces anomalies expliqueraient la plus grande sensibilité des patients atteints de schizophrénie aux effets des substances toxicomanogènes et à la survenue de la dépendance, plus rapide chez ces patients, et avec des doses plus faibles, par rapport aux sujets non schizophrènes [D'Souza et al. 2009, Peters et al. 2009b].

D'autres auteurs ont souligné que les déficits du système dopaminergique mésolimbique impliqués dans le système de récompense chez les patients atteints de schizophrénie pouvaient favoriser les conduites addictives [Green 2005]*

3. INFLUENCE DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS SUR L'EMERGENCE ETL'EVOLUTION DES TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES

Le fait que plusieurs études rétrospectives aient retrouvé que la consommation de cannabis chez les patients atteints de schizophrénie précédait généralement de plusieurs années les symptômes psychotiques a soulevé la question du rôle déclenchant du cannabis dans cette pathologie.

5.3.1.1. Etudes épidémiologiques

Plusieurs études longitudinales en population générale, ont montré que le cannabis augmentait le risque de survenue de troubles psychotiques, en particulier de schizophrénie.

Une étude, portant sur plus de 50.000 jeunes conscrits suédois suivis sur une période de 27 ans a montré que les consommateurs de cannabis avaient un risque ultérieur de schizophrénie 2,4 fois plus élevé que les non consommateurs [Zammit et al. 2002].

L'étude néerlandaise Némésis a porté sur 4045 sujets en population générale [Van os et al. 2002] après 3ans de suivi, les scores de la brief psychiatric rating scale(BPRS) évaluant l'intensité des symptômes psychotiques étaient plus élevés chez les consommateurs de cannabis que chez les sujets abstinents (OR : 2,76).

Dans l'étude néo-zélandaise Dunedin Multidisciplinary Health and development Study, étude longitudinale de santé mentale d'une cohorte de 759 sujets nés en 1972 et 1973, suivis pendant 26 ans, 10% consommateurs de cannabis (n=3/29) ont développé des troubles schizophréniques contre 3% des non consommateurs (n=22/730) [Arsenault et al. 2002].

L'étude longitudinale néo-zélandaise Christchurch Health and development Study va dans le même sens : l'augmentation du risque est liée à la sévérité de la consommation de cannabis, les consommateurs quotidiens ayant le risque le plus élevé (1,6 à 1,8 fois plus élevés que les non consommateurs, y compris en tenant compte des facteurs confondants tels que la consommation d'autres substances) [Fergusson et al. 2005].

Enfin, dans une population d'étudiantes, la consommation de cannabis était associée à la survenue de symptômes psychotiques positifs et négatifs [Verdoux et al. 2003] un effet dose réponse a été retrouvé : les scores de symptomatologie psychotique augmentaient avec la fréquence de la consommation. D'autres études vont dans le même sens Ces études ont été commentées dans plusieurs articles de synthèse qui concluent tous sur une augmentation du risque de survenue de troubles psychotiques, en particulier de schizophrénie avec la consommation de cannabis [BenAmar et potvin. 2007 ; degenhardt, Hall. 2006, DeLisi. 2008 ; Difor et al. 2007 ; D'Souza. 2007 ; Hall, degenhardt. 2008].

L'hypothèse du lien de causalité entre consommation de cannabis et troubles schizophréniques ultérieurs a été étayé par plusieurs arguments : effet dose-réponse, temporalité, direction (l'exposition au cannabis précède la survenue des troubles psychotiques), spécificité et plausibilité biologique [Compton et al. 2009 ; D'Souza 2007 ; Le Bec et al. 2009 ; verdoux et al.2005].

Dans une revue critique, Zammit et al, ont évalué les biais pouvant surestimer ou sous-estimer l'augmentation du risque de schizophrénie par le cannabis. L'association entre consommation de cannabis et augmentation de troubles psychotiques ultérieurs persiste lorsque les facteurs confondants, sont pris en considération en particulier la consommation lors des prodromes des troubles schizophréniques, les effets psychotomimétiques liés à l'intoxication et les sujets perdus de vue. L'association est d'autant plus robuste qu'il existe un effet dose dépendant non retrouvé avec d'autres pathologies influencées par la consommation de cannabis en particulier les troubles de l'humeur [Price et al. 2009].

En outre, une étude reprenant les données de l'étude National Comorbidity survey, menée en population générale, a montré que l'existence simultanée d'antécédents d'abus sexuels dans l'enfance et de consommation de cannabis, augmentait le risque de présenter des troubles psychotiques (OR=6,93, 95%IC=1.39-34.63, P=0,02) par rapport à la survenue isolée soit d'abus sexuels dans l'enfance, soit de consommation de cannabis [Houston et al. 2008].

Méta-analyses sur les troubles psychotiques chez les consommateurs de cannabis

La méta-analyse de Henquet et al. [2005a] sur 7 études a confirmé le risque de troubles psychotiques ultérieurs plus élevé chez les consommateurs de cannabis par rapport aux non consommateurs (OR : 2,1, IC 95% :1,7-2,5). La méta-analyse de Semple et al. [2005] sur 7 études a également retrouvé un risque augmenté chez les consommateurs de cannabis (OR : 2,9 IC95% :2,4-3,6). La méta-analyse de Moore et al. [2007], sur 35 études longitudinales en population générale, a retrouvé que le risque de troubles psychotiques ultérieurs était plus élevé chez les consommateurs de cannabis par rapport aux non consommateurs (OR=1,41, 95% CI 1,20-1,65). Relation dose- effet.

Une relation dose-effet a été retrouvée dans certaines études longitudinales, le risque de troubles psychotiques augmentant avec l'intensité de la consommation de cannabis. Ainsi dans l'étude suédoise, le risque de schizophrénie était de 3,8 % pour les sujets qui avaient consommé du cannabis, plus de 50 fois vs 0,6% chez les non consommateurs (OR=6,7) [Zammit et al. 2002].

Dans l'étude Némésis, le risque augmentait également chez les plus gros

consommateurs (OR=6,8, IC 95% :1,8-25,9) et un odd ratio à 24 pour les sujets qui consommaient les doses les plus importantes [Van Os et al. 2002]. Dans la meta-analyse de Moore et al. [2007] le risque était également plus élevé en cas de consommation fréquente (OR=2,09 (95% CI 1,54-2,84).

4. SPECIFICITE DE CONSOMMATION DE CANNABIS SUR L'EMERGENCE DES TROUBLES PSYCOTIQUES

L'augmentation du risque de troubles schizophréniques n'est pas liée à la consommation d'autres

drogues : Dans les études d'Arseneault et al. [2002], Henquet et al. [2005a], Van Os et al. [2002],

Zammit et al. [2002], la relation entre consommation de cannabis et risque des troubles schizophréniques ultérieurs persistait après ajustement sur la consommation d'autres substances en particulier d'amphétamines. Enfin, le risque reste significatif si l'on prend en compte d'autres facteurs confondants, en particulier l'existence de symptômes psychotiques préexistants ou d'autres troubles psychiatriques [Arseneault et al. 2002 ; Fergusson et al. 2003 ; Verdoux et al. 2005]. Dans une méta-analyse, l'association entre consommation de cannabis et troubles psychotiques ultérieurs n'était pas liée à des facteurs confondants tels que l'âge, le sexe, les antécédents familiaux de troubles psychiatriques, la consommation d'autres substances et le milieu urbain [Henquet et al. 2005a].

Evolution de la consommation de cannabis sur l'incidence et la prévalence de la schizophrénie

En population générale, la grande majorité des sujets ne développe pas de troubles psychotiques

après avoir fumé du cannabis [D'Souza et al. 2009 ; BenAmer, povin 2007].

Dans l'étude longitudinale suédoise, seuls 3% des sujets qui avaient consommé régulièrement du cannabis ont présenté, ultérieurement, des troubles schizophréniques. L'augmentation du risque de schizophrénie par le cannabis n'a pas entraîné jusqu'ici d'augmentation notable de l'incidence des troubles schizophréniques, en population générale mais peu d'études ont évalué ces aspects.

Une étude sur l'incidence et la prévalence de la schizophrénie et des autres troubles

psychotiques entre 1996 et 2005, dans les registres du général Practice Research Database (GPRD) au Royaume Uni, n'a pas retrouvé d'augmentation de ces paramètres, malgré une augmentation de la consommation de cannabis multipliée par 4 entre 1972 et 2002 [Freisher et al. 2009].

Le GPRD est une base de données sanitaires utilisant la classification ICD de l'OMS, issue des registres tenus à jour par les médecins généralistes, référent du NHS et qui couvre 95% de la population britannique.

En outre, dans les registres « Hospital Episode Statistics HES » les admissions pour schizophrénie et autres troubles psychotiques au Royaume Uni, ont légèrement baissé entre 1998/1999 et 2005/2006. Cependant, l'étude épidémiologique du canton de Zurich a suggéré que la hausse des hospitalisations pour première décompensation psychotique retrouvée dans les classes d'âge les plus jeunes entre 1977 et 2005, coïncident avec la hausse de la consommation de cannabis en population générale, observée à la fin des années 1990.

D'après certaines projections, à partir d'une étude épidémiologique sur 2 sites au Royaume Uni, l'augmentation de la fréquence des troubles schizophréniques liée à la consommation de cannabis ne pourrait survenir qu'après 2010 [Hickman et al. 2007].

Plausibilité biologique

Anomalies du système endocannabinoïde dans la schizophrénie.

Système endocannabinoïde et schizophrénie

Le système cannabinoïde a été particulièrement étudié dans la schizophrénie ces dernières années. Une étude a retrouvé des concentrations de cannabinoïdes endogènes tels que l'anandamide et le palmityléthanolamide, plus élevées dans le liquide céphalorachidien (LCR) des patients atteints de schizophrénie (n=10) que chez les sujets témoins [Leweke et al. 1999].

Ces résultats ont été confirmés dans une population de patients atteints de schizophrénie lors du 1er épisode psychotique avant traitement (n=47) par rapport à un groupe de sujets témoins (n=84) [Giuffrida et al. 2004]. Dans une étude chez des patients atteints de schizophrénie non traitée, lors du 1er épisode psychotique, l'augmentation d'anandamide était plus élevée chez les patients qui avaient consommé plus de 20 fois du cannabis (n=19) par rapport à ceux qui en avaient consommé moins de 6 fois (n=25), suggérant une modulation des taux d'anandamide par la consommation de cannabis [Leweke et al. 2007]. L'élévation du taux

d'endocannabinoïdes a également été retrouvée chez les sujets présentant des prodromes de schizophrénie (n=27, dont 11 ont développé ultérieurement des troubles schizophréniques), par rapport à des sujets témoins (n=81) [Koethe et al. 2009]. Une autre étude qui a confirmé l'augmentation de taux périphériques d'anandamide, a également suggéré que ces taux n'étaient pas modifiés par les traitements antipsychotiques atypiques [Potvin et al. 2008]. Selon les auteurs de ces études, l'augmentation du taux d'anandamide chez les patients avant traitement pourrait correspondre à une adaptation compensatrice de l'hyperdopaminergique rencontrée dans la schizophrénie [Giuffrida et al. 2004, Koethe et al. 2009, Leweke et al. 1999].

. Etudes post mortem

Des études post mortem ont montré que la densité des récepteurs cannabinoïdes CB1 était augmentée dans le cortex préfrontal [Dean et al. 2001] ou dans le cortex cingulaire postérieur [Newell et al. 2006] de patients atteints de schizophrénie, non consommateurs de cannabis.

Néanmoins, une autre étude n'a pas confirmé ces résultats [Koethe et al. 2007]. Dans une autre étude post mortem, Eggen et al. [2008] ont retrouvé des niveaux d'ARNm et d'expression des protéines des récepteurs cérébraux CB1 plus faibles chez les patients atteints de schizophrénie par rapport aux sujets témoins, suggérant aux auteurs un mécanisme compensateur augmentant la transmission gabaergique.

Interaction entre les systèmes cannabinoïdes, GABAergiques, glutamatergiques et dopaminergiques dans la schizophrénie

Comme les patients atteints de schizophrénie ont des déficits gabaergiques et glutamatergiques les effets inhibiteurs des cannabinoïdes pourraient expliquer pourquoi ces substances favorisent les effets psychomimétiques [D'Souza et al. 2009].

L'interaction entre systèmes cannabinoïdes et systèmes dopaminergiques, notamment ceux impliqués dans la schizophrénie, est étroite et les interactions du THC sur la transmission dopaminergique sont bien établies [D'Souza et al. 2005 ; Fernandez-Espejo et al. 2009].

Une étude chez l'animal a suggéré que l'activation des récepteurs CB1 altérerait le filtrage sensoriel au niveau limbique et pouvait de ce fait favoriser la vulnérabilité aux troubles psychotiques

[Hajos et al. 2008].

Plusieurs auteurs soutiennent que l'augmentation du risque de troubles psychotiques par le cannabis est liée à une dysrégulation de la transmission dopaminergique induite par cette substance [Broome et al. 2005 ; Verdoux et al. 2003]. Broome et al. ont notamment suggéré que la dysrégulation de la transmission dopaminergique entraînait des erreurs d'interprétation concernant les événements survenant dans l'environnement qui associés à d'autres facteurs environnementaux tels que l'isolement social, les milieux urbains, et l'immigration des parents pouvaient précipiter l'entrée dans la schizophrénie [Broome et al. 2005]

Il faut souligner que la transmission dopaminergique est déjà augmentée à ce niveau chez les sujets présentant des prodromes de schizophrénie par rapport à des sujets témoins, comme l'a montré une étude en Pet-scan récente [Howes et al. 2009]. L'activation des récepteurs CB1 et de la transmission dopaminergique qui en découle peut expliquer les symptômes positifs induits par la consommation de cannabis chez les sujets sains mais explique plus difficilement des effets psychotomimétiques prolongés après l'élimination du THC de l'organisme, en particulier des troubles schizophréniques [D'Souza et al. 2005, 2009 ; Fernandez-Espejo et al. 2009]. Par analogie avec la sensibilisation des systèmes dopaminergiques induite par les amphétamines un autre mécanisme possible est celui de la sensibilisation des systèmes dopaminergiques par la consommation de cannabis, notamment en raison de l'augmentation de transmission dopaminergique au niveau du striatum par les agonistes des récepteurs CB1 [D'Souza et al. 2004]. Alors que le système endocannabinoïde module l'hyperactivité dopaminergique, la Down régulation induite par l'exposition répétée de cannabinoïdes exogènes pourrait favoriser la sensibilisation [Fernandez-Espejo et al. 2009]. Chez l'homme, des observations de troubles psychotiques, éprouvés par des patients consommateurs de cannabis, avec l'apparition d'épisodes psychotiques de plus en plus fréquents et sévères au cours du temps et leur survenue de plus en plus précoce à chaque nouvelle consommation, vont dans ce sens [Luzi et al. 2008]. L'hypothèse d'une sensibilisation par la consommation de cannabis est discutée : D'Souza et al. [2008] ont retrouvé que les effets psychotomimétiques induits par le cannabis étaient émoussées chez les consommateurs réguliers de cannabis, alors que les effets

euphorisants étaient comparables à ceux ressentis par les volontaires sains ayant consommé occasionnellement du cannabis, d'autre part la Down régulation des récepteurs CB1 pouvant expliquer l'hyperdopaminergie au niveau du striatum n'est pas clairement établie. Chez l'animal l'administration chronique de cannabis s'accompagne d'une Down-régulation des récepteurs CB1, variable selon les structures cérébrales dans son intensité et dans son délai d'apparition

[D'Souza et al. 2008]. Chez l'animal, elle est notamment de plus grande amplitude dans l'hippocampe. La tolérance après exposition chronique de cannabis survient en 3 à 7 jours pour certains effets tels que l'analgésie, l'inhibition motrice et l'hypothermie alors que la tolérance pour les effets sur la mémoire et effets endocriniens se développe sur plusieurs semaines à plusieurs mois [D'Souza et al. 2008].Hypothèse neurodéveloppementale et influence du THC sur les systèmes cannabinoïdes

Un certain nombre d'études neurobiologiques peuvent aider à la compréhension de l'association entre consommation de cannabis et développement ultérieur de troubles schizophréniques. Le système endocannabinoïde est impliqué dans le développement neuronal et joue un rôle important lors de la phase de développement cérébral à l'adolescence.

La stimulation de ce système par des cannabinoïdes exogènes désensibilise les récepteurs CB1 qui ne peuvent plus remplir leur rôle de neuroprotection et ainsi entraîner des anomalies neurobiologiques fines, mais durables pouvant avoir un retentissement sur le comportement [Freedman 2008].

Selon Realini et al. [2009], des altérations du système endocannabinoïde, par exemple celles induites par la consommation de Delta-9THC, peuvent entraîner des anomalies des protéines synaptiques et de la morphologie synaptique, altérant la réponse de certaines régions cérébrales aux stimuli externes ou internes.

Les études chez l'animal ont montré que l'administration de cannabis lors de la période néonatale et de l'adolescence, lorsque le niveau de plasticité neuronale est très élevé, induisent des anomalies comportementales persistantes à l'âge adulte (alors qu'une exposition similaire au cannabis chez des animaux adultes n'entraîne pas de modifications comportementales ou cognitives) [Trezza et al. 2008 ; Delisi. 2008 ; Viveros et al. 2005], en provoquant notamment des troubles anxieux, cognitifs [Schneider et Koch 2003] et des anomalies de la socialisation [Schneider et Koch 2005]. Ces résultats n'ont cependant pas été répliqués dans toutes les études et sont discutés [Delizi 2008].

Les études ayant utilisé des modèles animaux de schizophrénie sont rares. Celle de Schneider & Koch [2007], chez les rats traités par l'agoniste cannabinoïde WIN 55,212-2 a retrouvé des déficits de la propulsion inhibitrice, considérés comme des modèles animaux de la schizophrénie.

Des anomalies structurales ont été retrouvées dans des régions liées aux troubles psychotiques tels que le noyau accumbens, l'amygdale, le noyau caudé et l'hippocampe ; cependant, il faut noter que le mécanisme d'action de l'agoniste cannabinoïde WIN 55,212-2 est différent de celui du Delta-9THC et que le cannabis contient plusieurs cannabinoïdes.

L'auto administration de cannabinoïdes atténue les déficits induits chez l'animal par le PCP, en particulier les anomalies cognitives et du comportement [Spano et al. 2009]. Cependant, d'autres études ont retrouvé une aggravation des anomalies cognitives induites par le PCP [Vigano et al. 2009]. Chez l'homme, certaines études longitudinales ont retrouvé que la consommation de cannabis pouvait induire certains déficits cognitifs, en particulier visuo-spatiales et des troubles de l'attention ainsi que des effets favorisant l'impulsivité [Sundram 2006]. 5.3.1.7. Précocité du début de la consommation de cannabis.

Plusieurs arguments suggèrent que la précocité du début de la consommation de cannabis a un rôle favorisant les troubles schizophréniques. L'étude longitudinale Dunedin Study a retrouvé une augmentation du risque de troubles schizophréniques ultérieurs chez les sujets qui ont débuté leur consommation de cannabis avant l'âge de 15 ans (OR=3,12 à l'âge de 15 ans VS 1,42 à l'âge de 18 ans). [Arsenault et al. 2002] , dans l'étude de Stefanis et al. [2004] ; la corrélation entre consommation de cannabis et l'existence de symptômes psychotiques prodromiques chez 3500 jeunes en population générale, était également plus marquée lorsque la consommation avait débuté avant l'âge de 16 ans.

Une étude cas-témoins a aussi retrouvé une corrélation entre la précocité de la consommation de cannabis et l'âge de survenue des premiers symptômes psychotiques [Barnett et al. 2007].

Une étude d'imagerie cérébrale a retrouvé des anomalies de la substance blanche chez 35 patients présentant un premier épisode psychotique et ayant consommé du cannabis avant l'âge de 17 ans, en particulier au niveau du fasciculus uncinate, de la capsule antéro-interne et au niveau frontal

Peters et al. 2009]. Ces anomalies n'étaient pas retrouvées dans le groupe de patients

abstinents avant l'âge de 17 ans ni dans le groupe témoin de sujets sains non-consommateurs.

En population générale, certaines études ont retrouvé que la consommation de cannabis avant l'âge de 15-16 ans induisait certains troubles cognitifs pouvant persister après sevrage [Pop et al. 2003], et de ce fait pourraient favoriser l'apparition de troubles schizophréniques.

Alors qu'elle favorise les troubles cognitifs à long terme chez l'enfant [Karila et al. 2006], il faut noter que l'exposition au cannabis pendant la grossesse de la mère ne semble pas favoriser la survenue de symptômes psychotiques ultérieurs, comme l'a montré l'étude longitudinale Avon Longitudinal Study of Parents and children (ALSPAC) dans une population de 6356 adolescents âgés de 12 ans [Zammit et al. 2009].

Dans une revue sur les effets à long terme de la consommation de cannabis lors de la grossesse, Jutras-Aswad et al. [2009] n'ont pas retrouvé d'augmentation de risque de troubles

schizophréniques ultérieurs mais ces auteurs ont aussi souligné que ce risque devait être évalué dans des cohortes comportant un nombre plus important de sujets.

Augmentation du risque chez les sujets vulnérables

Les sujets vulnérables aux troubles schizophréniques peuvent être des apparentés de patients schizophrènes, des sujets schizotypiques et/ ou des sujets présentant des symptômes prodromiques, évalués avec des instruments spécifiques. Les études épidémiologiques longitudinales Nemesis, Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study et Early Developmental Stages of Psychopathology Study ont montré que les patients vulnérables aux troubles psychotiques étaient plus à risque de transition vers des troubles schizophréniques avec la consommation de cannabis [Arseneault et al. 2001 ; Henquet et al. 2005 ; Van OS et al. 2002].

Une étude dans une population non clinique d'étudiants va dans le même sens : Les sujets présentant un haut niveau de vulnérabilité aux troubles psychotiques, évalués à l'aide d'entretiens structurés, ont rapporté plus fréquemment des perceptions inhabituelles et des sentiments d'hostilité de l'entourage après consommation de cannabis que les sujets sans marqueurs de vulnérabilité [Verdoux et al. 2003].

Cannabis et trouble de la personnalité schizotypique

Plusieurs études ont retrouvé des liens entre consommation de cannabis et trouble de personnalité schizotypique qui appartient au spectre des troubles schizophréniques, et qui est caractérisé par des pensées bizarres, un isolement social, une méfiance et des anomalies perceptuelles.

Dans une population de consommateurs de cannabis (n=20) et de sujets témoins, les premiers avaient des scores plus élevés aux échelles de schizotypie Schizotypal Personality questionnaire (SPQ) et Perceptual Aberration Scale [Mass et al. 2001].

Dans une population d'étudiants, âgés de 18 à 25 ans (n=196, âge moyen 22 ans), les consommateurs d'au moins 2 cigarettes de cannabis par semaine (n=98), avaient des scores plus élevés que les non consommateurs à l'échelle de schizotypie Unusual Experiences et à l'échelle

D'idéation délirante en population générale Peters Délusions Inventory (PDI), par rapport aux sujets témoins [Nunn et al. 2001].

Dans une population d'étudiants, âgés de 18 à 25 ans (n=232), les consommateurs avaient des scores plus élevés que les non consommateurs aux échelles de schizotypie SPQ et Magical Idéation Scale [Dumas et al. 2002].

Dans une population d'étudiants, âgés de 18 à 25 ans (n=60), les consommateurs de cannabis avaient des scores plus élevés que les non consommateurs à l'échelle SPQ, sur toutes les dimensions : interpersonnelles, distorsions cognitives et perceptuelles et désorganisation [bailey, swallow 2004] Dans une population de consommateurs de cannabis (au moins une fois par semaine dans le mois précédant l'étude, n=16) et de sujets témoins (n=20), les premiers avaient des scores plus élevés à l'échelle SPQ, avec une corrélation entre l'importance de la consommation et la sévérité des scores [Skosnik et al. 2006].

Dans une population de jeunes adultes (n=137, âge moyen : 22 ans), la fréquence des symptômes psychotiques rapportés lors de la consommation de cannabis était la plus élevée chez les sujets qui avaient les scores les plus élevés de schizotypie. [Barkus et al. 2006]

Dans une population de 477 sujets, Stirling et al. [2008] ont retrouvé une association entre les scores les plus élevés de schizotypie à l'échelle SPQ et la survenue de symptômes psychotiques.

Dans une étude comparant 36 frères et sœurs sain(e)s d'adolescents

schizophrènes, sans signes prodromiques à l'échelle Structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS) et 72 sujets témoins, les apparentés consommateurs de cannabis avaient des scores plus élevés à la sous échelle désorganisation de l'échelle SPQ et à la sous échelle hyperactivité-inattention de l'échelle Strengths & Difficulties Questionnaire (SDQ), par rapport aux apparentés non consommateurs alors qu'il n'y avait pas de différence chez les sujets sains entre consommateurs et non consommateurs [Hollis et al. 2008].

Dans une population d'étudiants âgés de 18 à 26 ans (n=950, âge moyen 20 ans), les consommateurs de cannabis (au moins une fois dans les 3 mois précédant l'étude) avaient des scores plus élevés que les non consommateurs à l'échelle SPQ en particulier sur les dimensions de distortions cognitives et de désorganisation [Esterberg et al. 2009]. Il existait dans cette étude une relation entre l'importance de la consommation (nombre de consommation de cannabis par semaine) et la sévérité des scores à l'échelle SPQ.

Le problème de ces études est qu'il s'agit d'études transversales cas-témoins qui ne peuvent pas mettre en évidence de sens de causalité : la consommation de cannabis peut favoriser les traits schizotypiques, inversement, les traits schizotypiques peuvent aussi favoriser la consommation de cannabis ; le sens de causalité peut être aussi bidirectionnel ; et enfin un troisième facteur peut favoriser l'émergence simultanée de ces deux paramètres. Un autre problème, soulevé par Van Dam et al. [2008] est la sous estimation de la consommation d'autres drogues dans les analyses,

en particulier de stimulants et d'ectasy, ce qui peut être un biais : les scores aux échelles de schizotypie SPQ sont plus élevés chez les sujets consommant du cannabis seulement par rapport aux sujets abstinents, mais moins élevés par rapport aux sujets consommateurs de plusieurs substances. Interaction gène/environnement(GxE)

La consommation de cannabis n'est ni nécessaire ni suffisante, pour développer des troubles schizophréniques : seule une minorité de sujets exposés au cannabis vont développer ultérieurement des troubles schizophréniques, et tous les patients atteints de schizophrénie n'ont pas été exposés au cannabis [D'souza et al. 2009]. Les raisons de la vulnérabilité plus grande de certains sujets aux effets psychotominitiques restent mal élucidées. Plusieurs auteurs ont souligné que chez certains sujets présentant des facteurs de vulnérabilité, en particulier des facteurs de vulnérabilité génétiques, la consommation de cannabis pourrait favoriser la transition vers un trouble schizophrénique, témoignant d'une interaction entre gènes et environnement

[Delisi 2008 ; Henquet et al. 2008, verdoux et al. 2005]. Dans l'étude de Henquet et al [2005b], le risque de développer un trouble schizophrénique après exposition au cannabis était plus élevé chez les sujets ayant des antécédents familiaux de troubles psychotiques.

Une interaction GxE a été retrouvée dans l'étude longitudinale néo-zélandaise Dunedin Multidisciplinary health and development study : Les sujets porteurs de l'allèle val-val158 du gène codant la catechol-o-méthyltransférase (COMT) (25% des sujets de l'étude) et qui avaient consommé du cannabis avaient aussi un risque 10 fois plus élevé de présenter des troubles psychotiques que les porteurs de l'allèle met-met [Caspi et al. 2005]. Dans une autre étude en double aveugle contre placebo évaluant les effets du cannabis chez des patients psychotiques (n=36), des apparentés de patients psychotiques (n=12) et des sujets témoins (n=32), les sujets porteurs de l'allèle val-val étaient plus sensibles aux symptômes psychotiques induits par le THC

que les sujets porteurs de l'allèle met-met [Henquet et al. 2006]. Dans une étude sur des patients psychotiques (n=31) et des sujets témoins (n=25), les sujets porteurs de l'allèle Val158 Met Val de la COMT présentaient plus fréquemment des hallucinations lors de la consommation de cannabis

que les porteurs de l'allèle met- met [Henquet et al. 2009]. L'allèle Val158 Met Val de la COMT pourrait être associée à une augmentation de la transmission dopaminergique [Bilder et al. 2004].

Cependant, toutes les études n'ont pas retrouvé ces interactions GxE ; par exemple une étude cas témoins sur des patients atteints de schizophrénie (n=493) n'a pas retrouvé d'interaction entre la présence de l'allèle Val158 Met Val de la COMT, la consommation de cannabis et le risque de troubles psychotiques [Zammit et al. 2007]. Une autre étude cas témoin comparant des patients à haut risque génétique (n=100), évalués lors du 1er épisode de schizophrénie à des sujets apparentés (n=63) et témoins (n=100), n'a pas retrouvé de fréquence plus importante de la consommation de cannabis, y compris de la consommation régulière, chez les apparentés par rapport aux sujets témoins [Veling et al. 2008]

Les facteurs favorisant les troubles psychotiques après usage de cannabis

- Début de la consommation avant l'âge de 15ans [Arseneault et al. 2002]
- Consommation de cannabis supérieure à 50 fois [Zammit et al. 2002]
- Antécédents familiaux de troubles psychotiques [Mc Guire et al. 1995]

- Porteurs de l'allèle val-val de la COMT [Caspi et al. 2005]
- Traumatismes dans l'enfance [Haley et al. 2009], en particulier antécédents d'abus sexuels [Compton et al. 2004b ; Houston et al. 2008]
- Trouble de la personnalité schizotypique [Barkus et al. 2006]
- Isolement social [Broome et al. 2005]
- Parents immigrés [Broome et al. 2005]

5. INFLUENCE DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS SUR LES PREMIERS EPISODES PSYCHOTIQUES

Fréquence de l'abus ou dépendance au cannabis lors du premier épisode psychotique

Certaines études ont souligné que la fréquence de l'usage de cannabis était comparable chez les patients schizophrènes, lors du 1er épisode psychotique, et en population générale du même âge (entre 5,6 et 7,7%) [Archie et al. 2007], alors que la fréquence de l'abus/dépendance est plus élevée chez les patients (Tableau XII).

Une étude sur un groupe de patients présentant un 1er épisode psychotique (n=280) a notamment retrouvé que la fréquence de la consommation de cannabis (au moins une fois dans la vie) était comparable à celle d'un groupe témoin mais que les patients psychotiques étaient plus fréquemment des consommateurs quotidiens, que leur consommation était plus ancienne, et qu'ils consommaient du cannabis plus fortement dosé en THC que les sujets témoins [Di forti et al.2009].

Lors du 1er épisode psychotique, de nombreuses études ont retrouvé des fréquences élevées d'abus ou dépendance au cannabis (Tableau XII). Dans une méta-analyse évaluant la fréquence de l'abus/dépendance au cannabis chez les patients présentant un 1er épisode psychotique, le taux médian d'abus /dépendance était de 44% sur la vie entière et de 28% au moment de l'étude, taux plus élevés que chez les patients plus âgés [Koskinen et al. 2009]. Le cannabis est la substance la

plus consommée lors du 1er épisode, alors que l'alcool est la substance la plus consommée chez les patients les plus âgés [Archie et al. 2007]. L'âge moyen de début de la consommation de cannabis chez les patients est d'environ 15 ans [Barnett et al. 2007]. La fréquence de l'abus /dépendance au cannabis chez les patients présentant un 1er épisode psychotique a tendance à augmenter ces dernières années, comme en témoignent les résultats de 2 études transversales dans la région de bordeaux : au cours

des années 2001-2002, la fréquence de l'abus/dépendance au cannabis lors du 1^{er} épisode psychotique était de 64% contre 22% au cours des années 1996-1997 [Verdoux et al. 1999, Cougnard et al. 2004, Verdoux et al. 2005].

Dans une étude dans le sud de Londres, la consommation de cannabis a davantage augmenté depuis les années 1960 chez les patients psychotiques que chez les patients présentant d'autres troubles psychiatriques, notamment des troubles anxieux, des troubles dépressifs et des troubles de la personnalité [Bodell et al. 2006].

L'abus et/ou dépendance au cannabis est fréquemment associé aux addictions à d'autres substances [Archie et al. 2007 ; Barnett et al. 2007]. 2. Âge de survenue des premiers troubles psychotiques

La consommation de cannabis pourrait raccourcir l'apparition des troubles schizophréniques.

Plusieurs études cas-témoins ont en effet suggéré que la consommation de cannabis avant les premiers signes psychotiques était associée à un début des troubles schizophréniques plus précoce :

Dans l'étude de Bühler et al. [2002] portant sur 232 patients présentant un 1^{er} épisode psychotique, l'âge moyen des patients qui avaient abusé de substances avant le début des troubles psychotiques (principalement de cannabis), était plus précoce que les patients abstinents.

Dans l'étude de Van Mastrigt et al. [2004], portant sur 357 patients présentant un 1^{er} épisode psychotique, les consommateurs de cannabis avaient un début de troubles psychotiques plus précoce que les patients abstinents.

Dans l'étude de Green et al. [2004], portant sur 232 patients présentant un 1^{er} épisode psychotique, l'âge moyen du début des troubles psychotiques était plus précoce chez les patients avec abus/dépendance au cannabis (21,3 ans) que chez les patients abstinents (23,0 ans). Dans l'étude de Veen et al. [2004] portant sur 133 patients présentant un 1^{er} épisode psychotique, les consommateurs de cannabis étaient plus jeunes que les non-consommateurs lors des premiers prodromes psychotiques, lors du premier épisode psychotique (7 ans de différence mais avec un âge de début particulièrement tardif pour les non consommateurs) et lors de l'apparition des premiers symptômes négatifs.

Barnes et al. [2006] ont retrouvé que l'âge de survenue du 1^{er} épisode psychotique était de 5 ans plus précoce dans un groupe de patients évalués en ambulatoire, ayant expérimenté une drogue au moins une fois (cannabis dans 90% des cas) par rapport aux

patients qui n'avaient jamais expérimenté de drogues. L'effet de la consommation de cannabis était indépendant de la consommation d'autres substances.

Dans l'étude de Gronzalez-pinto et al. [2008] portant sur 131 patients présentant un 1er épisode psychotique, l'âge moyen du début des troubles psychotiques était de 22,4 ans chez les patients ayant consommé du cannabis contre 29,3 ans chez les patients abstinents.

L'âge de début était plus précoce de 7ans pour les usagers simples, de 8,5ans pour les patients avec abus et de 12ans pour les patients avec dépendance au cannabis. L'effet de la consommation de cannabis était indépendant de la consommation d'autres substances.

Dans l'étude de Ongür et al. [2009] portant sur 116 patients présentant des troubles schizophréniques ou schizoaffectifs, l'âge de survenue du premier épisode psychotique était de 3 ans plus précoce chez les patients présentant un abus ou une dépendance au cannabis par rapport au patients sans abus/dépendance, alors qu'il n'y avait pas de différences entre patients présentant un abus, ou une dépendance à l'alcool et patients sans abus/dépendance à l'alcool.

Dans l'étude de Compton et al. [2009], portant sur 109 patients présentant un 1er épisode psychotique, l'âge de survenue des premiers symptômes psychotiques était d'autant plus bas que la consommation de cannabis était précoce et que la fréquence de la consommation était élevée (maximale avec l'usage quotidien) .

Dans l'étude de Sugranyes et al. [2009], portant sur 116 patients présentant un 1er épisode psychotique, l'âge moyen du premier traitement était significativement moins élevé chez les patients consommateurs réguliers de cannabis (24,5 ans) que chez les patients consommateurs épisodiques (25,7 ans) ou que chez les patients non consommateurs (27 ans).

Cependant, toutes les études ne vont pas dans ce sens [Cantor-Graae et al. 2001, Krebs et al. 2005, Sevy et al. 2001].

INFLUENCE DE L'ABUS_ DEPENDENCE AU CANNABIS LORS DU PREMIER EPISODE PSYCHOTIQUE

Symptômes positifs

Etudes cas-témoins

Lors du 1er épisode psychotique, plusieurs études ont retrouvé que les patients avec abus/dépendance au cannabis avaient des symptômes psychotiques positifs (généralement évalués à l'aide de l'échelle PANSS) plus sévères que chez les patients abstinents [Addington 2007 ;Green et al. 2004]. De même, chez des adolescents présentant un 1er épisode psychotique (n=110, âge moyen : 15ans), une étude a retrouvé une corrélation entre usage de cannabis et scores de symptômes psychotiques positifs à l'échelle PANSS plus sévères [Beaza et al. 2009].

Certaines études ont retrouvé une corrélation entre la sévérité de la symptomatologie positive et la sévérité de la consommation [Wade et al. 2007]. Une étude sur des patients présentant un 1er épisode psychotique (n=511) a retrouvé une corrélation entre usage de cannabis et début aigu des troubles psychotiques, indépendamment des autres substances [Mazzoncin et al. 2009].

Cependant, d'autres études n'ont pas retrouvé de corrélation entre consommation de cannabis et symptomatologie psychotique positive chez des patients lors du 1er épisode de schizophrénie [Barnes et al. 2006].

Etudes longitudinales

Plusieurs études longitudinales vont dans le sens d'une aggravation des symptômes psychotiques :

Dans une étude de patients présentant un 1er épisode psychotique suivis pendant 2 ans (n=58), la consommation de substances avait un effet aggravant sur la symptomatologie positive [Sorbara et al. 2003].

Dans une étude de patients avec un diagnostic de schizophrénie posé dans les 5 ans précédant l'inclusion dans l'étude, et suivis pendant 4 ans (n=119), les sujets ayant consommé du cannabis dans les 3 mois précédant l'inclusion avaient des scores de symptômes positifs à la life chart instrument (WHO 1992) plus élevés que les non consommateurs [Grech et al. 2005].

Dans une étude naturalistique de patients présentant un 1er épisode psychotique (n=98) suivis pendant 15 mois, 51% des patients avec abus de substance (principalement de cannabis n=40) ont présenté une aggravation de leurs symptômes positifs contre 17% des patients sans

abus de substances, indépendamment de l'âge, du sexe et de l'observance aux

traitements [Wade et al. 2006]

Dans une étude naturalistique de patients présentant un épisode psychotique récent (1er à 3ème épisode) suivis pendant 6 mois (n=48), une analyse en régression de cox a retrouvé que la consommation de cannabis était prédictive de rechutes psychotiques, en particulier sur la dimension positive, évaluée à l'aide de la BPRS, indépendamment de l'observance des traitements [Hides et al. 2006].

Dans une étude naturalistique de patients suivis pendant 14 mois (n=85), la consommation de cannabis était corrélée à l'aggravation de la symptomatologie positive, alors qu'il n'y avait pas d'aggravation chez les patients qui avaient arrêté leur consommation [Harrison et al. 2008].

Dans une étude de suivi de patients lors du 1er épisode psychotique, les consommateurs de cannabis qui avaient arrêté leur consommation avaient des scores de symptômes psychotiques positifs à l'échelle PANSS plus bas, que les sujets qui n'avaient jamais consommé [Baeza et al. 2009].

Parmi les limites de ces études, les addictions associées peuvent représenter un biais d'analyse qu'il est nécessaire de prendre en compte : Zammit et al. [2008] ont souligné que la majorité des études ne tenait pas compte de la consommation d'autres substances, en particulier l'alcool.

Dubertret et al. [2006] ont également souligné que l'augmentation de la symptomatologie positive chez les patients atteints de schizophrénie avec abus/dépendance au cannabis, était liée aux comorbidités addictives, et que l'association n'était plus significative après prise en compte de ce facteur confondant dans les analyses, en particulier pour les hallucinations. Seules les études de Caspari [1999], Hides et al. [2006], et Wade et al. [2006] ont pris en compte cette dimension dans l'analyse de leurs résultats.

Les symptômes négatifs

Lors du 1er épisode psychotique, la plupart des études cas-témoins et des études longitudinales n'ont pas retrouvé de corrélation entre usage de cannabis et scores de symptômes psychotiques négatifs plus sévères [Barnes et al. 2006 ; Grech et al. 2005 ;

Green et al. 2004]. En revanche, certaines études cas-témoins ont retrouvé des scores de symptômes négatifs à l'échelle PANSS plus faibles chez les patients consommateurs de cannabis lors du 1er épisode psychotique

[Compton et al. 2004, 2007 ; Baeza et al. 2009]. L'hypothèse soulevée par Compton et al. [2007] pour expliquer ces données, dans une étude sur des patients présentant un 1er épisode (n=72), est que l'accessibilité aux produits est plus facile chez les patients présentant les symptômes déficitaires les moins sévères. De toute façon, la nature transversale de l'étude ne permet pas d'établir clairement un sens de causalité.

5.4.3.3. Symptômes cognitifs

Lors du 1er épisode psychotique, seules des études cas-témoins ont évalué les fonctions cognitives des patients avec ou sans consommation de cannabis. L'impact de la consommation de cannabis sur les symptômes cognitifs est discuté, et ne touche vraisemblablement pas les différentes fonctions cognitives de la même façon. Certaines études n'ont pas retrouvé de différences entre la sévérité des symptômes cognitifs chez les patients avec ou sans abus de substances (principalement de cannabis) [Barnes et al. 2006 ; Sevy et al. 2001]. Mata et al. [2008] n'ont pas

retrouvé de différences dans la sévérité des troubles de la mémoire de travail, et des fonctions exécutives, entre les patients avec ou sans abus de cannabis. Néanmoins, dans un sous-groupe de patients avec abus de cannabis qui avaient commencé leur consommation avant le début des troubles psychotiques, ces auteurs ont retrouvé des troubles de la prise de décision et des performances plus faibles au Iowa Gambling Task par rapport aux patients sans abus de substances [Mata et al. 2008]. Dans une autre étude sur des patients lors du 1er épisode psychotique (n=68), les patients sans abus de substances avaient de meilleures performances aux épreuves de fluence verbale et au Digit Span que les patients avec abus de substances (principalement de cannabis) alors que les performances à d'autres épreuves telles que le Trail Making-Test A et B et le Wisconsin Card Sorting Test (WCST) étaient comparables entre les patients avec ou sans abus de substances [Wobrock et al. 2007].

Troubles de l'humeur

Lors du 1er épisode psychotique, la plupart des études n'ont pas retrouvé de corrélation entre usage de cannabis et troubles de l'humeur [Barnes et al. 2004]. En revanche, dans

une étude naturalistique de 85 patients suivis pendant 14 mois, l'abus de substances (principalement de cannabis) était corrélé à la survenue de troubles dépressifs [Harrison et al. 2008].

IMPACT NEUROBIOLOGIQUE DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS APRES LE PREMIER EPISODE PSYCHOTIQUE

Toutes les études ne retrouvent pas l'impact neurobiologique immédiat de la consommation de cannabis : Dans une étude d'imagerie cérébrale en IRM chez des patients atteints de schizophrénie lors d'un 1er épisode psychotique, il n'y avait pas de différence de morphologie cérébrale, en particulier pas d'anomalies au niveau des régions temporo-limbiques, entre un groupe de patients avec abus de substances (n=20, principalement de cannabis) et un groupe de patients sans abus de substances (n=21) [Wobrock et al. 2009].

En revanche, des anomalies peuvent être retrouvées à plus long terme, comme l'a montré une étude longitudinale en IRM : 5 ans après l'évaluation initiale lors d'un 1er épisode psychotique, les patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis (n=19) avaient une perte de volume cérébrale accélérée par rapport à des patients atteints de schizophrénie non consommateurs (n= 32) et par rapport à des sujets témoins (n= 31) [Rais et al. 2008]

Dans cette étude, il existait une perte de substance grise et un élargissement des ventricules latéraux chez les patients atteints de schizophrénie par rapport aux sujets témoins .Ces anomalies étaient plus marquées chez les patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis par rapport aux sujets abstinents [Rais et al. 2008].

Une étude cas-témoins, chez des patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis lors du 1er épisode de schizophrénie (n=15), a retrouvé une diminution de la densité de matière grise au niveau du cortex cingulaire postérieur droit, région riche en récepteurs CB1, par rapport à des patients témoins non consommateurs (n=22), et de sujets témoins non consommateurs (n=48) [Bangalore et al. 2008]. Une autre étude cas-témoins chez des patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis lors du 1er épisode de schizophrénie (n=20), a retrouvé une diminution de la densité de matière grise au niveau du cortex cingulaire antérieur par rapport à des patients témoins non consommateurs (n= 31) et à des sujets témoins non psychotique /non consommateurs

(n=56) [Szeszko et al. 2007]. Les auteurs ont soulevé l'hypothèse d'un lien entre les anomalies du cortex cingulaire antérieur et l'existence de prises de risque accrues chez les patients consommateurs.

Conséquences psychosociales

Lors du 1er épisode psychotique, la consommation de cannabis aggrave l'évolution de la schizophrénie : observance aux traitements moins bonne, durée de la psychose non traitée plus grande [Green et al. 2004], augmentation de risque de rechutes [Hides et al. 2006], augmentation du risque suicidaire [verdoux et al. 1999], augmentation des passages à l'acte agressifs [Milton et al. 2008], augmentation des problèmes médico-légaux [Archie et al. 2007], augmentation de la fréquence des hospitalisations sous contrainte [Archie et al. 2007 ; Mazzoncini et al. 2009] et de la fréquence des réhospitalisations [Grech et al. 2005 ; Sorbara et al. 2003 ; Wade et al. 2006]. Deux études longitudinales ont retrouvé une fréquence des rechutes plus grande chez les patients consommateurs de cannabis, par rapport aux non consommateurs [Hides et al. 2006]. Cependant ces résultats n'ont pas été retrouvés de manière significative dans une étude sur des patients ayant présenté un épisode psychotique suivis pendant 30 mois (n=181) [Selten et al. 2007].

ABUS ET DEPENDANCE AU CANNABIS ET EVOLUTION DE LA SCHIZOPHRENIE.

Fréquence de l'abus et dépendance au cannabis chez les patients atteints de schizophrénie

Entre 12 et 42 % des patients atteints de schizophrénie, selon les études, ont présenté au cours de leur vie, un épisode d'abus ou dépendance au cannabis, selon les critères des classifications internationales (tableau XIII). Dans une revue portant sur l'abus et dépendance à l'alcool chez les patients schizophrènes, ils ont retrouvé une fréquence de 30% dans cette population et montré la validité du questionnaire CAGE pour le dépistage des problèmes liés à l'alcool [Dervaux et al. 2006]. Une méta-analyse, portant sur 53 études cliniques, a retrouvé que la fréquence de l'abus / dépendance au cannabis était de 23% sur la vie entière, 19% dans les 12 mois précédant les études et 11% au

moment ou avaient été réalisées les études [Green et al. 2005]. Dans une autre méta-analyse, sur 35 études regroupant 5540 patients, le taux médian d'abus/dépendance au cannabis était de 27% sur la vie entière (28 études) est de 16% au moment de l'étude (10 études) [koskinen et al. 2009]. Les prévalences d'abus ou dépendance au cannabis sont plus élevées chez les patients atteints de schizophrénie, que chez celles retrouvées en population générale (4%) [Compton et al. 2004].

Il faut noter que cette tendance n'est pas spécifique au cannabis ; les autres addictions (Alcool, opiacés, stimulants) sont également plus fréquentes chez les patients atteints de schizophrénie qu'en population générale [Cantor-Grae et al. 2001 ; Dervaux et al. 2002 ; Laqueille. 2003].

Dans une étude portant sur 114 patients atteints de schizophrénie, ils ont retrouvé que 5% des patients avaient présenté un abus et 21% une dépendance au cannabis au cours de leur vie (DSM-III-R) [Dervaux et al. 2003]. Sur la vie entière, les patients avec abus/dépendance au cannabis présentent fréquemment, simultanément ou alternativement d'autres addictions (3 fois sur 5 dans son étude) [Dervaux et al. 2003], tout particulièrement celle à l'alcool [Archie et al. 2007 ; Barnes et al. 2006 ; Barnett et al. 2007 ; Dubertret et al. 2006].

Certaines études ont retrouvé une sous-estimation de la consommation de substances par les patients [de Beaurepaire et al. 2007], mais d'autres ont retrouvé une bonne corrélation entre les déclarations des patients concernant leur consommation de substances et les analyses toxicologiques urinaires ($\kappa=0.90$) [Hides et al. 2006]. Une échelle de dépistage de la dépendance au cannabis (Severity of Dependence Scale, SDS) dans cette population, validée par Hides et al. [2007] pourrait encore améliorer le dépistage. Une particularité de la dépendance des patients atteints de schizophrénie est la sévérité du sevrage : Dans une étude sur une population de patients atteints de schizophrénie consommateurs réguliers de cannabis ($n=54$, âge moyen : 40 ans), la symptomatologie de sevrage était plus fréquente (92,5% vs 42 %) et plus sévère que chez les sujets témoins consommateurs non psychotiques, en particulier au niveau des symptômes psychologiques (signes anxieux : 54 %, dépressifs : 48 %, craving : 50 %) [Gorelick et al. 2009]

Impact de la consommation de cannabis sur la symptomatologie positive de la schizophrénie

Etudes cas-témoins

Certaines études cas-témoins ont retrouvé que les patients avec abus/dépendance au cannabis non sevrés, avaient des symptômes psychotiques positifs, généralement évalués à l'aide de l'échelle PANSS, plus sévères que les patients abstinents [Henquet et al. 2009; Margolese et al. 2004; Duaux & Dervaux 2000]. Ces effets sont transitoires, durent le temps de l'intoxication et disparaissent généralement après sevrage [Dervaux et al. 2004 ; Mueser et al. 1998].

Cependant, certaines études cliniques ont retrouvé des scores de signes positifs plus élevés après sevrage chez les patients consommateurs par rapport aux non consommateurs [Bersani et al. 2002 ; Krebs et al. 2005]. D'autres études ne retrouvent pas de différences de scores aux échelles de symptômes positifs entre les patients avec ou sans abus de cannabis à distance du sevrage [Dervaux et al. 2003].

Les différences entre ces études tiennent vraisemblablement au temps, plus ou moins long, entre le début du sevrage et l'évaluation.

Etudes prospectives

Les études longitudinales mettent clairement en évidence une aggravation de la symptomatologie positive chez les patients qui poursuivent leur consommation de cannabis par rapport aux sujets abstinents, notamment aux échelles PANSS [Grech et al. 2005; Linszen et al. 1994 ; Rais et al. 2008] ou BPRS [Degenhardt et al. 2007]. Néanmoins, toutes les études ne retrouvent pas cette tendance ; par exemple, Margolese et al. [2006], dans une étude longitudinale pendant 12 mois, ont retrouvé que les patients traités pour leurs troubles psychotiques qui continuaient leur abus de substances (essentiellement cannabis et alcool) avaient des scores PANSS plus bas que les patients sans abus de substances. La limite principale de ces études, comme dans celles menées lors des premiers épisodes psychotiques est l'absence de prise en compte de la consommation d'autres substances que le cannabis [Dubertret et al. 2006 ; Zammit et al. 2008]. Etudes expérimentales en double aveugle contre placebo

Dans un protocole expérimental en double aveugle contre placebo, chez des patients atteints de schizophrénie stabilisés sous traitement antipsychotique (n=13), D'Souza et al. [2005] ont retrouvé que l'administration de THC en IV aggravait les symptômes psychotiques positifs, évalués à l'aide de l'échelle PANSS. L'aggravation était brève, portant sur les symptômes habituels des patients, avec une sensibilité plus importante aux effets du THC que les sujets témoins. D'après les auteurs, l'amplitude de l'augmentation des symptômes positifs était comparable à celle induite par l'administration d'amphétamines et de kétamine, retrouvées dans des études antérieures. Il n'y a pas eu d'impact négatif de l'expérimentation sur l'évolution des troubles psychotiques ni sur la consommation de cannabis à 1, 3 et 6 mois [D'Souza et al. 2005].

Impact de la consommation de cannabis sur la symptomatologie négative de la schizophrénie

L'étude en double aveugle contre placebo de D'Souza et al. [2005] a retrouvé que l'administration de THC aggravait légèrement les symptômes négatifs, évalués à l'aide de l'échelle PANSS. La plupart des études cas-témoins n'ont pas retrouvé de différences concernant la symptomatologie négative entre les patients atteints de schizophrénie, avec ou sans abus de cannabis [Grech et al. 2005 ; Caspari 1999]. En revanche, certaines études [Brunette et al. 1997, Dubertret et al. 2006; Peralta & Cuesta 1992] et une méta-analyse [Potvin et al. 2006] ont retrouvé des scores de symptomatologie négative (retrait affectif, avolition...) moins élevés chez les patients atteints de schizophrénie avec abus/dépendance au cannabis. Les raisons généralement avancées dans les études sont une adaptation prémorbide potentiellement meilleure chez les patients consommateurs de cannabis [Arndt et al. 1992 ; Larsen et al. 2006 ; Potvin et al. 2006].

Impact de la consommation de cannabis sur la symptomatologie cognitive de la schizophrénie

L'étude en double aveugle contre placebo de D'Souza et al. [2005] a retrouvé que l'administration de THC aggravait également les troubles cognitifs de la schizophrénie (fluence verbale, Hopkins Verbal Test, Continuous Performance Task) en particulier certains troubles de la mémoire (rappel immédiat et différé) ainsi que l'apprentissage [D'Souza et al. 2005]. Les altérations mnésiques induites par le THC étaient plus marquées chez les patients atteints de schizophrénie que chez les sujets témoins.

L'impact cognitif de la consommation de cannabis est plus controversé dans les études cas témoins. Une étude cas-témoins a retrouvé des performances cognitives altérées chez les patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis par rapport à des patients témoins, mais ces altérations étaient modestes et comparables à celles retrouvées chez des consommateurs de cannabis non psychotiques [Scholes et al. 2009]. Une autre étude a retrouvé un impact négatif de la consommation de cannabis sur la prise de décision des patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis par rapport aux patients non consommateurs, mais elle n'a pas retrouvé d'altérations liées à la prise de cannabis sur la mémoire de travail ni sur certaines fonctions exécutives [Mata et al. 2008]. En revanche, d'autres études et la méta-analyse de Potvin et al. [2008], ont retrouvé que les sujets atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis avaient de meilleures performances à certains tests par rapport aux patients non consommateurs, en particulier aux tests de mémoire visuelle, de résolution de problèmes et de raisonnement. Trois de ces études cas-témoins ont retrouvé que les capacités cognitives des patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis étaient globalement meilleures que celles des patients abstinents, en particulier l'attention et les fonctions exécutives [Coulston et al. 2007 ; Jockers-Scherübl et al. 2007 ; Schnell et al. 2009]. Toutes les capacités cognitives n'évoluent cependant pas de la même manière sous l'influence du cannabis, par exemple dans l'étude de Coulston et al. [2007], la consommation de cannabis était associée à des fonctions exécutives et attentionnelles meilleures que chez les non consommateurs, mais en revanche à une aggravation aux épreuves évaluant la mémoire de travail.

L'association de meilleures performances cognitives à la consommation de cannabis des patients consommateurs, par rapport aux non consommateurs, retrouvé dans certaines études cas témoins est étonnante, compte tenu des effets délétères du cannabis sur les capacités cognitives des sujets sains. Une explication possible est l'existence de troubles cognitifs moins sévères à l'origine/ou une adaptation prémorbide meilleure chez les patients atteints de schizophrénie

dépendants de substances par rapport aux patients abstinents [Arndt et al. 1992 ; Larsen et al. 2006 ; Schnell et al. 2009 ; Thoma et al. 2007]. Cette explication est d'autant plus probable que dans l'étude de Jockers-Scherübl et al. [2007] par exemple, les patients consommateurs de cannabis étaient évalués après 28 jours d'abstinence.

Ces études comportant plusieurs biais, le caractère transversal des études ne permet pas

de d'établir de relation de causalité. Dans toutes les études, sauf celle de Coulston et al. [2007], la consommation d'autres substances n'était pas prise en compte. Autre biais possible : dans beaucoup d'études, les sujets sont jeunes, évalués lors des premiers épisodes psychotiques, avec des capacités cognitives à priori relativement préservées, mais l'impact cognitif de la consommation de cannabis à plus long terme n'a pas été évalué et la survenue de troubles cognitifs après plusieurs années de consommation ne peut être exclue [Coulston et al. 2007; Jockers-Scherübl et al. 2007; Mata et al. 2008; Thoma et al. 2007]. Enfin, dans ces études le nombre de patients évalués était faible : 19 patients consommateurs de cannabis vs 20 non consommateurs dans l'étude de Jockers-Scherübl et al. [2007], 35 sujets vs 34 non consommateurs dans l'étude de Schnell et al. [2009], 11 sujets avec une consommation fréquente, 7 sujets avec une consommation moyenne et 34 sujets avec une consommation faible dans l'étude de Coulston et al. [2007]..

Impact de la consommation de cannabis sur l'humeur des patients atteints de schizophrénie

Plusieurs études ont retrouvé une augmentation de la fréquence de survenue de troubles dépressifs chez les patients atteints de schizophrénie avec abus de substances par rapport aux patients sans abus de substances [Margolèse et al. 2004 ; 2006]. D'après la méta-analyse de Potvin et al. [2007], la consommation de substances est associée chez les patients atteints de schizophrénie à la survenue de troubles dépressifs, mais il y a peu de travaux étudiant spécifiquement le cannabis. Dans cette méta-analyse, les études qui avaient utilisé l'échelle de dépression de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale) ont retrouvé une association significative entre troubles dépressifs et schizophrénie, alors que celles qui avaient utilisé d'autres échelles ne trouvaient pas de relation significative [Potvin et al. 2007].

La consommation de cannabis pourrait être également associée à une augmentation du risque suicidaire dans cette population [Dervaux et al. 2003 ; Kamali et al. 2000]. En revanche, une étude rétrospective chez des adolescents atteints de schizophrénie (âge moyen : 17,4 ans) n'a pas retrouvé de conduites suicidaires plus fréquentes chez les patients avec abus de cannabis [Shoval et al. 2006].

6. CONSEQUENCES PSYCHOSOCIALES DE L'ABUS DE CANNABIS CHEZ LES PATIENTS SCHYSOPHRENES

A long terme, la consommation de cannabis aggrave l'évolution de la schizophrénie : rechutes et hospitalisations plus fréquentes [Caspari 1999; Hides et al. 2006; Kamali et al. 2000 ; Gupta et al. 1996 ; Hides et al. 2006 ; Linszen al. 1994 ; Wade et al. 2006 ; Zammit et al. 2008], en particulier dans les services d'urgence [Thomas et al. 2009], observance des traitements moins bonne [Kamali et al. 2001 ; Margolese et al. 2004], difficultés à retrouver une activité professionnelle [McGurk et al. 2009], accélération de la désinsertion sociale [Mueser et al. 1990, 1998]. L'insight des patients atteints de schizophrénie avec abus de substances est moins bon que chez les patients sans abus de substances [Kamali et al. 2001]. Ces données peuvent expliquer les difficultés pour traiter ces sujets [Dervaux et al. 2007, 2009 ; Thomas et al. 2009].

Une étude longitudinale comparant une population de 8003 patients atteints de schizophrénie à une population de sujets témoins (n=80025), entre 1973 et 2006, a montré que la survenue d'actes médico-légaux, est plus importante chez les patients atteints de schizophrénie, et était liée essentiellement à l'abus de substances (OR, 4.4 ; 95% CI, 3.9-5.0) [Fazel et al. 2009a]. Une méta-analyse sur 20 études, comprenant 18423 patients souffrant de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques, a confirmé que le risque accru d'actes médico-légaux chez les patients atteints de schizophrénie était lié essentiellement aux conduites addictives, mais la part du cannabis n'était pas précisée [Fazel et al. 2009b].

SIGNES NEUROLOGIQUES MINEURS DANS UNE POPULATION DE PATIENTS DEPENDANTS AU CANNABIS

Les SNM, Comprenant en particulier des troubles de la coordination motrice, des troubles de l'intégration motrice et des troubles sensoriels, ont été particulièrement étudiés chez les patients atteints de schizophrénie et leurs apparentés, mais ils peuvent se rencontrer dans d'autres pathologies psychiatriques et chez les sujets sains. Les SNM sont des marqueurs phénotypiques dans la schizophrénie transmise au sein des familles, pré-existants aux troubles et présents chez des sujets à haut risque génétique. Ils

témoignent d'une atteinte cérébrale discrète.

Dans le contexte des études suggérant que le cannabis puisse favoriser l'émergence de troubles psychotiques et/ou aggraver des troubles psychotique préexistants, il paraît intéressant d'examiner si les SNM sont présents chez des sujets non psychotiques, abuseurs ou dépendants au cannabis (à l'exclusion des autres substances). Ceci n'a jamais été étudié précédemment. Cette hypothèse était que si la consommation de cannabis influence ce marqueur endo phénotypique, cela suggère une convergence des effets du cannabis sur les circuits dysfonctionnels retrouvés dans les états de vulnérabilité à la schizophrénie.

L'objectif de cette étude était de comparer les scores de SNM dans une population de patients dépendants au cannabis (critères DSM-IV), sans pathologie psychiatrique majeure, pour éviter les biais, à ceux d'une population témoin, appariée sur l'âge, le sexe et le niveau éducatif.

Quarante-cinq patients dépendants au cannabis, âgés de 16 à 60 ans, ayant consulté consécutivement dans le service d'Addictologie de l'hôpital Sainte-Anne (Paris) ont été inclus dans l'étude, après exclusion des patients présentant des troubles psychotiques, des troubles bipolaires de type 1, des retards mentaux et des dépendances à l'alcool, à la cocaïne ou à l'héroïne dans les 5 ans précédant l'étude. Les patients ont été évalués à l'aide du Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) pour évaluer les diagnostics psychiatriques et celle de l'échelle Standardized Neurological Examinations for Neurological Soft Signs [Krebs et al. 2000].

Ils ont montré dans cette étude que les scores de SNM étaient significativement plus élevés chez les patients dépendants au cannabis, que chez les sujets témoins (respectivement $8,90 \pm 4,85$ contre $6,71 \pm 2,73$, ANOVA $F = 6,97$, $P=0,01$) et ce, particulièrement sur les facteurs de coordination motrice et d'intégration sensorielle.

Sujets sains : comparaison des scores des facteurs (moyenne $\pm$ écart-type) L'âge moyen des patients inclus était de 27,4 ans, 82% étaient des hommes. Il s'agissait de patients avec des critères DSM-IV de dépendance, avec un début à l'adolescence : l'âge moyen du début de la consommation de cannabis, de la consommation régulière et de

la dépendance était respectivement de $15,8 \pm 2,7$ ans, $19,0 \pm 6,8$ ans et $20,2 \pm 7,3$ ans. Le nombre moyen de cigarettes de cannabis était de 6,9 par jour. La majorité des patients ($n=34$) avaient consommé du cannabis dans les 24 heures précédentes l'évaluation, donc avec des effets du cannabis persistants lors de l'évaluation. Les bases neurales des SNM sont incomplètement déterminées mais elles impliqueraient des réseaux intégratifs concernant le cervelet, le thalamus, et des régions corticales intégratives.

L'augmentation des scores de SNM dans une population de patients dépendants au cannabis, préexistants ou induits par la consommation, suggère une convergence entre les réseaux altérés par la consommation de cannabis et les réseaux impliqués dans la schizophrénie, en particulier ceux impliquant le cervelet impliqué dans la coordination motrice et l'intégration sensorielle [Mouchet-Mages et al. 2007].

Limites principales de cette étude résident dans le fait qu'il s'agit d'une étude transversale cas-témoins, ne permettant pas d'établir des liens de causalité. L'étude est rétrospective ne permettant pas, notamment d'évaluer les consommations de cannabis et d'évaluer un éventuel effet dose-réponse.

PARTIE PRATIQUE

A. Matériels et méthodes

1. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive et analytique, transversale et comparative, portant sur des patients atteints de schizophrénie, visant à étudier les caractéristiques sociodémographiques et cliniques associées à la consommation de cannabis

2. POPULATION D'ETUDE

L'étude a porté sur 402 patients atteints de schizophrénie, suivis au niveau de l'établissement psychiatrique de Ouargla. Les patients ont été répartis en deux groupes selon leur consommation de cannabis : 115 consommateurs (28,6 %) et 287 non-consommateurs (71,4 %).

3. DESCRIPTION DE LIEU D'ETUDE

Cette étude est réalisée au niveau du l'EHS de psychiatrie HDEB - Ouargla qui est constitué de 02 blocs séparés : -le premier c'est le service ou s'assure la consultation et les urgences de la psychiatrie infanto- juvénile. -le deuxième ou le bloc majoritaire c'est pour la consultation, les urgences ainsi que les différents services d'hospitalisation en psychiatrie adulte.

Le premier étage : un bloc administratif.

1) DUREE DE RECRUTEMENT :

Elle s'est déroulée sur une période allant du 01janvier2024 au 30 decembre 2025 soit une durée de 06 mois

2) LA POPULATION D'ETUDE :

Cette étude avait porté sur tous les patients atteints de schizophrénie hospitalisés à l'EHS de psychiatrie HDEB Ouargla, âgés de 18 ans et plus, quel que soit leur lieu de résidence ou le type d'hospitalisation (volontaire, à la demande d'un tiers ou d'office) sur une dure de 02 ans 2024 et 2025

3) CRITERES D'INCLUSION :

De ce fait, nous avons recensé les patients schizophrènes ayant été hospitalisé à l'EHS de psychiatrie HDEB-Ouargla entre l'années de 2024 et 2025.

- Répondant aux critères de la classification internationale DSM V.

- Adultes âgés de 18 ans et plus.

- les patients pour lesquels le statut concernant la consommation de cannabis pouvait être déterminé.

4) **CRITERES DE NON-INCLUSION :**

- Patients inférieurs à 18 ans.

- Ne répondant pas aux critères de la classification internationale DSM-V

5) **COLLECTE DES DONNEES :**

Nous avons collecté nos données à l'aide d'une fiche d'enquête (Annexe), dossiers d'hospitalisations et l'interrogatoire avec les familles des patients.

6) **SAISIES ET TRAITEMENT DE TEXTE :**

Ces données ont été saisies et traitées à l'aide du Pack office 2021 et du logiciel IBM SPSS statistics 26. Le logiciel Zotero 6.0.36 a également été utilisé pour les références bibliographiques. Après avoir observé certains résultats, nous avons conduit une étude descriptive.

L'analyse porte sur le calcul des fréquences et des pourcentages pour les variables qualitatives. Et sur le calcul de la moyenne pour les variables quantitatives.

Les tests paramétriques classiques ; Chi-deux, test de Student ont été utilisés pour les comparaisons entre le groupe des patients schizophrènes usagers des substances et les non usages.

7) **CONSIDERATIONS ETHIQUES :**

Les patients ont été inclus dans cette étude après : - Avoir reçu une information claire, loyale et appropriée sur les différents objectifs de cette étude et donné leur consentement ou avoir celui de leur proche. - La confidentialité des données a été garantie ; les noms des patients ne figurent sur aucun document relatif aux résultats de cette étude.

8) **LES VARIABLES D'ETUDES**

- LIEU DE RESIDENCE**

*OUARGLA

*TOUGGOURT

*GHARDAIA

*LES AUTRES WILAYA (EL OUAD/ BISKRA /TAMNRASSETTE
/ILIZI...)

-SEXES

*HOMMES/FEMMES

-AGES

*(18-25(

*(25-30(

*(30-35(

*(35-40(

*sup 40

-STATUE MARIALE

*CELIBATAIRE

*MARIE

*DIVORCE

*VEUF

-L'ACTIVITE PROFESSIONNELLE

*CHOMAGE

*FONCTIONNELLE LIBERALE

*ETATIQUE

-NIVEAU SCOLAIRE

*AUCUN

*PRIMAIRE

*MOYENNE

*SECONDAIRE

*UNIVAIRSITAIRE

-TENTATIVE DE SUICIDE

*AUCUN TENTATIVE

*PAR ETRENGLEMENT

*PAR INTOXICATIO

*PAR INCENDIE

*PAR ELECTRESATION

*PAR DESINSERTION

*PAR AREME BLANCHE

-AGE DE TENTATIVE DE SUICIDE

*(18-25(

*(25-30(

*(30-35(

*(35-40(

*sup 40

-NOMBRE DES HOSPITALISATIONS

*UNE SEULE FOIS

*2 FOIS

*3 FOIS

*SUP A 3 FOIS

-ATEECDANTS JUDICIAIRE

*OUI

*NON

-ANTECEDANTS PERSONNELLE MEDICAUX CHIRURGICAUX

*HTA

*DIABETE

*GOITRE

*AUTRE

-ATCD FAMILIAUX PSYCHIATRIQUE

*PERE

*MERE

*AUTRE MEMBER DE LA FAMILLE

*PERE ET MERE

*PERE ET AUTRE MEMBRE DE LA FAMILLE

*MERE ET AUTRE MEMBER DE LA FAMILLE

*MERE ET PERE ET AUTRE MEMBER DE LA FAMILLE

-ANTECEDANTS PATERNELLE PSYCHIATRIQUE

*SCHIZOPHRENIE

*TROUBLE BIPOLAIRE

*ETAT MANIAQUE

*DEPRESSION

*TOC

*MAL CONNUE

--ANTECEDANTS MATERNELLE PSYCHIATRIQUE

*SCHIZOPHRENIE

*TROUBLE BIPOLAIRE

*ETAT MANIAQUE

*DEPRESSION

*TOC

*MAL CONNUE

**-ANTECEDANTS PSYCHIATRIQUES DES AUTRES MEMBERS DE
LA FAMILLES**

*SCHIZOPHRENIE

*TROUBLE BIPOLAIRE

*ETAT MANIAQUE

*DEPRESSION

*TOC

*MAL CONNUE

-ANTECEDANTS FAMILIAUX MEDICAUX CHIRURGICAUX

*OUI

*NON

-ANTECEDANTS FAMILIAUX DE TPXICOMANIE

*OUI

*NON

-AGE DE DEBUT DE TROUBLE

*AVANT 18 ANS

*(18-25(

*(25-30(

*(30-35(

*(35-40(

*SUP 40 ANS

-MODE DE DEBUT DE TROUBLE

*AIGUE

*PROGRESSIVE

-FORME CLINIQUE

*SIMPLE

*CATATONIQUE

-TRAITEMENTS

*CLASSIQUE

*ATYPIQUE

*CLASSIQUE ET ATYPIQUE

-USAGE DES SUBSTANCES PSYCHOAFFECTIFS

*OUI

*NON

-USAGE DE TABAC

*OUI

*NON

-USAGE DE L'ALCOOL

*OUI

*NON

-USAGE DE CANNABIS

*OUI

*NON

-USAGE DE COCAINE

*OUI

*NON

-USAGE DES PSYCHOTROPES

*OUI

*NON

-USAGE DES AUTRES SUBSTANCES PSYCHOEFFECTIFS

*OUI

*NON

-AGE DE DEBUT DE TABAC

*(10-15(

*(15-20(

*(20-25(

*(25-30(

*(30-35(

*(35-40(

*SUP A 40 ANS

-AGE DE DEBUT DE L'ALCOOL

*(10-15(

*(15-20(

*(20-25(

*(25-30(

*(30-35(

*(35-40(

*SUP A 40 ANS

-AGE DE DEBUT DE CANNABIS

*(10-15(

*(15-20(

*(20-25(

*(25-30(

*(30-35(

*(35-40(

*SUP A 40 ANS

-AGE DE DEBUT DE COCAINE

*(10-15(

*(15-20(

*(20-25(

*(25-30(

*(30-35(

*(35-40(

*SUP A 40 ANS

-AGE DE DEBUT DES PSYCHOTROPES

*(10-15(

*(15-20(

*(20-25(

*(25-30(

*(30-35(

*(35-40(

*SUP A 40 ANS

-AGE DE DEBUT DES AUTRES SUBSTANCES PSYCHOAFFECTIFS

*(10-15(

*(15-20(

*(20-25(

*(25-30(

*(30-35(

*(35-40(

*SUP A 40 ANS

-ANTERIORITE DE L'USAGE DE TABAC AVEC LE MALADIE

*AVANT DE LA MALADIE

*AU COURS DE LA MALADIE

-ANTERIORITE DE L'USAGE DE L'ALCOOL AVEC LE MALADIE

*AVANT DE LA MALADIE

*AU COURS DE LA MALADIE

_ANTERIORITE DE L'USAGE DE CANNABIS AVEC LE MALADIE

***AVANT DE LA MALADIE**

***AU COURS DE LA MALADIE**

-ANTERIORITE DE L'USAGE DE COCAINE AVEC LE MALADIE

***AVANT DE LA MALADIE**

***AU COURS DE LA MALADIE**

-ANTERIORITE DE L'USAGE DES PSYCHOTROPES AVEC LE MALADIE

***AVANT DE LA MALADIE**

***AU COURS DE LA MALADIE**

-ANTERIORITE DE L'USAGE DES AUTRES SUBSTANCES PSYCHOAFFECTIFS AVEC LE MALADIE

***AVANT DE LA MALADIE**

***AU COURS DE LA MALADIE**

-EFFETS RECHERCHE PAR L'UTILISATION DE TABAC

***EUPHORIE**

***ANXIOLYTIQUE**

***HYPNOTIQUE**

***SOIGNER LES HALLISUINATIONS**

***AUTRES**

-EFFETS RECHERCHE PAR L'UTILISATION DE L'ALCOOL

***EUPHORIE**

***ANXIOLYTIQUE**

***HYPNOTIQUE**

*SOIGNER LES HALLISUINATIONS

*AUTRS

-EFFETS RECHERCHE PAR L'UTILISATION DE CANNABIS

*EUPHORIE

*ANXIOLYTIQUE

*HYPNOTIQUE

*SOIGNER LES HALLISUINATIONS

*AUTRES

-EFFETS RECHERCHE PAR L'UTILISATION DE COCAINE

*EUPHORIE

*ANXIOLYTIQUE

*HYPNOTIQUE

*SOIGNER LES HALLISUINATIONS

*AUTRES

-EFFETS RECHERCHE PAR L'UTILISATION DES PSYCHOTROPES

*EUPHORIE

*ANXIOLYTIQUE

*HYPNOTIQUE

*SOIGNER LES HALLISUINATIONS

*AUTRES

**-EFFETS RECHERCHE PAR L'UTILISATION DES AUTRES
SUBSTANCES PSYCHOAFFECTIFS**

*EUPHORIE

*ANXIOLYTIQUE

*HYPNOTIQUE

*SOIGNER LES HALLISUINATIONS

*AUTRES

-MODES D'UTILISATION DE TABAC

*REGULIER

*IRREGULIER

-MODES D'UTILISATION DE L ALCCOL

*REGULIER

*IRREGULIER

-MODES D'UTILISATION DE CANNABIS

*REGULIER

*IRREGULIER

-MODES D'UTILISATION DE COCAINE

*REGULIER

*IRREGULIER

-MODES D'UTILISATION DES PSYCHOTROPES

*REGULIER

*IRREGULIER

**-MODES D'UTILISATION DES AUTRES SUBSTANCES
PSYCHOAFFECTIFS**

*REGULIER

*IRREGULIER

-INFECTON

*OUI

*NON

-INFECTION PAR HIV

*HOMOSEXUALITE

*RAPPORT NON PROTEGE

*MULTIPARTEN AIRE

*TRANSFUSION

*HIJAMA

*TOXICOMANIE

-INFECTION PAR HEPATITE C

*HOMOSEXUALITE

*RAPPORT NON PROTEGE

*MULTIPARTEN AIRE

*TRANSFUSION

*HIJAMA

*TOXICOMANIE

-INFECTION PAR HEPATITE B

*HOMOSEXUALITE

*RAPPORT NON PROTEGE

*MULTIPARTEN AIRE

*TRANSFUSION

*HIJAMA

*TOXICOMANIE

-INFECTION PAR SYPHILIS

*HOMOSEXUALITE

*RAPPORT NON PROTEGE

*MULTIPARTEN AIRE

*TRANSFUSION

*HIJAMA

*TOXICOMANIE

B. Résultats

1. ANALYSE DESCRIPTIVE

1) La Répartition des schizophrénies selon l'âge :

La tranche d'âge sup a 40 ans représente la tranche la plus représentative avec 35.8% suivie par la tranche 35 et 40 ans et la médiane d'âge était de 36.2 ans

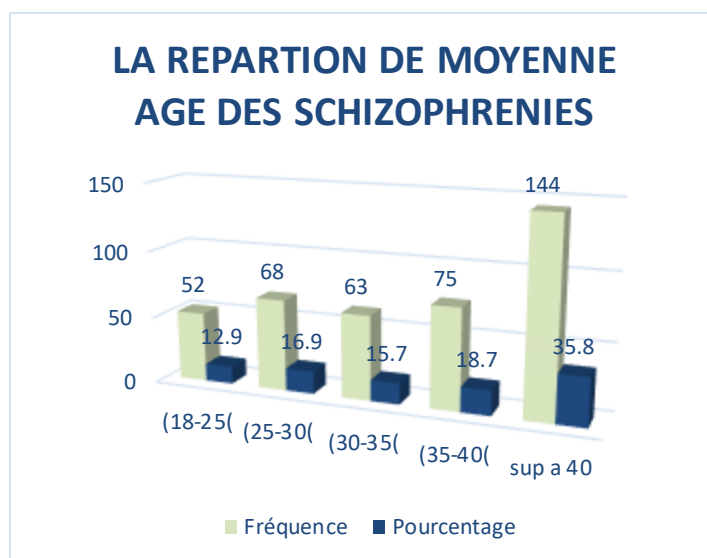


Figure 1 répartition des schizophrénies selon l'âge

2) Répartition des schizophrénies selon lieu de résidence

.Nous constatons que la majorité de nos patients réside de milieu urbain 89% et le reste réside de milieu rurale (11%)

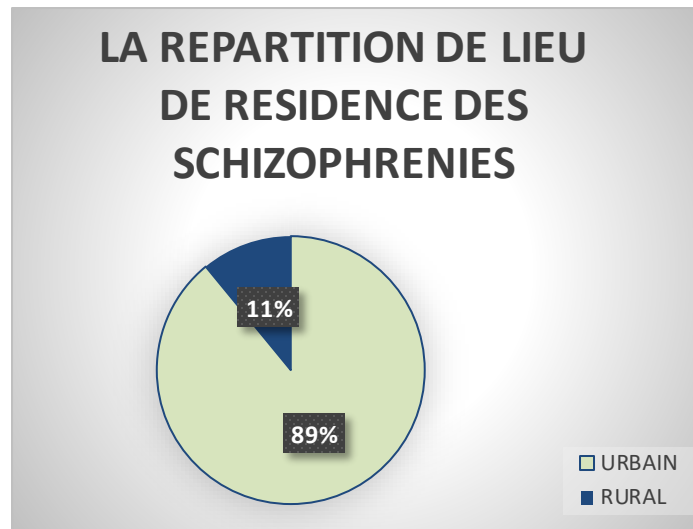


Figure 2:répartition des schizophrénies selon lieu de résidence

3) La répartition des schizophrénies selon le sexe :

Il y a 349 (87) homme et 53 (13%) femme la ration de sexe est donc 6.6 hommes pour une femme

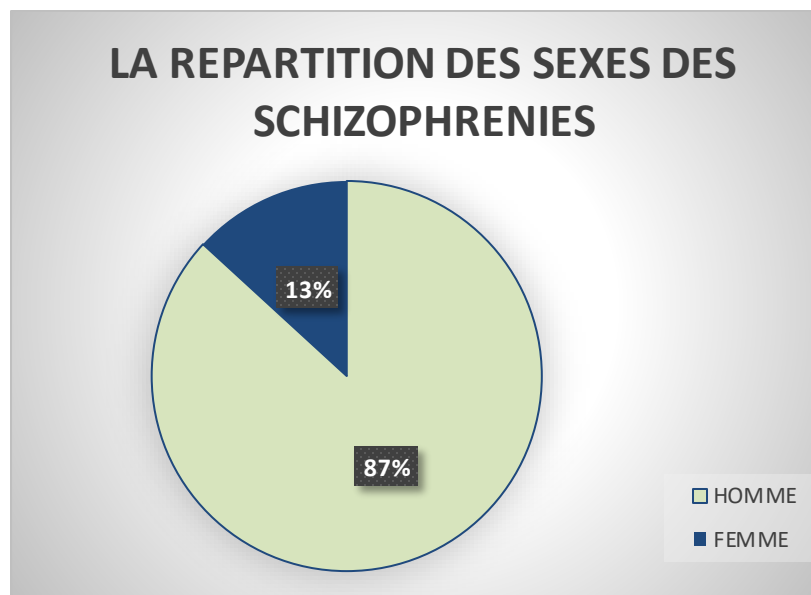


Figure 3:répartition des schizophrénies selon le sexe

4) La répartition des schizophrénies selon le niveau scolaire

Parmi les 402 patients schizophrènes étudiés, le niveau scolaire moyen était le plus représenté avec 199 patients (49,5 %), suivi du niveau primaire 77 (19,2 %), du niveau secondaire 66 (16,4 %) et du niveau universitaire 35 (8,7 %). Les patients sans instruction représentaient 25 cas (6,2 %)

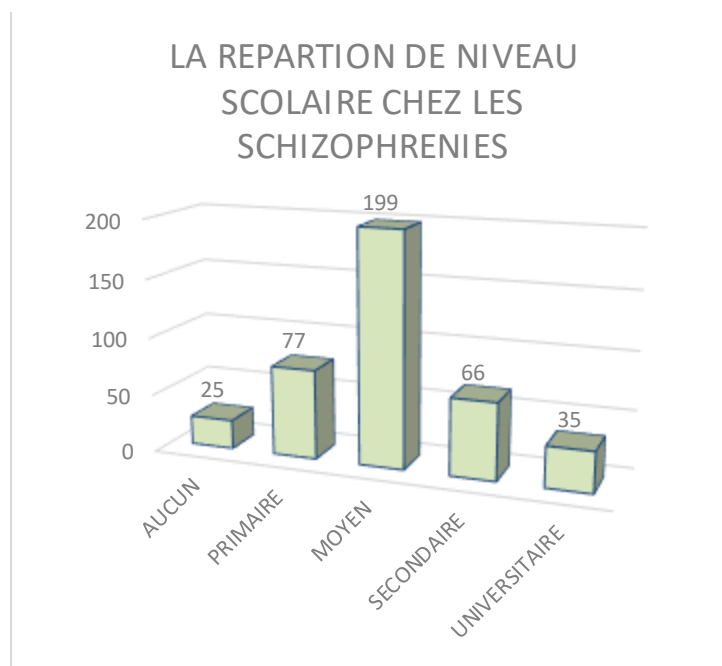


Figure 4:répartition des schizophrénies selon le niveau scolaire

5) La répartition des schizophrénies selon la statue martiale

montre une prédominance des célibataires qui représente 293 patients sur 402 avec 72.9% ; les patients mariés sont au nombre de 67 (16.7%) ;tendis que les divorces represente 39 patients (9.7%) enfin les veufs constituent la catégorie la moins représentée avec 3 patients (0.7%)

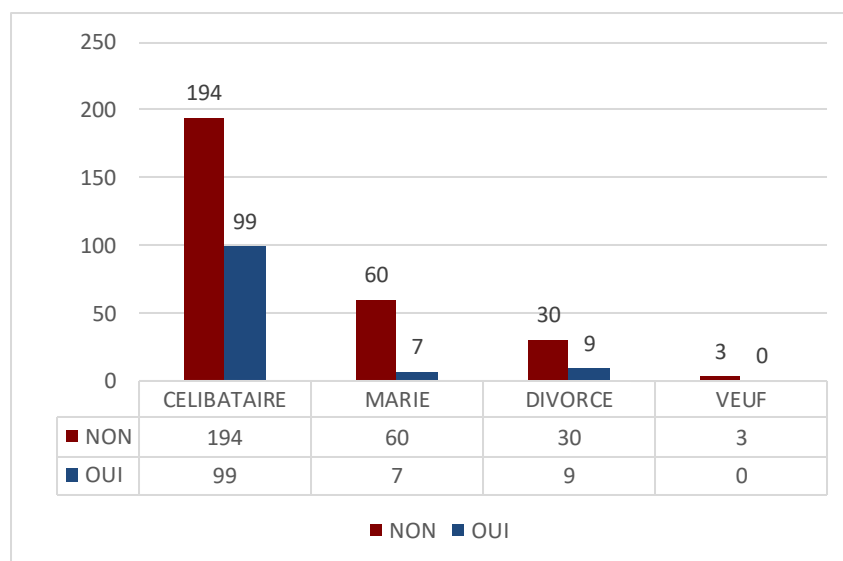


Figure 5:répartition des schizophrénies selon le statue martiale

6) La répartition des schizophrénies selon les tentatives de suicides

On note que 52 de nos patient faisaient une tentative de suicide et majoritairement (12 schizophrénies) faisaient une tentative par étranglement



Figure 6:répartition de schizophrénies selon les tentatives de suicide

7) La répartition des schizophrénies selon Antécédents d'âge de 1ere tentative de suicide

La majorité des patients 352 (87,6 %) ne présentaient aucun antécédent de tentative de suicide. Parmi ceux ayant fait une tentative, la tranche d'âge de 18 à 25 ans était la plus représentée (21 cas), suivie de 25 à 30 ans (9 cas), 30 à 35 ans (6 cas), 35 à 40 ans (2 cas) et plus de 40 ans (2 cas). Dix dossiers ne précisait pas l'âge de la tentative

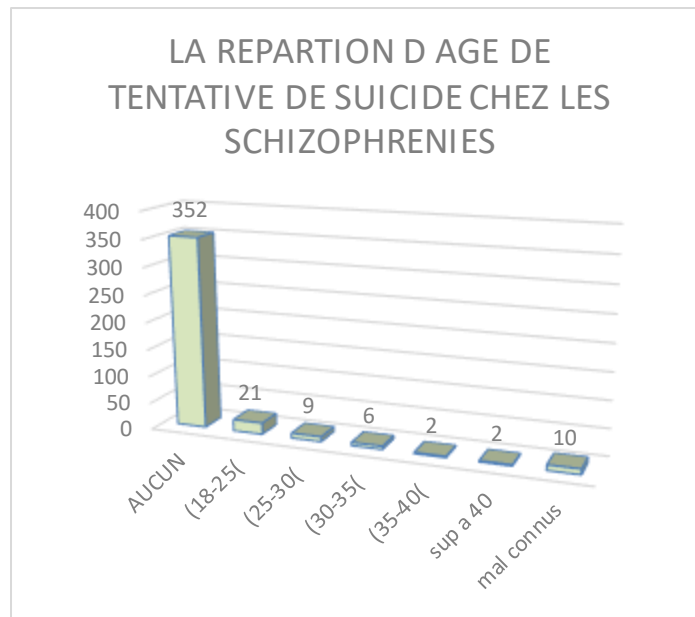


Figure 7:répartition des schizophrénies selon l'âge de 1ere tentative de suicide

La répartition des schizophrénies selon Antécédents d'hospitalisation

Concernant les antécédents d'hospitalisation psychiatrique, 161 patients (40,0 %), avaient été hospitalisés une fois, 93 deux fois . 61 (15,2 %) trois fois et 87 (21,6 %) plus de trois fois

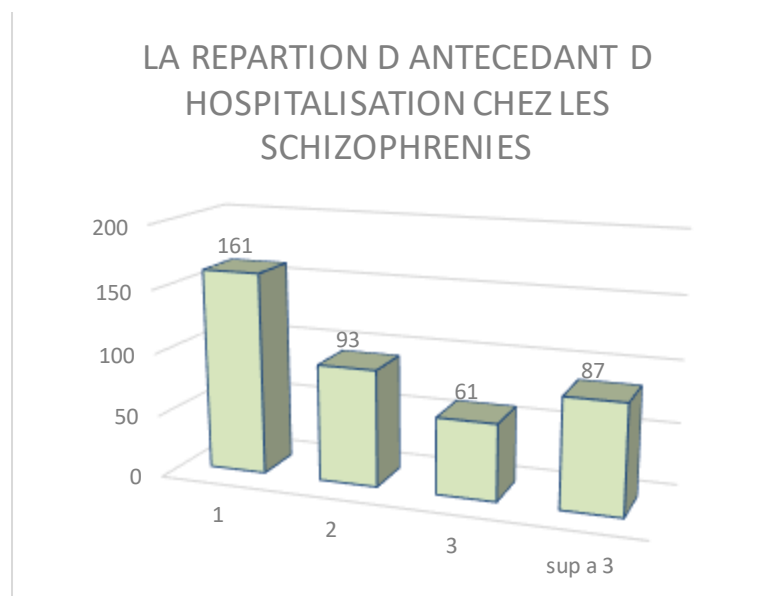


Figure 8:répartition des schizophrénies selon antécédents d'hospitalisation

La répartition des schizophrénies selon les Antécédents judiciaires

Les antécédents judiciaires étaient absents chez 71 % des patients, tandis que 29 % présentaient au moins un antécédent judiciaire.

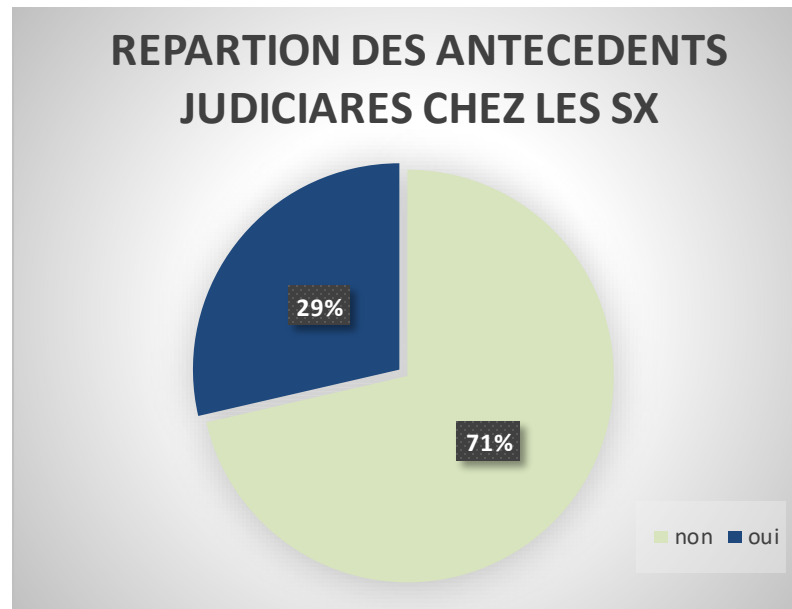


Figure 9:répartition des schizophrénies selon antécédents judiciaire

La répartition des schizophrénies selon les Antécédents médico-chirurgicaux

Les antécédents médico-chirurgicaux étaient absents chez 91,8 % des patients. L'hypertension artérielle (2,5 %), le diabète (2,2 %), les autres pathologies (3,0 %), le goitre (0,2 %) et l'association HTA-diabète (0,2 %) étaient peu fréquents

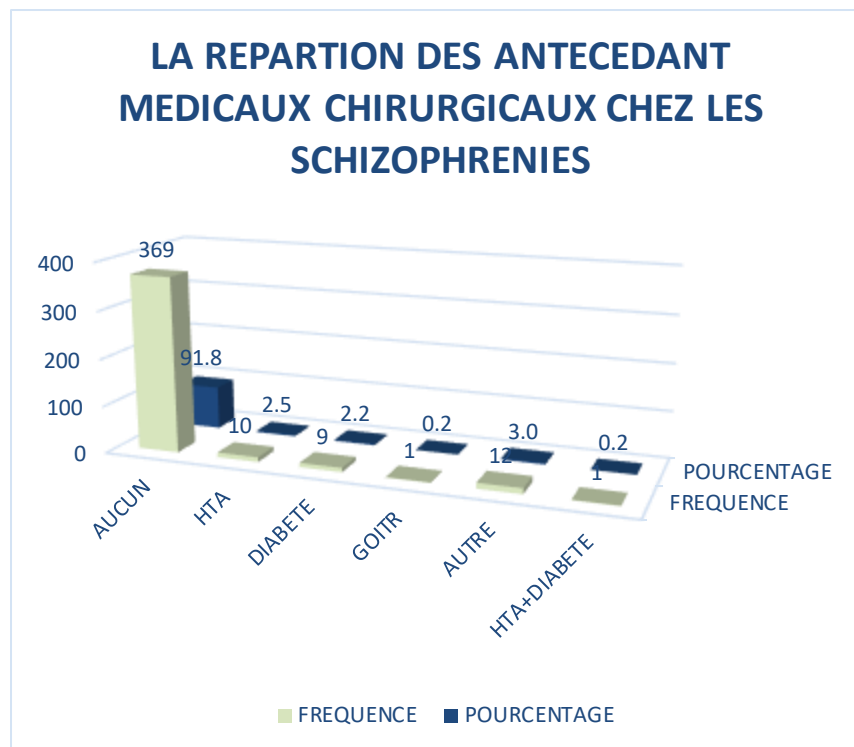


Figure 10:répartition des schizophrénies selon antécédents médicochirurgicaux

La répartition des schizophrénies selon Antécédents familiaux psychiatriques

Les antécédents familiaux psychiatriques étaient absents chez 253 patients (62,9) 107 avaient des antécédents psychiatriques chez autre membre de famille 14 avaient chez la mère .13 avaient chez le père. 6 avaient chez père et autre membre 6 avaient chez mère et autre 2 avaient chez père et mère , et 1 avaient chez père et mère et autre membre de la famille

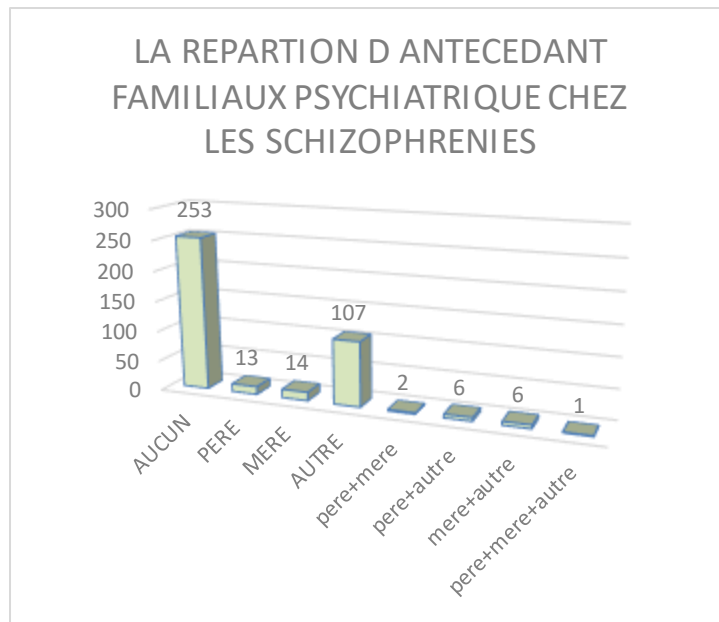


Figure 11:répartition des schizophrénies selon antécédents familiaux psychiatrique

8) La répartition des schizophrénies selon Antécédents paternelle psychiatriques

Les antécédents paternelles psychiatriques étaient absents chez 381 patients (94.8%). En revanche, 13 patients (3.2%) rapportaient des antécédents paternelle de la schizophrénie.et 8 (2%) patients étaient mal renseignés

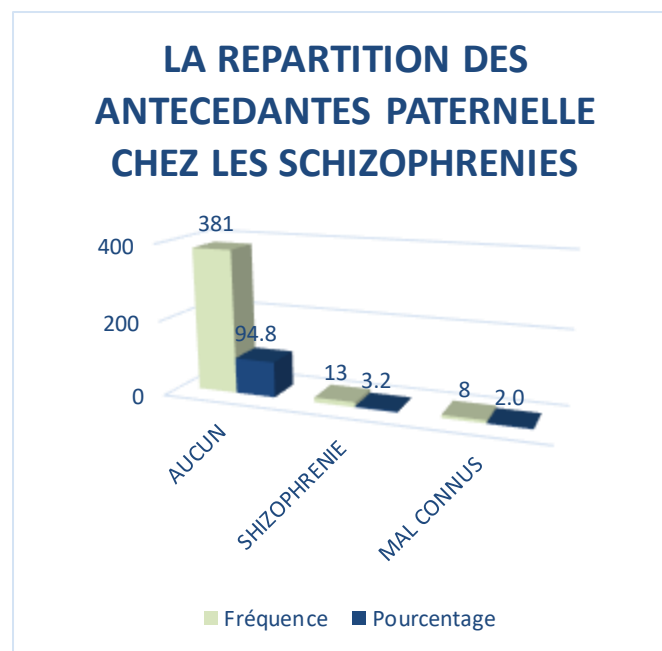


Figure 12:répartition des schizophrénies selon antécédents paternelle psychiatrique

9) La répartition des schizophrénies selon antécédents maternelle psychiatrique

Chez les mères, 385 patientes (95,7 %) ne présentaient aucun antécédent maternelle psychiatrique. La schizophrénie était retrouvée chez 12 cas (3,0 %), la dépression chez 4 cas (1,0 %) et 1 dossier (0,2 %) était mal renseigné

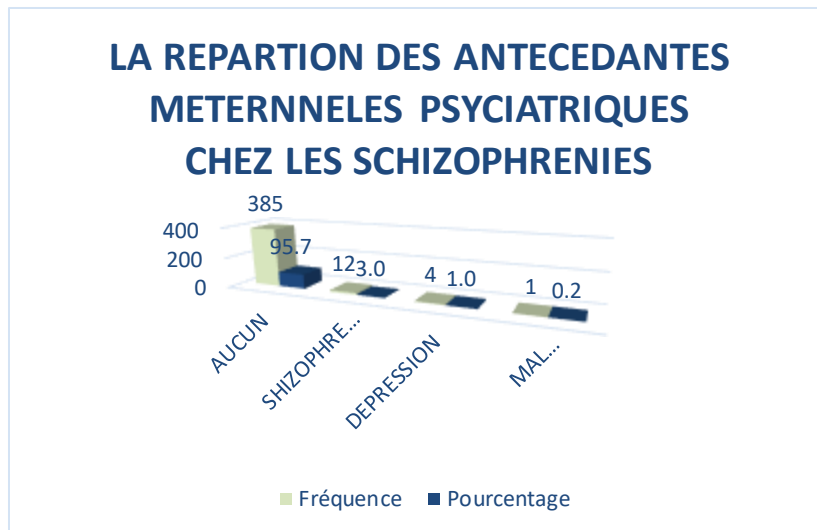


Figure 13:répartition des schizophrénies selon antécédents maternelle psychiatrique

10) La répartition des schizophrénies selon antécédents psychiatrique des autres membres de la famille

Globalement, l'absence d'antécédents familiaux psychiatriques des autres membres concernait 274 patients (68,2 %). La schizophrénie familiale était retrouvée chez 79 patients (19,7 %), tandis que le trouble bipolaire chez 2 patients (0,5 %), la dépression chez 2 patients (0,5 %) et l'état maniaque chez patients (0,5 %) étaient exceptionnels. Enfin, 43 dossiers (10,7 %) étaient mal renseigné

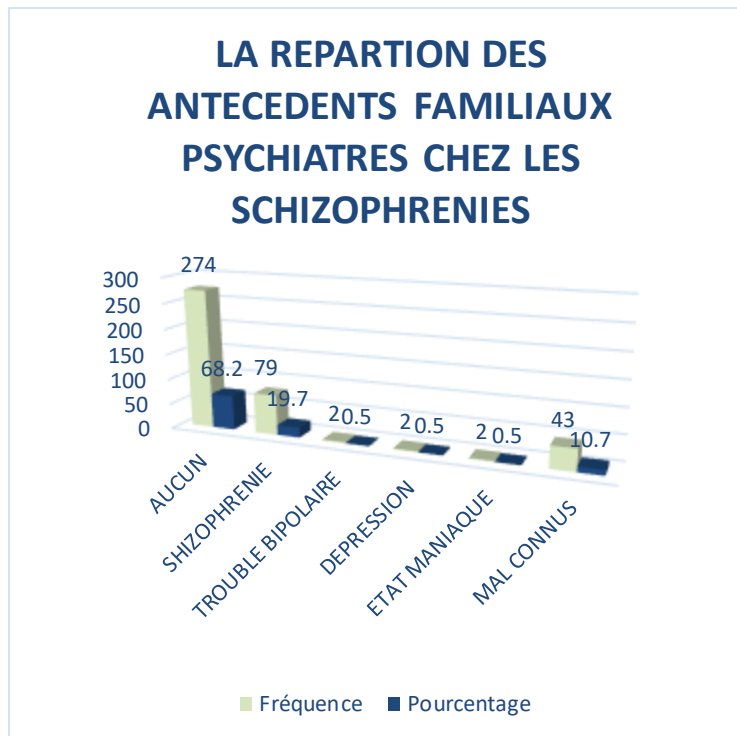


Figure 14:répartition des schizophrénies selon antécédents psychiatrique des autres membre de la famille

11) La répartition des schizophrénies selon l'antécédents familiaux médicaux

Montre que 37%des schizophrénies présentaient au moins un antécédent familiaux médicaux tandis que 63%n en rien avaient

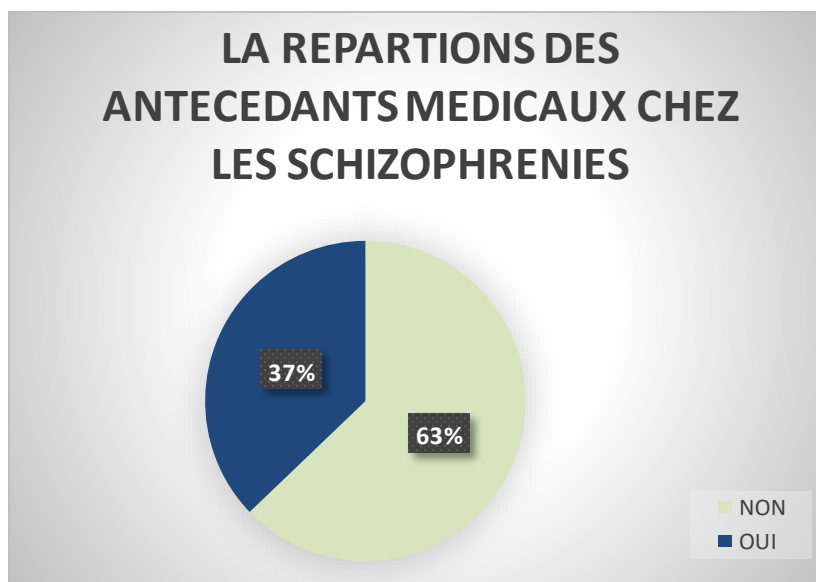


Figure 15:répartition des schizophrénies selon l'antécédents familiaux médicaux

12) La répartition des schizophrénies selon l'antécédents familiaux de toxicomanie

La majorité des patients 94% ne rapportaient aucun antécédent familial de toxicomanie contre 6% qui en présentaient

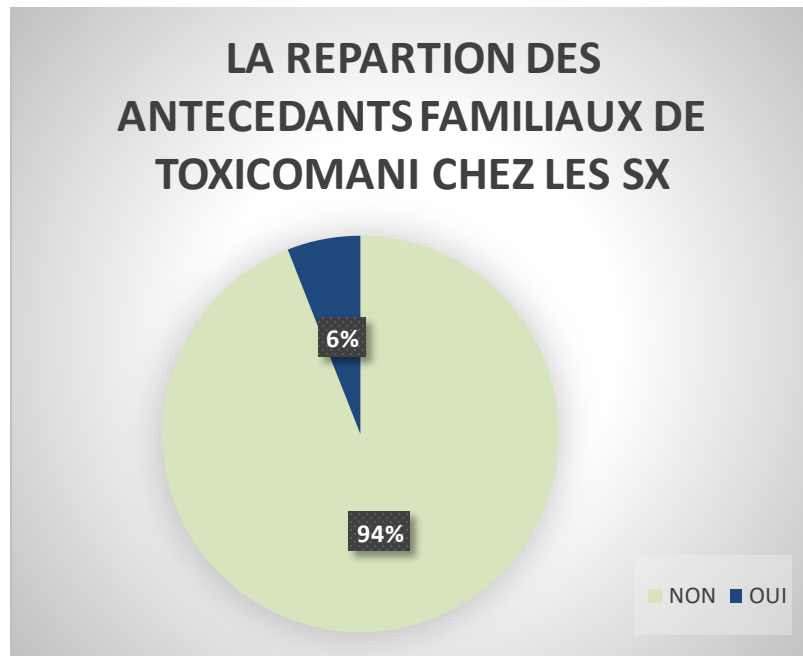


Figure 16:répartition des schizophrénies selon antécédents familiaux de toxicomanies

13) La répartition des schizophrénies selon l'âge de début de schizophrénie

L'âge de début des troubles psychiatriques était principalement compris entre 18-25 ans représentant 258 patients (64.2%) cette tranche était suivie par celle des 25 à 30 avec 115 patients (28.6%) le début avant 18 ans concernaient 19 patients (4.7%) tandis que le début entre 30 et 35 ans et entre 35 et 40 ans représentaient 5 patients (1.2%)

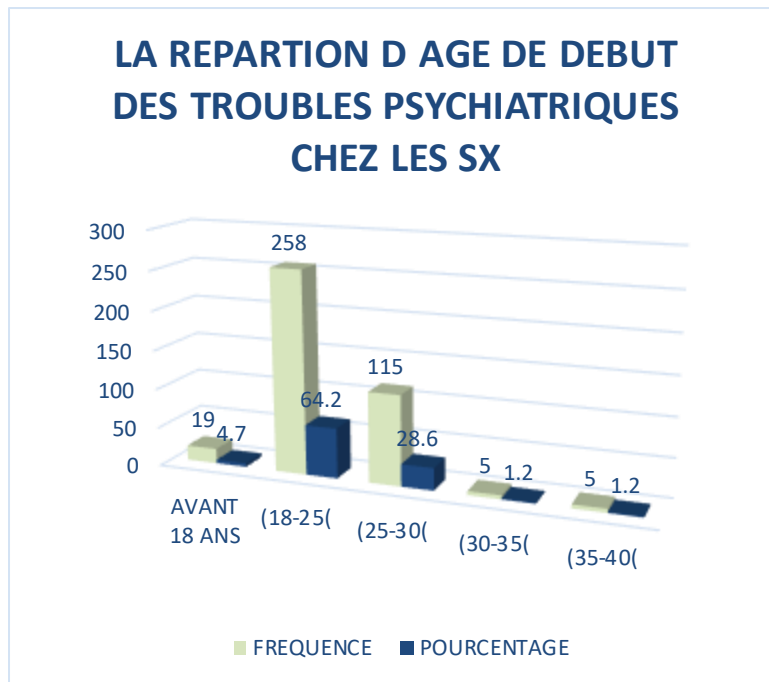


Figure 17:répartition des schizophrénies selon l'âge de début de schizophrénies

Répartition du mode de début de la schizophrénie

Le graphique montre que 93 % des patients présentent un début progressif, contre seulement 7 % avec un début aigu.

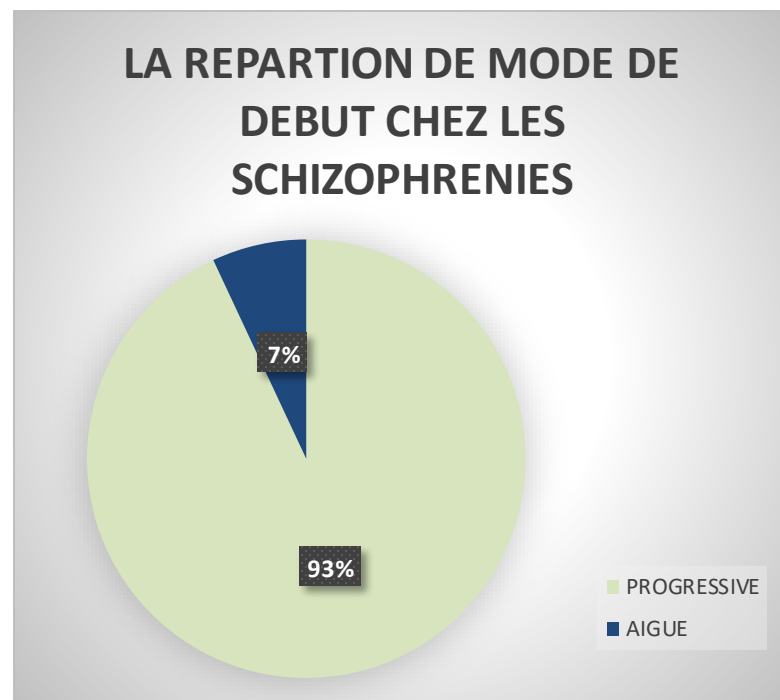


Figure 18:répartition du mode de début de schizophrénies

Répartition des schizophrénies selon les formes cliniques

La forme simple représente 94 % des cas, tandis que la forme catatonique ne concerne que 6 % des patients.



Figure 19:répartition des schizophrénies selon les formes clinique

Répartition des schizophrénies selon le traitement utilisé

Les antipsychotiques classiques sont les plus prescrits (53,7 %), suivis de l'association classiques + atypiques (32,1 %), tandis que les antipsychotiques atypiques seuls représentent 14,2 %.

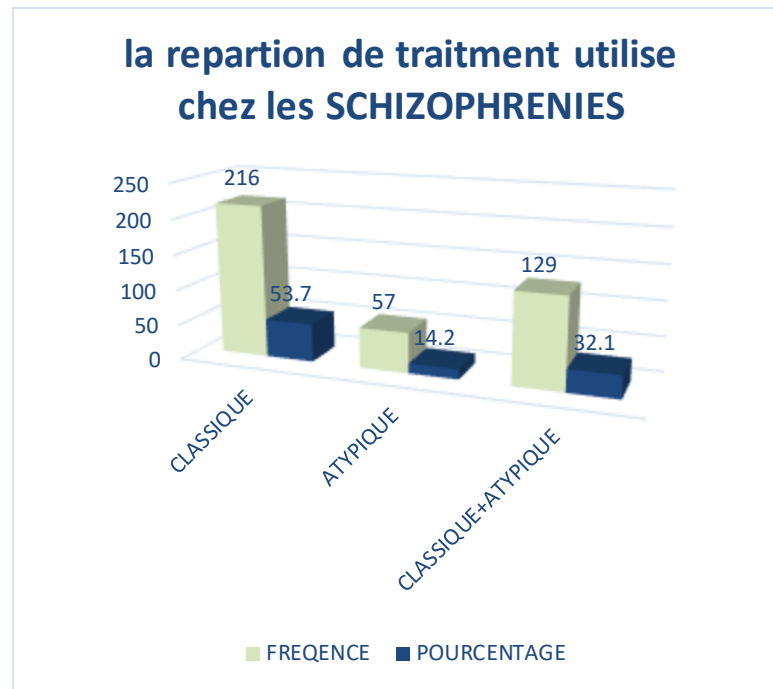


Figure 20:répartition des schizophrénies selon le traitement utilisé

Répartition des schizophrénies selon l'usage des substances psychoactives

La majorité des patients (62 %) consomment des substances psychoactive, contre 38 % qui déclarent de non consommation.

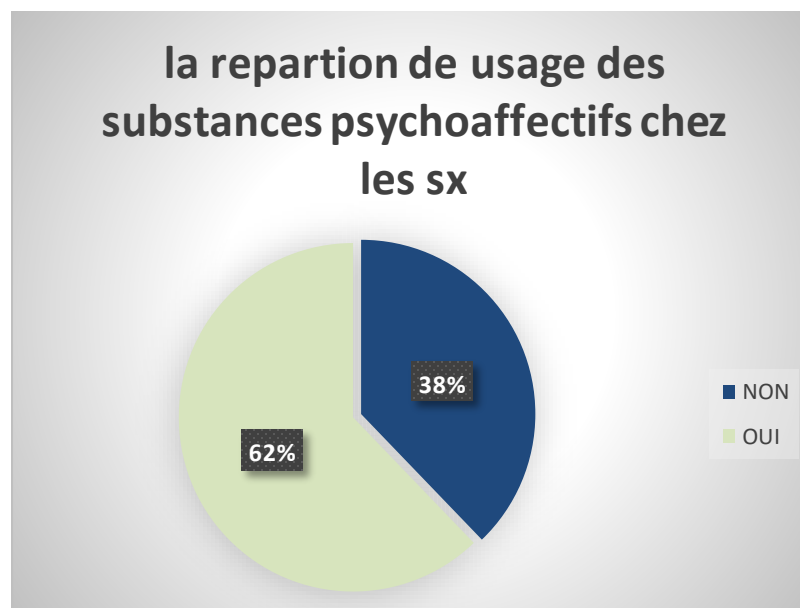


Figure 21:répartition des schizophrénies selon l'usage des substances psychoactives

Répartition des schizophrénies selon la consommation de tabac

La consommation de tabac concerne 232(57.7) % des patients, contre 170 (42.3) % de non-fumeurs.

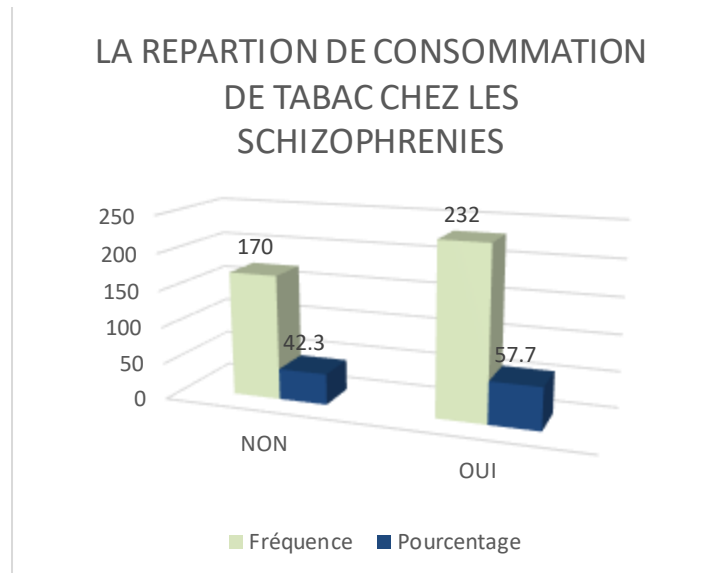


Figure 22:répartition des schizophrénies selon la consommation de tabac

Répartition de la consommation d'alcool chez les schizophrénies

La majorité des patients 345 (85,8 %) ne consomme pas d'alcool, tandis que 57 14,2 % en consomment.

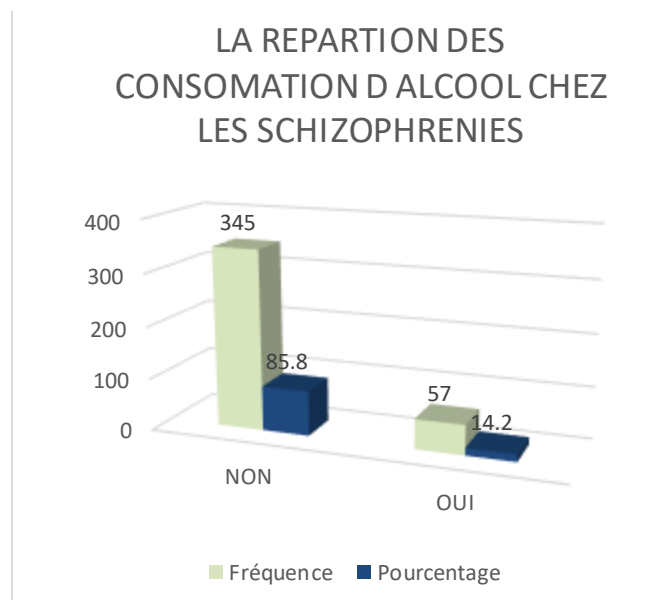


Figure 23;répartition de la consommation d'alcool chez les schizophrénies

La Répartition des schizophrénies selon la consommation de cannabis

Le cannabis est consommé par 115 28,6 % des patients, alors que 287 (71,4 %) n'en consomment pas.

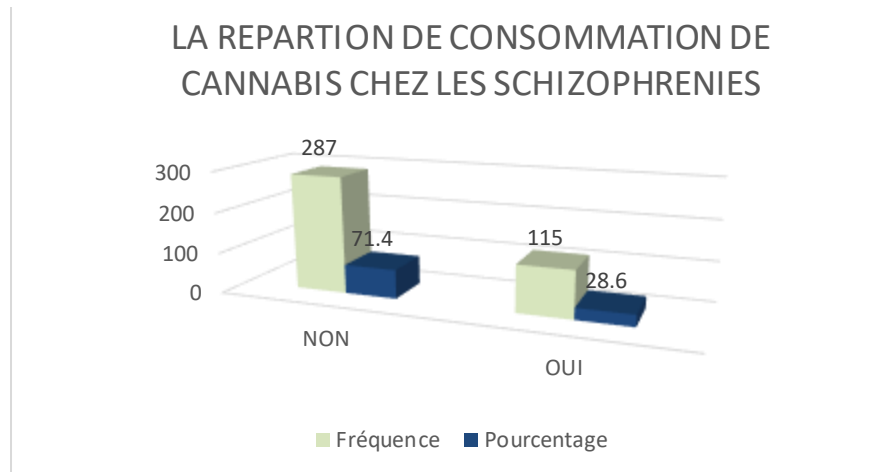


Figure 24:répartition des schizophrénies selon la consommation de cannabis

La Répartition des schizophrénies selon la consommation de cocaïne

La consommation de cocaïne est très faible 11 (2,7 %), contre 391 (97,3 %) de non-consommateurs

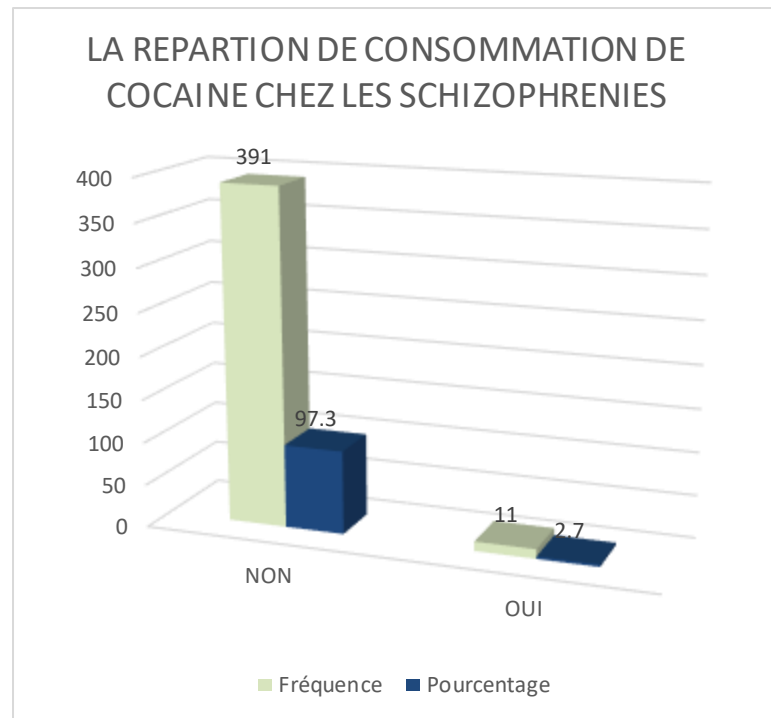


Figure 25:répartition des schizophrénies selon la consommation de cocaïne

14) La Répartition des schizophrénies selon la consommation de psychotropes

La consommation des psychotropes a été retrouvée chez 95 patients (23,6 %), alors que 307 patients (76,4 %) n'en consommaient pas.

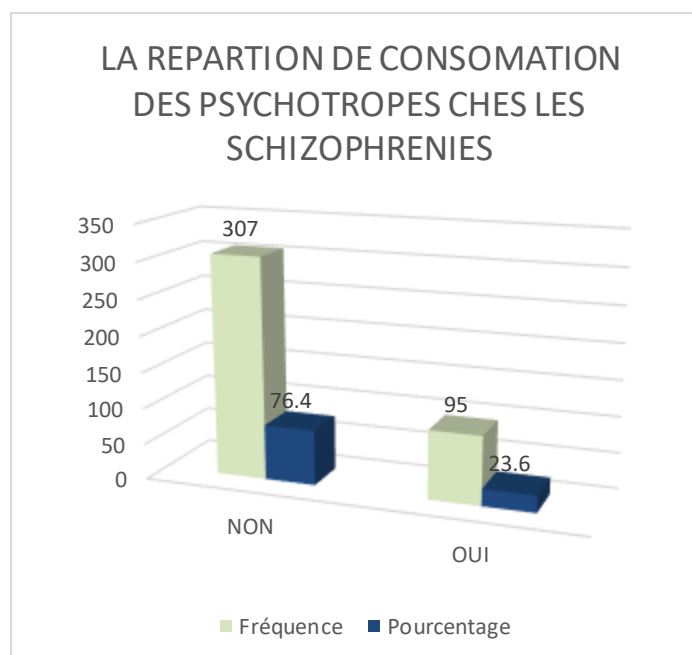


Figure 26:répartition des schizophrénies selon la consommation de cocaïne

La Répartition des schizophrénies selon la consommation d'autres substances psychoactives

La consommation d'autres substances psychoactives est retrouvée chez seulement 29(7,2 %) des patients, tandis que 373(92,8 %) n'en consomment pas

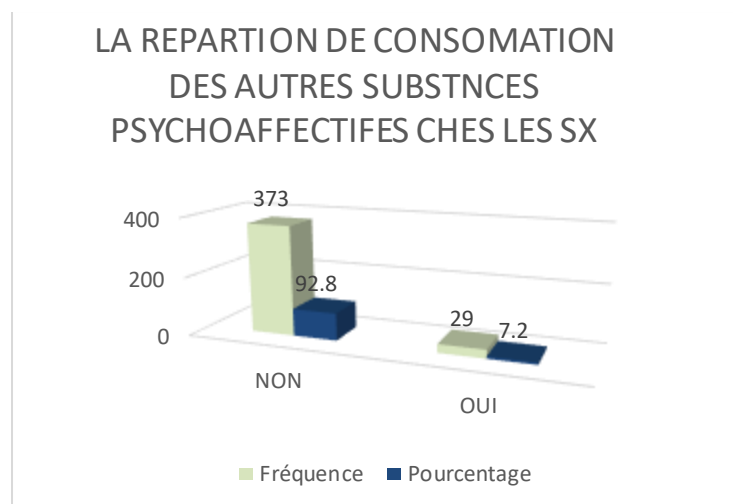


Figure 27:répartiiton des schizophrénies selon la consommation d'autre substances psychactive

La Répartition des schizophrénies selon l'Âge de début de consommation du tabac

Concernant le tabac, l'âge de début le plus fréquent était également compris entre 15 et 20 ans, avec [122](#) patients (30,3 %). La tranche 10–15 ans comptait 64 patients (15,9 %), suivie de 20–25 ans avec 32 patients (8,0 %). Les débuts entre 25–30 ans (3 patients ; 0,7 %) et 30–35 ans (2 patients ; 0,5 %) étaient rares. Enfin, 9 patients (2,2 %) n'ont pas précisé leur âge de début.

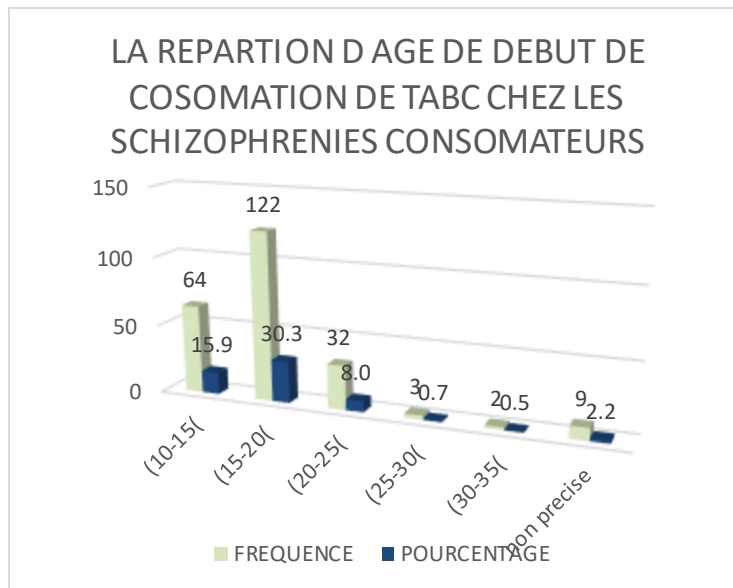


Figure 28:répartition des schizophrénies selon l'âge de début de consommation du tabac

La Répartition des schizophrénies selon Âge de début de consommation de l'alcool

Pour l'alcool, la majorité des patients ont commencé à consommer entre 15 et 20 ans 35 patients (8,7 %). Les tranches 20–25 ans 10 patients (2,5 %) et 10–15 ans 9 patients (2,2 %) étaient moins représentées. Les débuts entre 25–30 ans 2 patients ;(0,5 %) et 35–40 ans 1 patient (0,2 %) étaient exceptionnels.

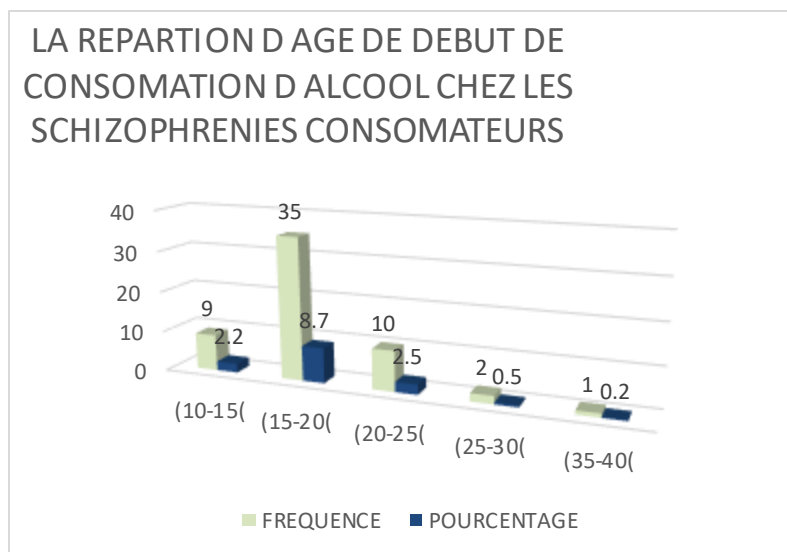


Figure 29:répartition des schizophrénies selon l'âge du consommation de l'alcool

15) La Répartition des schizophrénies selon Âge de début de consommation de cannabis

la consommation du cannabis est survenue principalement entre 15 et 20 ans, avec 69 patients (17,2 %). Elle concernait ensuite les tranches 10–15 ans 20 patients (5,0 %) et 20–25 ans 17 patients (4,2 %). Les débuts entre 25–30 ans étaient peu fréquents 4 patients (1,0 %), tandis que 5 patients (1,2 %) n'ont pas précisé leur âge de début

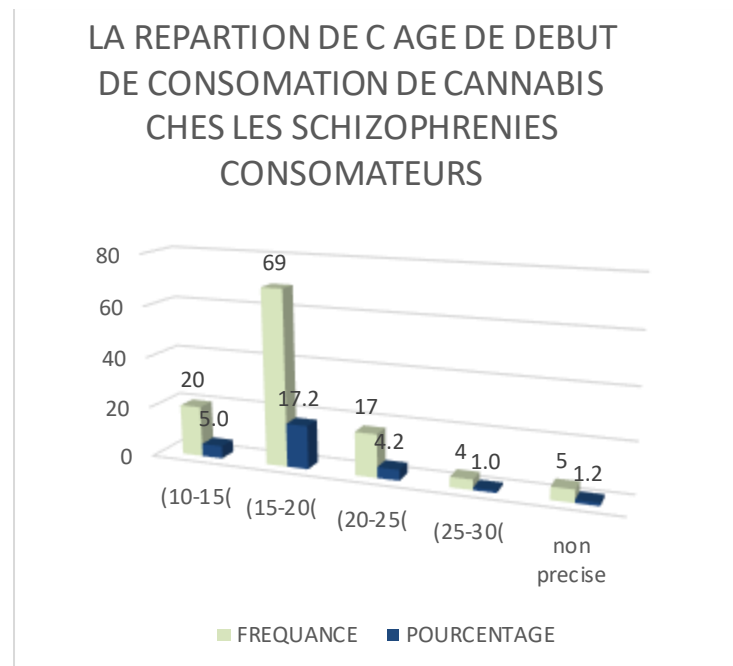


Figure 30:répartition des schizophrénies selon l'âge de début de consommation de cannabis

16) La Répartition des schizophrénies selon Âge de début de consommation de cocaïne

La grande majorité des patients [391](#) (97,3 %) n'en avaient jamais consommé la cocaïne Parmi les consommateurs, 9 patients (2,2 %) ont débuté entre 15 et 20 ans et 2 patients (0,5 %) entre 25 et 30 ans.

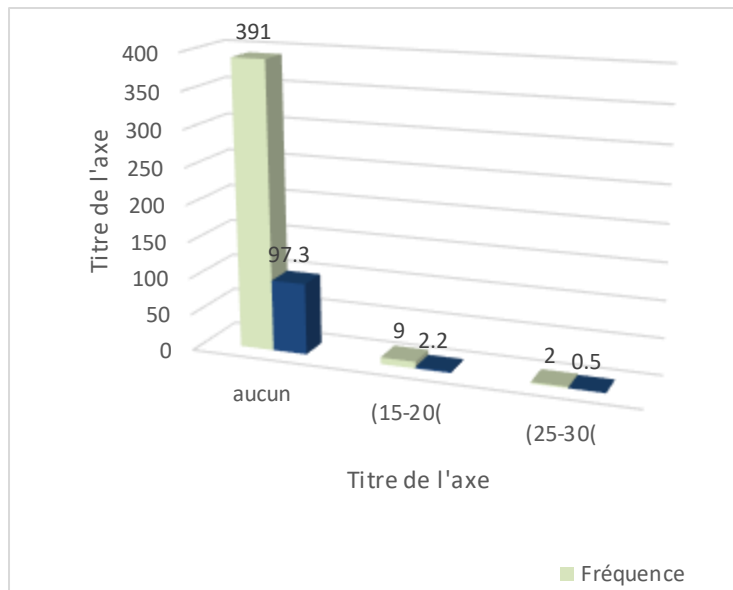


Figure 31:répartitio des schizophrénies selon l'âge du début de consommation de cocaïne

17) La Répartition des schizophrénies selon Âge de début de consommation de psychotropes

l'âge de début était principalement compris entre 15 et 20 ans avec 62 patients (15,4 %). Il était suivi de la tranche 20–25 ans avec 13 patients (3,2 %), puis 10–15 ans avec 11 patients (2,7 %). Les débuts entre 25–30 ans, 30–35 ans, 35–40 ans et après 40 ans étaient rares, représentant respectivement 3 (0,7 %), 2 (0,5 %), 1 (0,2 %) et 1 (0,2 %) patient. Deux patients (0,5 %) n'ont pas précisé leur âge de début.

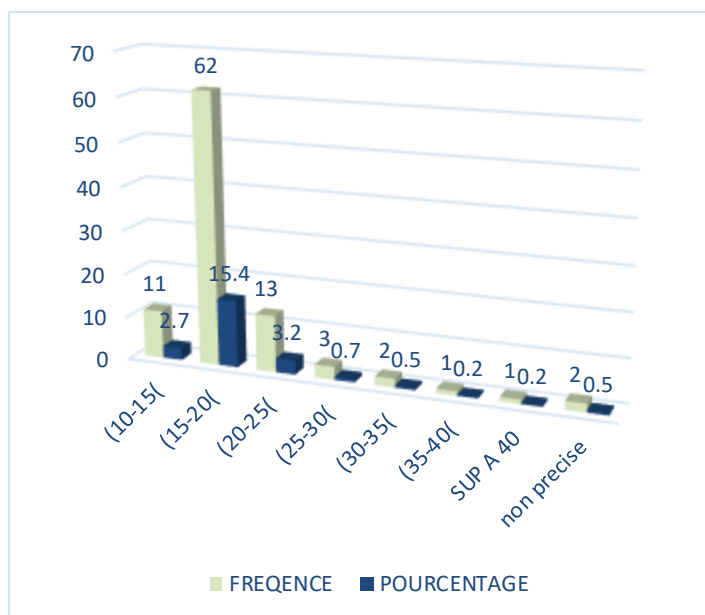


Figure 32:répartition des schizophrénies selon l'âge de début de consommation des psychotropes

18) La Répartition des schizophrénies selon Âge de début de consommation d'autres substances psychoaffectifs

Les autres substances psychoactives étaient principalement initiées entre 15 et 20 ans, avec 14 patients (3,5 %). Les débuts entre 20 et 25 ans concernaient 8 patients (2,0 %). Les tranches 10–15 ans et 25–30 ans représentaient chacune 2 patients (0,5 %), tandis que 3 patients (0,7 %) n'ont pas précisé leur âge de début.

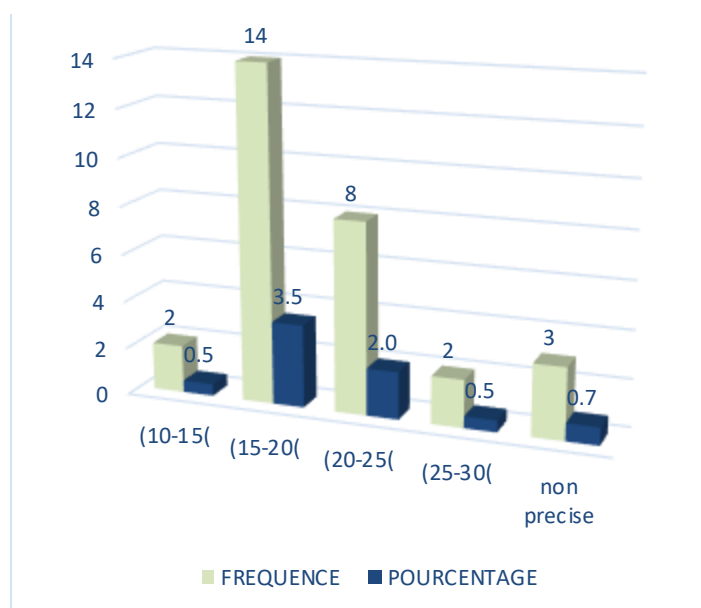


Figure 33:répartition des schizophrénies selon l'âge de début de consommation d'autre substances psychoaffectives

19) La Répartition d'antériorité de l'usage de tabac par rapport a la maladie

L'usage du tabac a débuté avant l'apparition de la maladie chez 125 patients (31,1 %). En revanche, 22 patients (5,5 %) ont commencé à fumer au cours de la maladie et 85 patients (21,1 %) ont consommé le tabac à la fois avant et au cours de la maladie. Ces résultats indiquent que le tabagisme est le plus souvent installé avant l'apparition de la schizophrénie

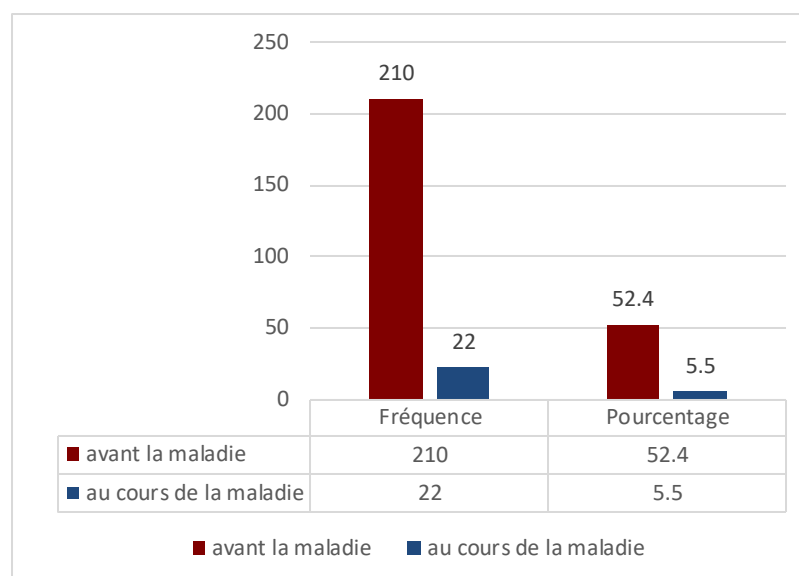


Figure 34:répartition d'antériorité de l'usage du tabac par rapport à la maladie

20) La Répartition d'antériorité de l'usage de l'alcool par rapport a la maladie

La consommation d'alcool a débuté avant la maladie chez 34 patients (8,5 %), tandis que 8 patients (2,0 %) ont commencé à consommer au cours de la maladie et 15 patients (3,7 %) ont rapporté une consommation débutée avant la maladie et poursuivie pendant son évolution. Ces résultats montrent que la consommation d'alcool est majoritairement antérieure à l'apparition de la schizophrénie.

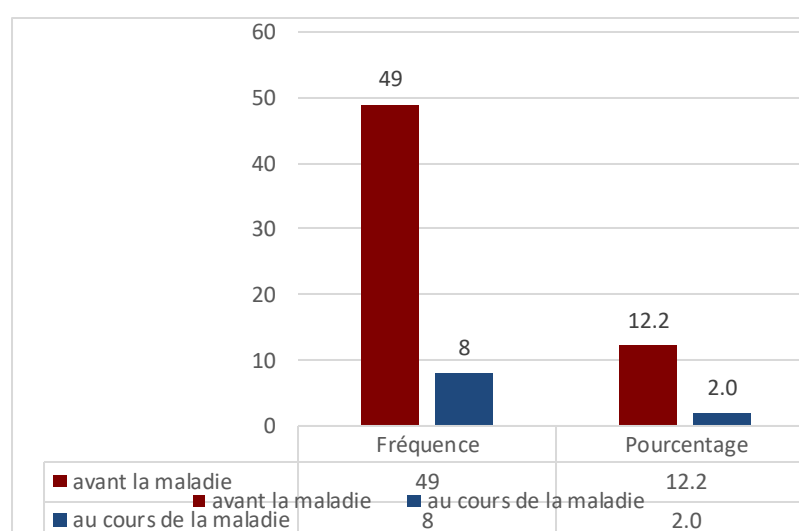


Figure 35:répartition d'antériorité d'usage de l'alcool par rapport a la maladie

21) La Répartition d'antériorité de l'usage de cannabis par rapport a la maladie

La consommation de cannabis a débuté avant la maladie chez 72 patients (17,9 %). Elle a commencé au cours de la maladie chez 10 patients (2,5 %), tandis que 33 patients (8,2 %) ont déclaré une consommation débutée avant la maladie et poursuivie pendant celle-ci. Ces résultats indiquent que la consommation du cannabis est le plus souvent antérieure à l'apparition de la schizophrénie

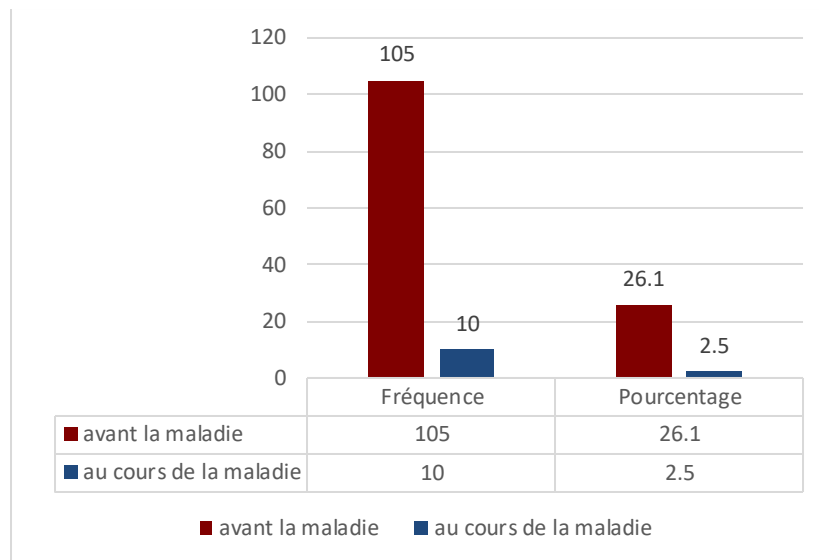


Figure 36:répartition d'antériorité d'usage du cannabis ^par rapport a la maladie

22) La Répartition d'antériorité de l'usage de cocaïne par rapport a la maladie

La consommation de cocaïne reste peu fréquente dans l'échantillon. Les cas observés concernent principalement des patients ayant débuté leur consommation avant la maladie, tandis que les consommations débutées au cours de la maladie ou avant et pendant la maladie demeurent rares. Ces résultats suggèrent que, lorsqu'elle est présente, la consommation de cocaïne est généralement antérieure à l'apparition de la schizophrénie

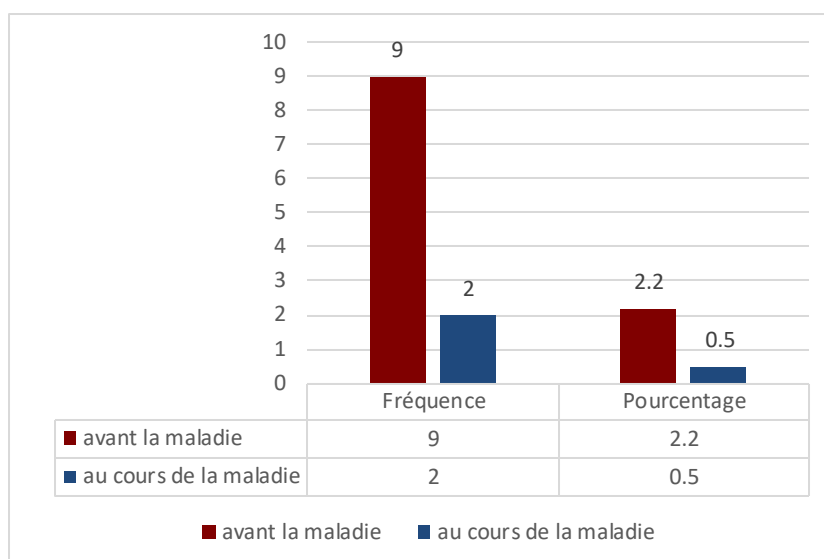


Figure 37:répartition d'antériorité d'usage du cocaïne par rapport a la maladie

23) La Répartition d'antériorité de l'usage de psychotropes par rapport a la maladie

La consommation des psychotropes a débuté avant la maladie chez 14,4 % des patients, alors que 2,0 % ont commencé au cours de la maladie et 7,2 % ont déclaré une consommation avant et pendant la maladie. Ces résultats indiquent que l'usage des psychotropes est majoritairement antérieur à l'apparition de la schizophrénie

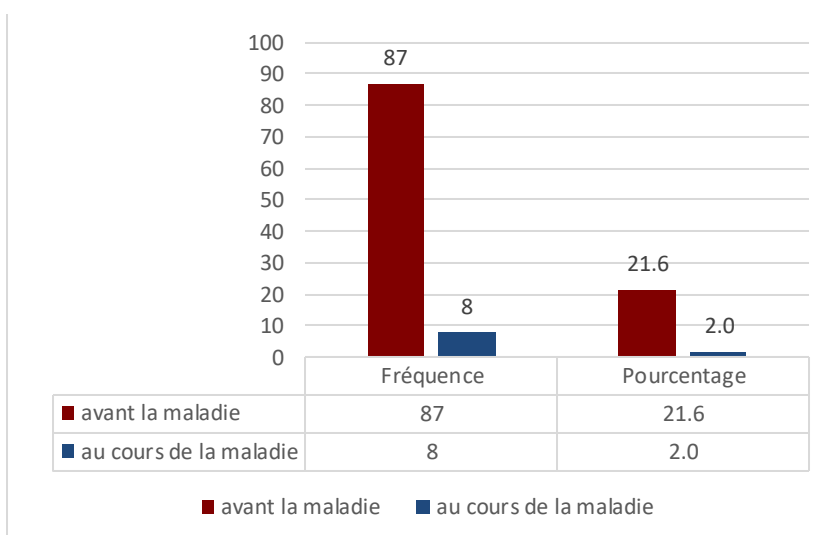


Figure 38:répartition d'antériorité d'usage des psychotropes par rapport a la maladie

24) La Répartition d'antériorité de l'usage d'autres substances psychoaffectifs par rapport a la maladie

La consommation des autres substances psychoactives a débuté avant la maladie chez 9 patients (2,2 %). Elle a commencé au cours de la maladie chez 4 patients (1,0 %), tandis que 16 patients (4,0 %) ont déclaré une consommation débutée avant la maladie et poursuivie pendant son évolution. Ces résultats indiquent que, lorsqu'elles sont consommées, les autres substances psychoactives sont le plus souvent utilisées avant l'apparition de la schizophrénie.

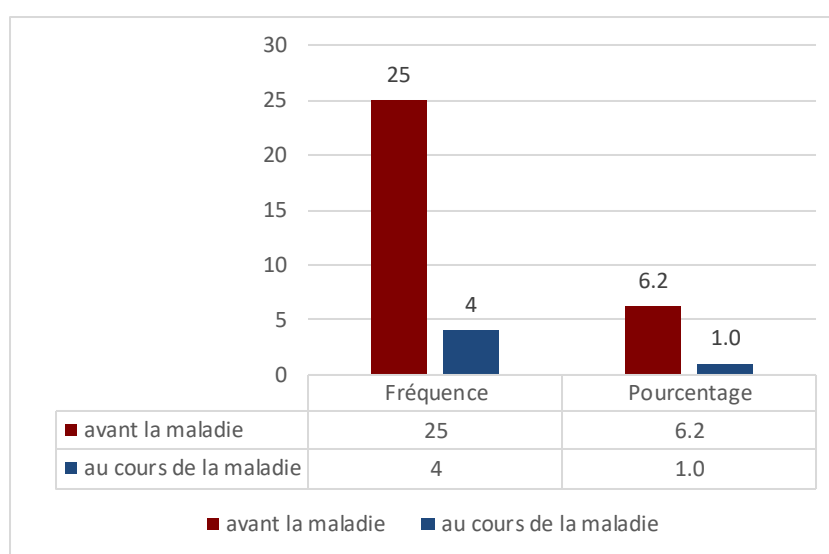


Figure 39:répartiiton d'antériorité d'usage des autres substances psychoaffectifs par rapport a la maladie

25) La répartition des effets recherche par la consommation de tabac

L'effet anxiolytique constitue l'effet le plus fréquemment recherché, avec 122 patients (30,3 %). L'euphorie est rapportée par 51 patients (12,7 %), tandis que 56 patients (13,9 %) recherchent d'autres effets. Les effets hypnotiques (1 patient ; 0,2 %) et le soulagement des hallucinations (3 patients ; 0,7 %) restent très peu représentés. Ces résultats indiquent que le tabac est principalement consommé dans le but de réduire l'anxiété

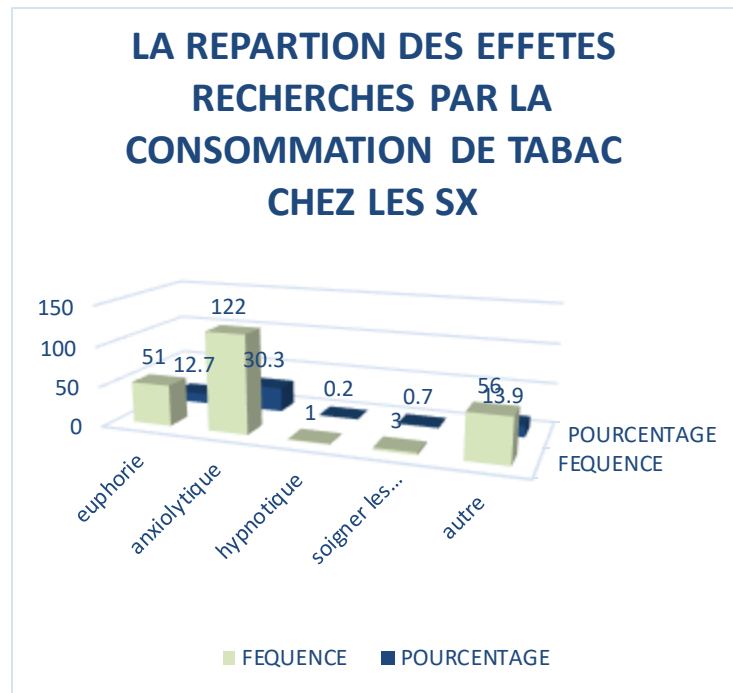


Figure 40:répartition des effets recherchée par la consommation de tabac

Figure 41 : La répartition des effets recherche par la consommation de tabac

26) La répartition des effets recherche par la consommation de l'alcool

L'euphorie représente l'effet le plus fréquemment recherché avec 32 patients (8,0 %). Les autres effets concernent 11 patients (2,7 %), tandis que les effets anxiolytiques (5 patients ; 1,2 %), hypnotiques (8 patients ; 2,0 %) et le soulagement des hallucinations (1 patient ; 0,2 %) sont moins fréquemment rapportés. Ces résultats indiquent que la consommation d'alcool est principalement motivée par la recherche d'un effet euphorisant

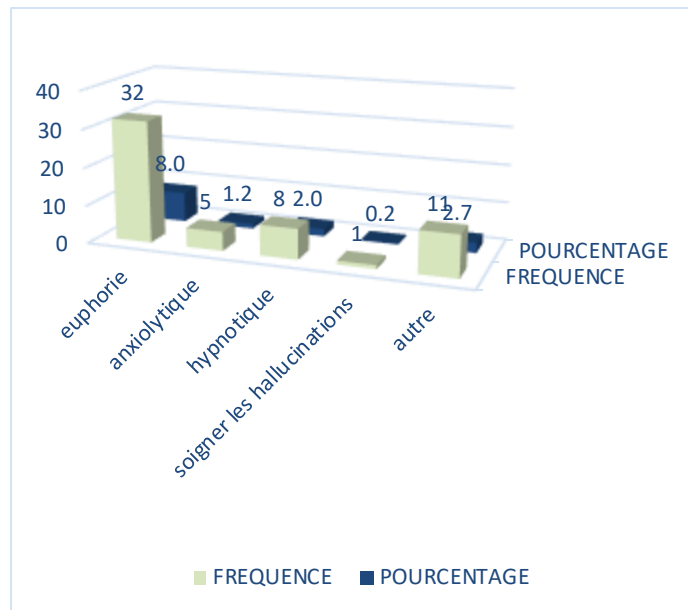


Figure 41:répartition des effets recherchée par la consommation de l'alcool

27) La répartition des effets recherche par la consommation de cannabis

Autre effets sont rapportés par 34 patients (8,5 %), alors que l'effet anxiolytique concerne 15 patients (3,7 %) et le soulagement des hallucinations 4 patients (1,0 %). Ces résultats indiquent que la consommation de cannabis est principalement motivée par la recherche d'un effet L'euphorie constitue l'effet le plus fréquemment recherché avec 62 patients (15,4 %). Les autres euphorisant.

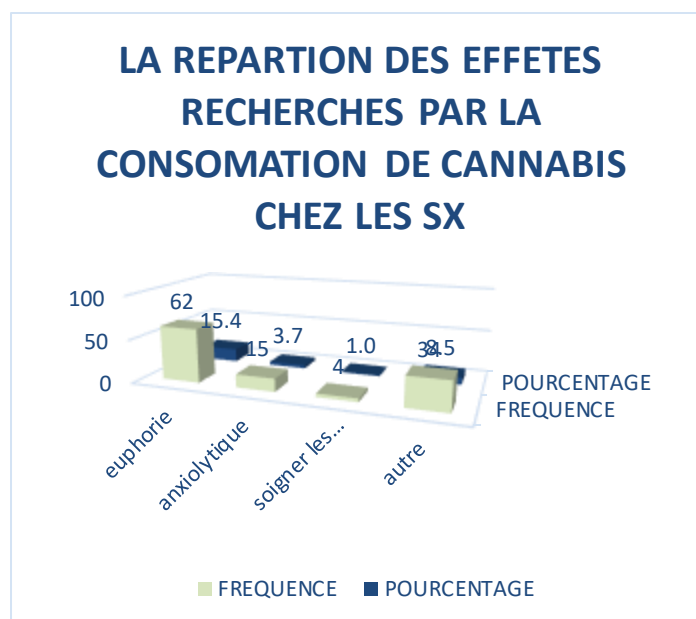


Figure 42:répartition des effets recherchée par la consommation de cannabis

28) La répartition des effets recherchés par la consommation de cocaïne

L'euphorie représente l'effet principalement recherché avec 6 patients (1,5 %). Les autres effets concernent 3 patients (0,7 %), tandis que les effets hypnotiques et le soulagement des hallucinations sont rapportés chacun par 1 patient (0,2 %). Ces résultats indiquent que la consommation de cocaïne est essentiellement motivée par la recherche d'un effet euphorisant

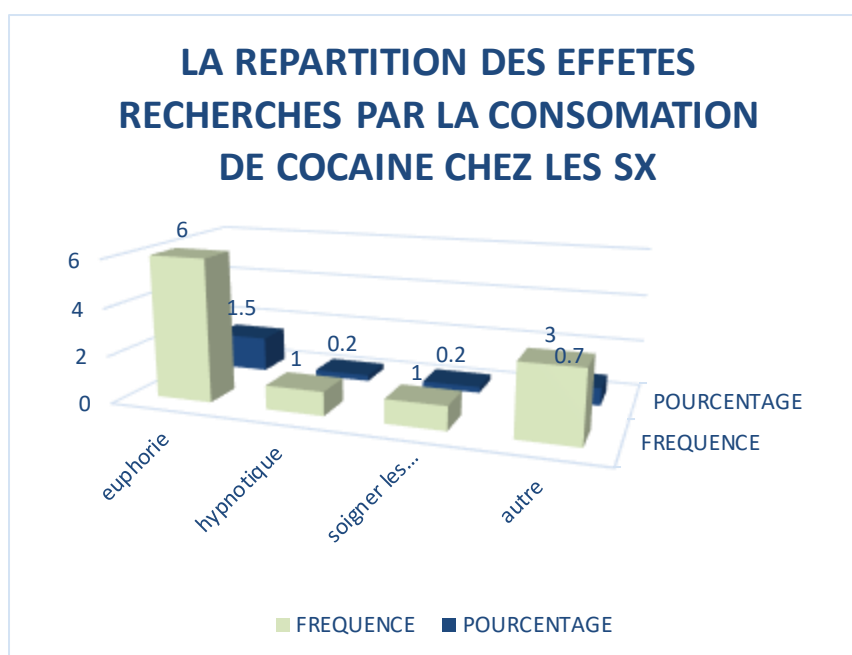


Figure 43:répartition des effets recherchée par la consommation de cocaïne

29) La répartition des effets recherchés par la consommation de psychotropes

L'euphorie constitue l'effet le plus fréquemment recherché avec 49 patients (12,2 %). Les autres effets sont rapportés par 22 patients (5,5 %), tandis que l'effet hypnotique concerne 11 patients (2,7 %), l'effet anxiolytique 9 patients (2,2 %) et le soulagement des hallucinations 4 patients (1,0 %). Ces résultats indiquent que la consommation des psychotropes est principalement motivée par la recherche d'un effet euphorisant

LA REPARTITION DES EFFETES RECHERCHES PAR LA CONSOMMATION DES PSYCHOTROPES CHES LES SX

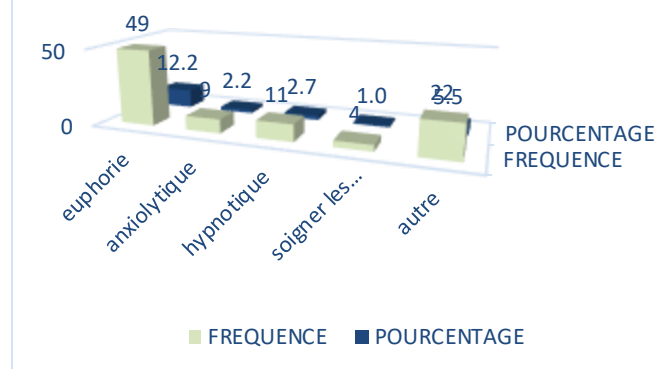


Figure 44:répartition des effets recherchée par la consommation des psychotropes

30) La répartition des effets recherche par la consommation d'autre substances psychoaffectifs

L'euphorie représente l'effet le plus fréquemment recherché avec 15 patients (3,7 %), suivie de l'effet anxiolytique rapporté par 10 patients (2,5 %). Les autres effets concernent 3 patients (0,7 %), tandis que l'effet hypnotique est observé chez 1 patient (0,2 %). Ces résultats indiquent que les autres substances psychoactives sont principalement consommées pour leurs effets euphorisants

LA REPARTITION DES EFFETES RECHERCHES PAR LA CONSOMATION DES AUTRES SUBSTANCES PSYCHOAFFECTIFS

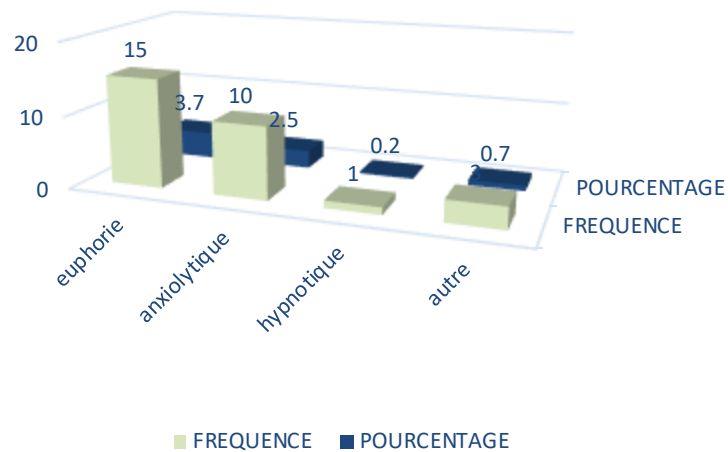


Figure 45:répartition des effets recherchée par la consommation d'autres substances psychoaffectifs

31) La répartition de mode de consommation de tabac

Le mode de consommation classique est rapporté chez 221 patients (55,0 %), alors que 12 patients (3,0 %) n'ont pas précisé leur mode de consommation. Ces résultats indiquent que le tabac est essentiellement consommé selon le mode classique

la repartition de facon de consommation de tabac chez les sx

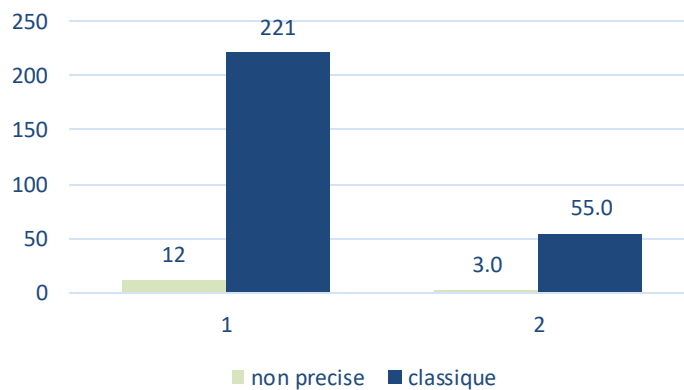


Figure 46:répartition de mode de consommation de tabac

32) La répartition de mode de consommation de l'alcool

Le mode de consommation classique concerne 55 patients (13,7 %), tandis que 2 patients (0,5 %) n'ont pas précisé leur mode de consommation. Ces résultats indiquent que l'alcool est consommé exclusivement selon le mode classique

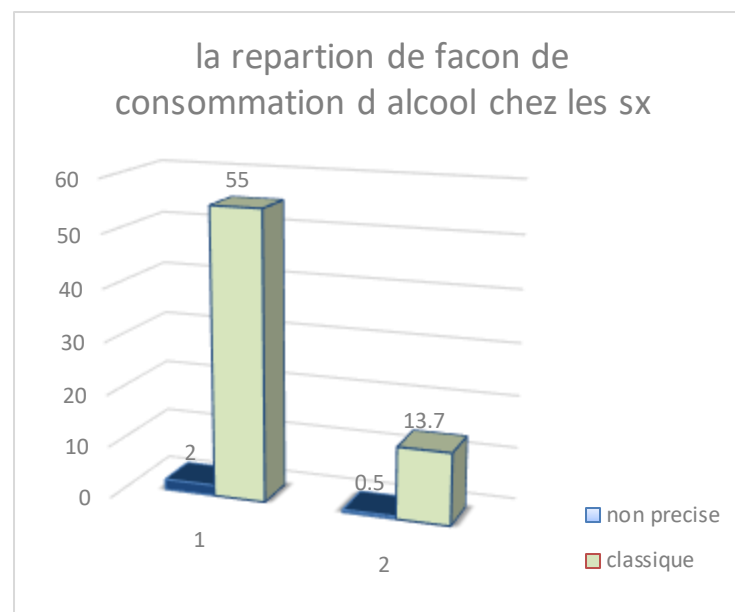


Figure 47:répartition de mode de consommation de l'alcool

33) La répartition de mode de consommation de l'cannabis

Le mode de consommation classique est observé chez 108 patients (26,9 %), alors que 7 patients (1,5 %) n'ont pas précisé leur mode de consommation. Ces résultats indiquent que le cannabis est principalement consommé selon le mode classique

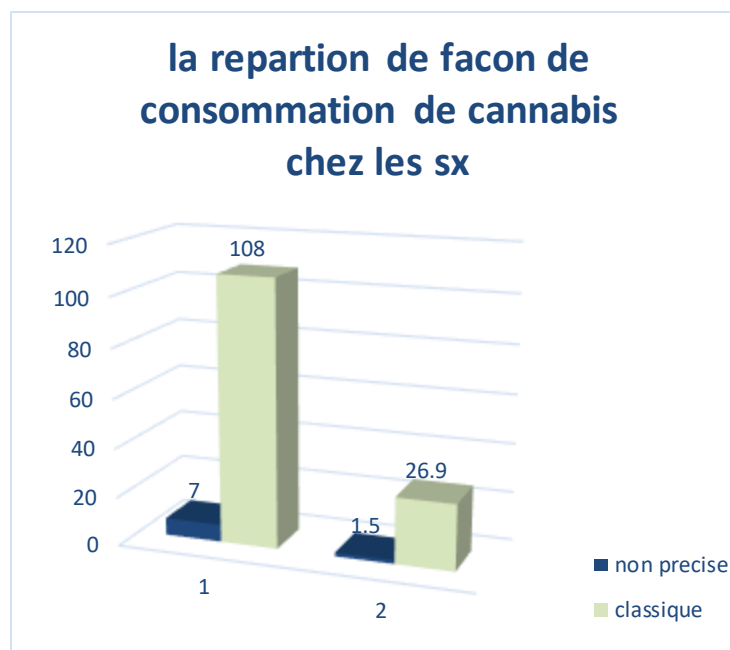


Figure 48:répartition de mode de consommation de cannabis

34) **La répartition de mode de consommation de cocaïne**

Le mode de consommation classique est rapporté chez 8 patients (2,0 %). Le sniff est observé chez 1 patient (0,2 %), tandis que 2 patients (0,5 %) n'ont pas précisé leur mode de consommation. Ces résultats indiquent que la voie classique demeure le mode de consommation le plus fréquent de la cocaïne dans cette population

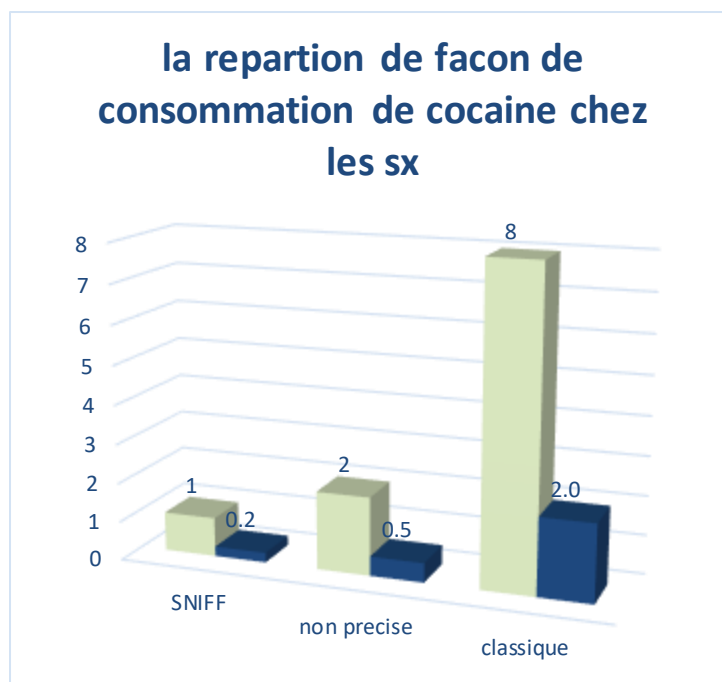


Figure 49:répartition de mode de consommation de cocaïne

35) **La répartition de mode de consommation de psychotropes**

Le mode de consommation classique est rapporté chez 47 patients (11,7 %), tandis que 41 patients (10,2 %) utilisent un mode mixte. L'injection concerne 1 patient (0,2 %) et 6 patients (1,5 %) n'ont pas précisé leur mode de consommation. Ces résultats indiquent que les psychotropes sont principalement consommés selon le mode classique, bien qu'une proportion importante de patients utilise plusieurs modes de consommation

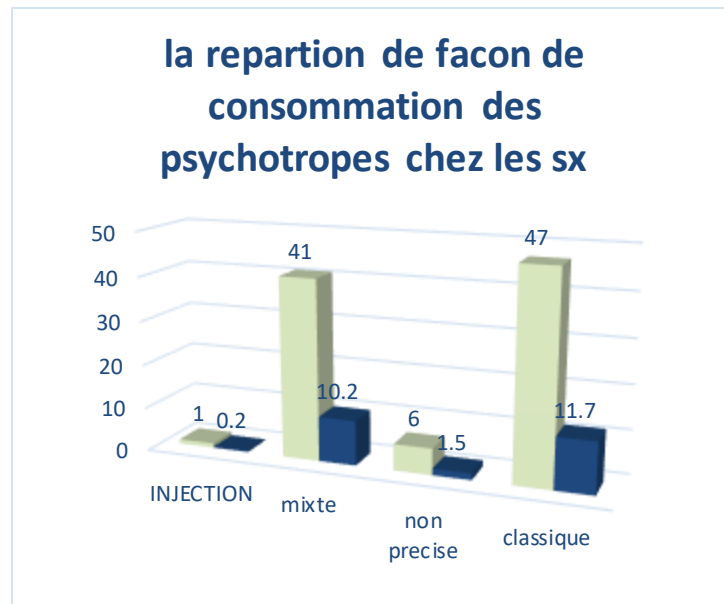


Figure 50:répartition de mode de consommation des psychotrope

36) La répartition de mode de consommation d'autres substances psychoaffectifs

Le mode de consommation classique est observé chez 17 patients (4,2 %). Le mode sniff concerne 4 patients (1,0 %), le mode mixte 1 patient (0,2 %) et 7 patients (1,7 %) n'ont pas précisé leur mode de consommation. Ces résultats indiquent que les autres substances psychoactives sont majoritairement consommées selon le mode classique

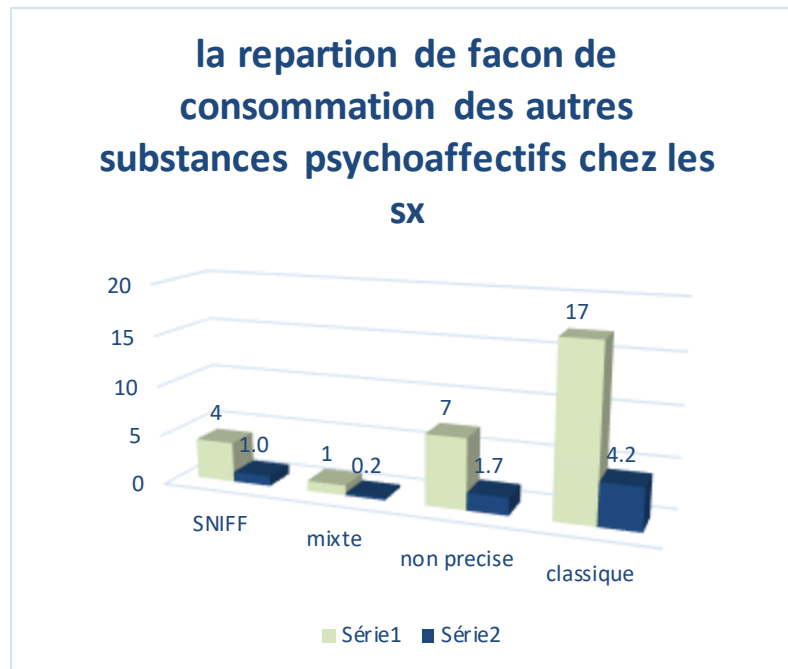


Figure 51:répartition de mode de consommation d'autre substances psychoaffectifs

37) La répartition des schizophrénies selon l'infestation par les différents germes

Parmi 402 schizophrénies seulement 2% infeste par des germes précises :



Figure 52:répartition des schizophrénies selon l'infestation par les différentes germes

38) La répartition des schizophrénies selon l'infestation par les différents germes

Les résultats montrent une très faible prévalence des sérologies positives parmi les 402 patients étudiés.

VIH : 2 patients (0,5 %) étaient séropositifs, tandis que 400 (99,5 %) étaient séronégatifs.

Hépatite C (VHC) : 1 patient (0,25 %) était positif contre 401 (99,75 %) négatifs.

Hépatite B (VHB) : 4 patients (1,0 %) étaient positifs, représentant la sérologie positive la plus fréquente, alors que 398 (99,0 %) étaient négatifs.

Syphilis : 2 patients (0,5 %) étaient positifs et 400 (99,5 %) étaient négatifs.

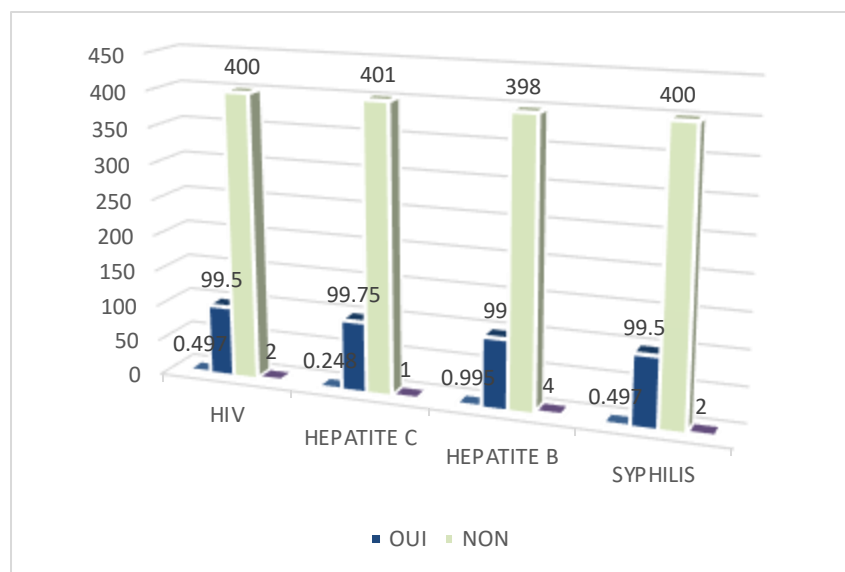


Figure 53:répartition des schizophrénies selon l'infestation par les différents germes

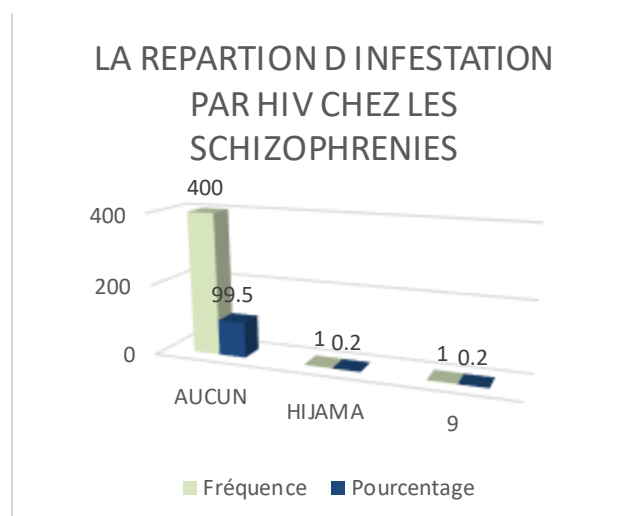


Figure 54:répartition des schizophrénies selon l'infestation par HIV

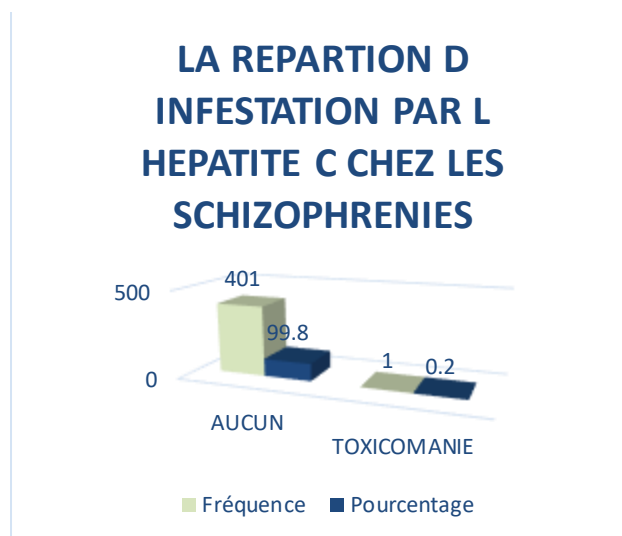


Figure 55:répartition des schizophrénies selon l'infestation par HVC

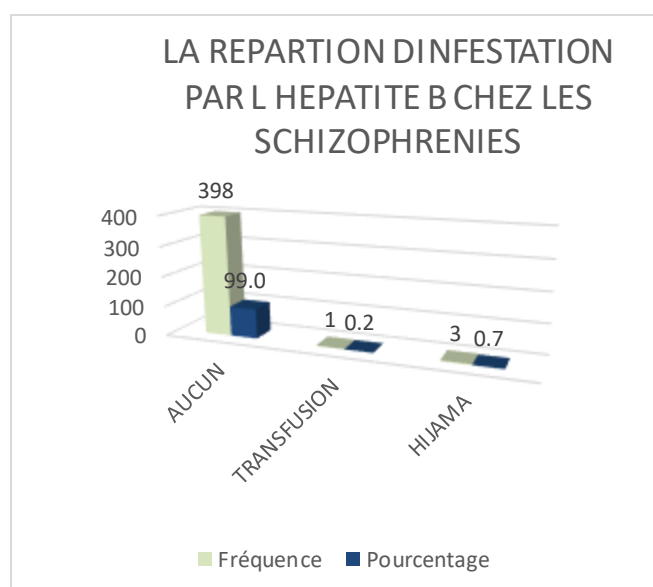


Figure 56:répartition des schizophrénies selon l'infestation par HVB

LA REPARTITION D INFESTATION PAR LE SYPHILIS CHEZ LES SCHIZOPHRENIES

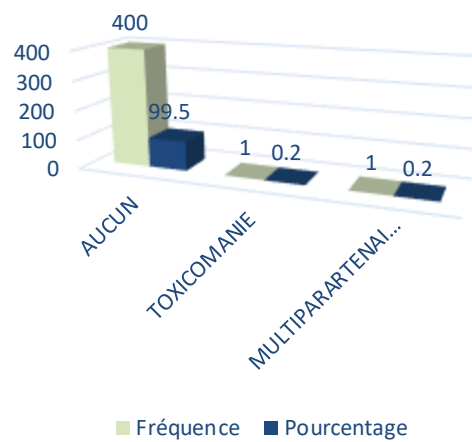


Figure 57:répartition des schizophrénies selon l'infestation par la syphilis

2. L'étude bivariable

1) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et l'âge

La répartition des patients schizophrènes selon l'âge montre que les non-consommateurs de cannabis sont majoritairement âgés de plus de 40 ans (121 cas), alors que chez les consommateurs, les effectifs restent relativement stables entre les différentes classes d'âge, avec une légère prédominance de la tranche 18–30 ans (25 cas dans chacune des deux premières classes) avec un $p=0.001<0.05$ significatif. Ces résultats suggèrent que la consommation de cannabis est plus fréquente chez les patients jeunes, tandis que les patients plus âgés sont majoritairement non consommateurs.

AGE	Non consommateurs n (%)	Consommateurs n (%)	χ^2	p
18–25 ans	27 (9,4%)	25 (21,7%)	23,826	<0,001
25–30 ans	43 (15,0%)	25 (21,7%)		
30–35 ans	42 (14,6%)	21 (18,3%)		
35–40 ans	54 (18,8%)	21 (18,3%)		
>40 ans	121 (42,2%)	23 (20,0%)		

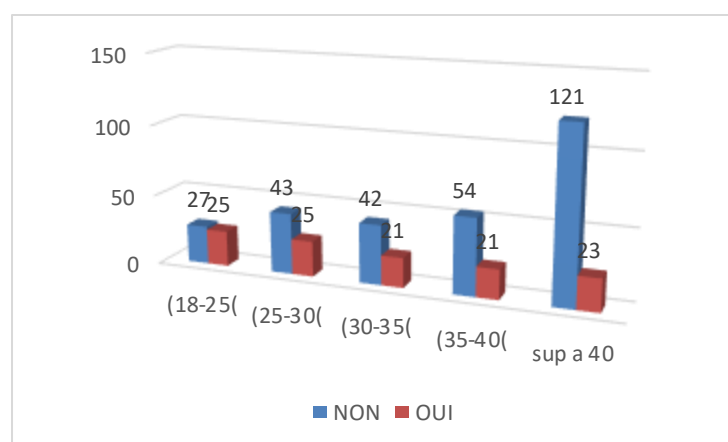


Figure 58 : répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et l'âge

La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et le lieu de résidence

La majorité des patients, qu'ils soient consommateurs ou non consommateurs de cannabis, résident en milieu urbain. Parmi les non-consommateurs, 259 vivent en milieu urbain contre 28 en milieu rural. Chez les consommateurs, 99 résident en milieu urbain contre 16 en milieu rural avec un $p=0.228>0.05$ non significatif . Ces résultats indiquent une nette prédominance des patients urbains dans les deux groupes

		consommateurs	Non consommateurs	X ²	p
Lieu de résidence	Urbain	259 (90,2%)	99 (86,1%)	1,456	0,228
	Rural	28 (9,8%)	16 (13,9%)		

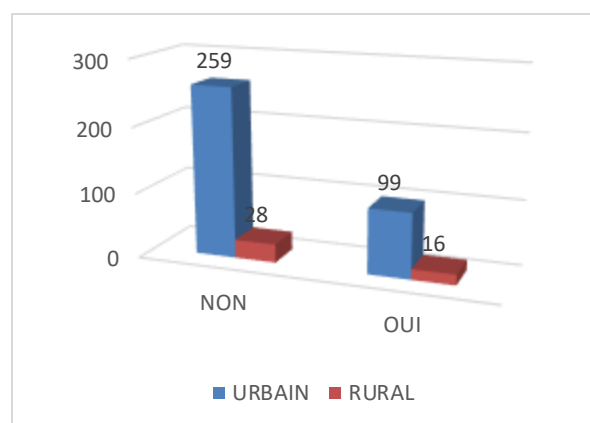


Figure 59:répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et lieu de résidence

2) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et le sexe

Tous les consommateurs de cannabis sont des hommes (115 cas), tandis qu'aucune femme de l'échantillon ne rapporte une consommation de cannabis. Chez les non-consommateurs, les hommes sont également majoritaires (234 cas contre 53 femmes) avec un p non significatif . Ces résultats mettent en évidence une forte prédominance masculine de la consommation de cannabis chez les patients schizophrènes

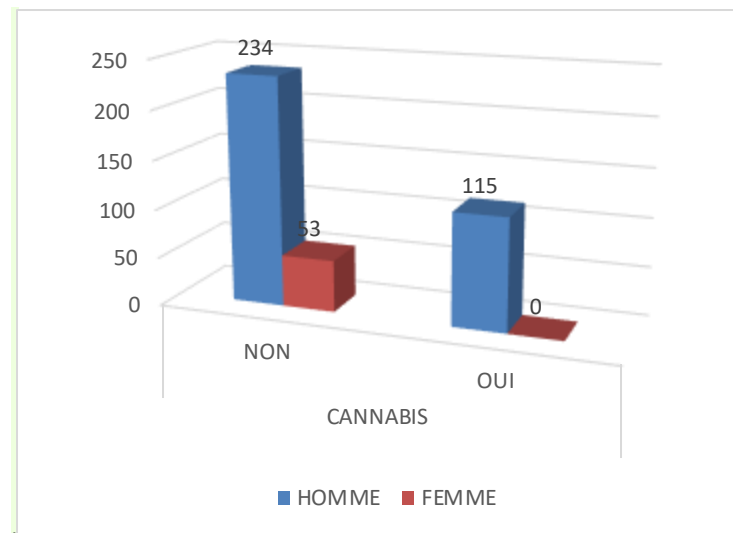


Figure 60:répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et le sexe

La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et le statut marital

Le célibat constitue le statut matrimonial le plus fréquent dans les deux groupes (192 non-consommateurs et 99 consommateurs) avec un $p=0.001<0.05$ significatif . Les patients mariés, divorcés ou veufs sont moins nombreux, et aucun consommateur n'est veuf ou de statut non précisé. Ces résultats montrent que la consommation de cannabis concerne principalement les patients célibataires

Statut marital	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMATEUR	X2	P
Célibataire	192 (66,9%)	99 (86,1%)	17,581	0,001
Marié	60 (20,9%)	7 (6,1%)		
Divorcé	30 (10,5%)	9 (7,8%)		
Veuf	3 (1,0%)	0 (0%)		
Non précisé	2 (0,7%)	0 (0%)		

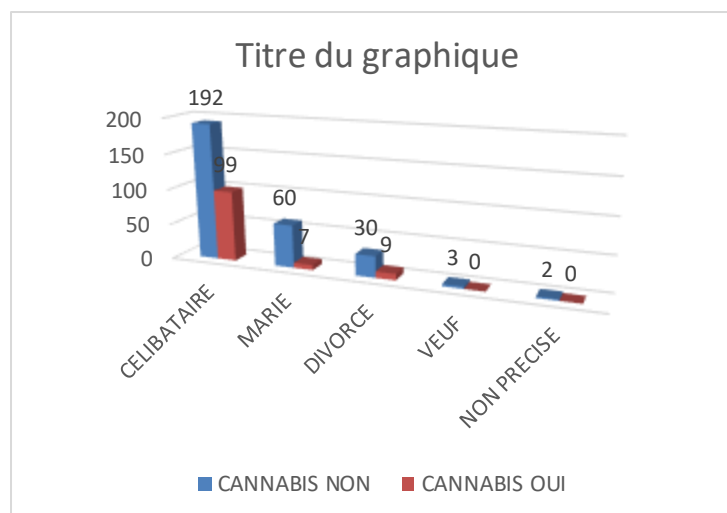


Figure 61:répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et le statue martiale

La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et l'activité professionnelle

Le chômage représente la situation professionnelle la plus fréquente chez les patients schizophrènes, aussi bien chez les non-consommateurs (227 cas) que chez les consommateurs (99 cas). Les fonctionnaires et les travailleurs indépendants sont beaucoup moins représentés avec un $p=0.269>0.05$ non significatif . Ces données suggèrent une forte association entre la schizophrénie, la consommation de cannabis

Activité professionnelle	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMAATEUR	X2	P
Chômage	227 (79,1%)	99 (86,1%)	2,625	0,269
Fonctionnaire Libérale	33 (11,5%)	9 (7,8%)		
étatique	27 (9,4%)	7 (6,1%)		

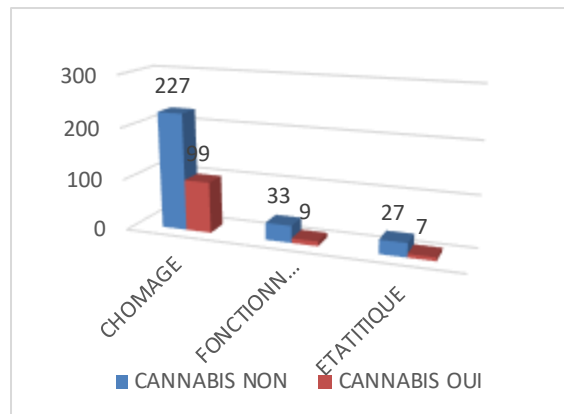


Figure 62:répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et l'activité professionnelle

3) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et niveau scolaire

Le niveau d'instruction moyen est le plus représenté dans les deux groupes (135 non-consommateurs et 64 consommateurs). Les niveaux primaire, secondaire et universitaire sont moins fréquents, tandis que les patients sans instruction sont les moins nombreux. avec un $p=0.308 > 0.05$ non significatif Cela montre que la majorité des patients possèdent un niveau scolaire moyen.

Niveau scolaire	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMATEUR	X2	P
Aucun	21 (7,3%)	4 (3,5%)	4,800	0,308
Primaire	57 (19,9%)	20 (17,4%)		
Moyen	135 (47,0%)	64 (55,7%)		
Secondaire	46 (16,0%)	20 (17,4%)		
Universitaire	28 (9,8%)	7 (6,1%)		

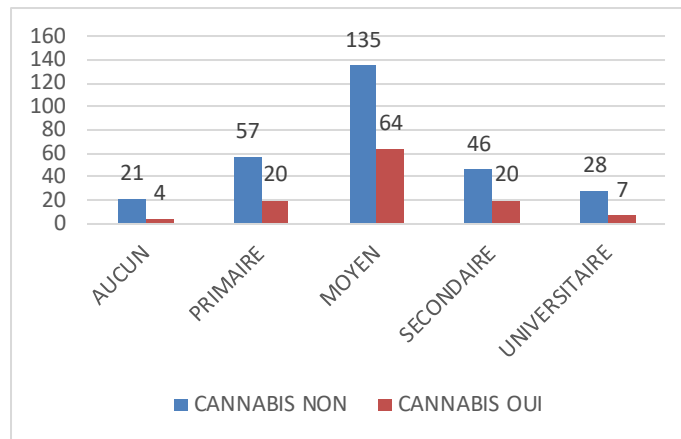


Figure 63;répartiiton des schizophrénies selon l'usage de cannabis et le niveau scolaire

4) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et nombre d'hospitalisation

Dans les deux groupes, un seul antécédent d'hospitalisation est le plus fréquent (108 non-consommateurs et 53 consommateurs). Les effectifs diminuent progressivement avec l'augmentation du nombre d'hospitalisations. avec un $p=0.215>0.05$ non significatif Ces résultats suggèrent que la majorité des patients ont été hospitalisés une seule fois.

Antécédents d'hospitalisation	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMAATEUR	X2	P
1	108 (37,6%)	53 (46,1%)	4,464	0,215
2	68 (23,7%)	25 (21,7%)		
3	42 (14,6%)	19 (16,5%)		
>3	69 (24,0%)	18 (15,7%)		

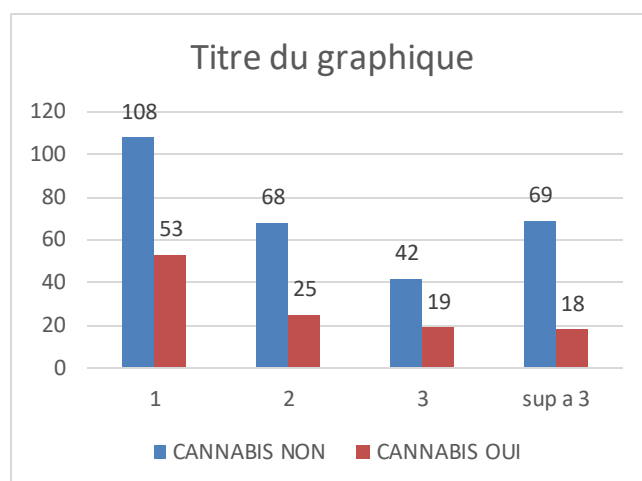


Figure 64:répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et nombre d'hospitalisation

La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et la tentative de suicide

La majorité des patients n'ont jamais effectué de tentative de suicide (244 non-consommateurs et 107 consommateurs). Parmi les patients ayant présenté une tentative, l'étranglement constitue la méthode la plus fréquente chez les non-consommateurs, tandis que les autres méthodes sont rares dans les deux groupes

Tentative de suicide	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMAATEUR	X2	P
Aucun	245 (85,0%)	107 (92,2%)	8,493	0,387
Intoxication	9 (3,1%)	0 (0%)		
Arme blanche	5 (1,7%)	2 (1,7%)		
Incendie	2 (0,7%)	1 (0,9%)		
Étranglement	8(2.80%)	4(3.5%)		

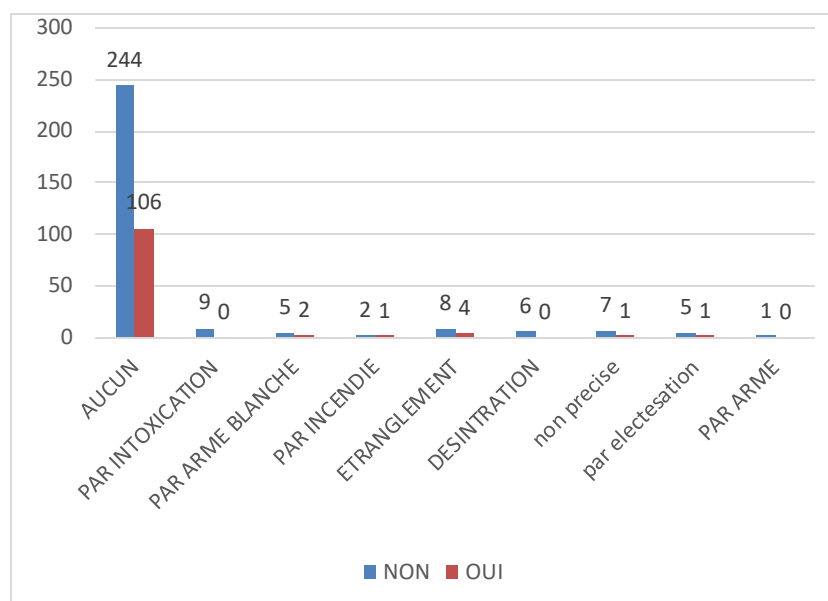


Figure 65:répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et les tentative de suicide

5) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et l'âge de tentative de suicide

Chez les patients ayant réalisé une tentative de suicide, celle-ci survient principalement entre 18 et 25 ans, aussi bien chez les consommateurs que chez les non-consommateurs. Les tentatives deviennent plus rares avec l'avancée en âge. avec un $p=0.691>0.05$ non significatif

Âge de la tentative	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMAATEUR	X2	P
Aucun	245 (85,7%)	107 (92,2%)	3,895	0,691
18–25 ans	17 (5,9%)	4 (3,5%)		
25–30 ans	7 (2,4%)	2 (1,7%)		
30–35 ans	5 (1,7%)	1 (0,9%)		
35–40 ans	2 (0,7%)	0 (0%)		
>40 ans	2 (0,7%)	0 (0%)		

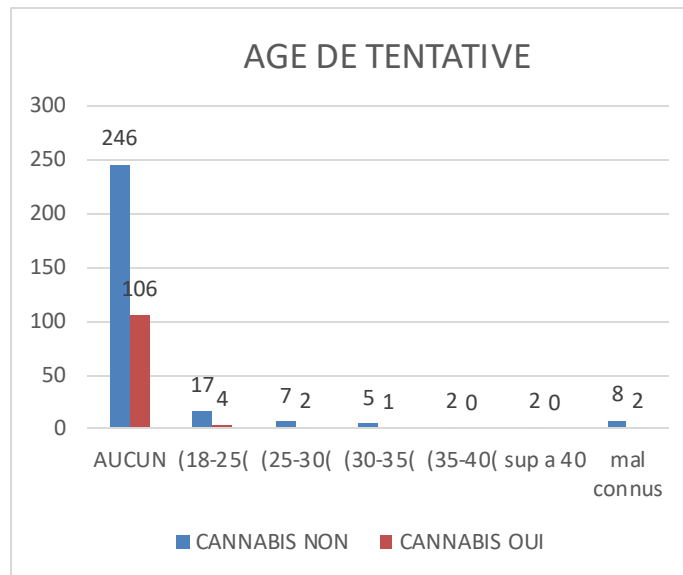


Figure 66:répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et l'âge de tentative de suicide

6) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et l'ATCD judiciaires

Les antécédents judiciaires sont plus fréquents chez les non consommateurs de cannabis (86 cas) que chez les consommateurs (29 cas), en proportion de chaque groupe. Cependant, dans les deux groupes, la majorité des patients ne présentent aucun antécédent judiciaire (201 non-consommateurs et 86 consommateurs). avec un $p=0.510>0.05$ non significatif

Antécédents judiciaires	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMAATEUR	X2	P
Non	200 (69,7%)	86 (74,8%)	1,347	0,510
Oui	86 (30,0%)	29 (25,2%)		

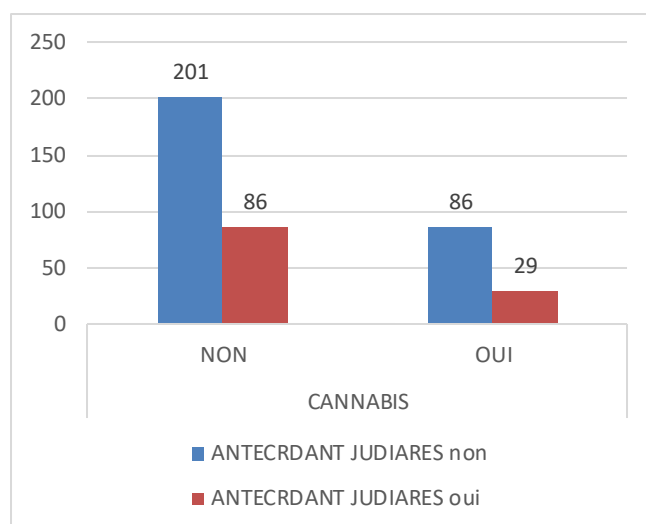


Figure 67:répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et ATCDjudiciaire

7) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et l'ATCD médicaux et chirurgicaux

La majorité des patients schizophrènes, qu'ils soient consommateurs ou non consommateurs de cannabis, ne présentent aucun antécédent médico-chirurgical (256 non-consommateurs contre 113 consommateurs). Les autres antécédents, sont rares, avec une valeur $p=0.076 > 0.05$ non significatif

Antécédents médico- chirurgicaux	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMATEUR	X2	P
Aucun	256 (89,2%)	113 (98,3%)	9,987	0,076
HTA	10 (3,5%)	0 (0%)		
Diabète	9 (3,1%)	0 (0%)		
Goitre	1 (0,3%)	0 (0%)		
Autre	10 (3,5%)	2 (1,7%)		
HTA + diabète	1 (0,3%)	0 (0%)		

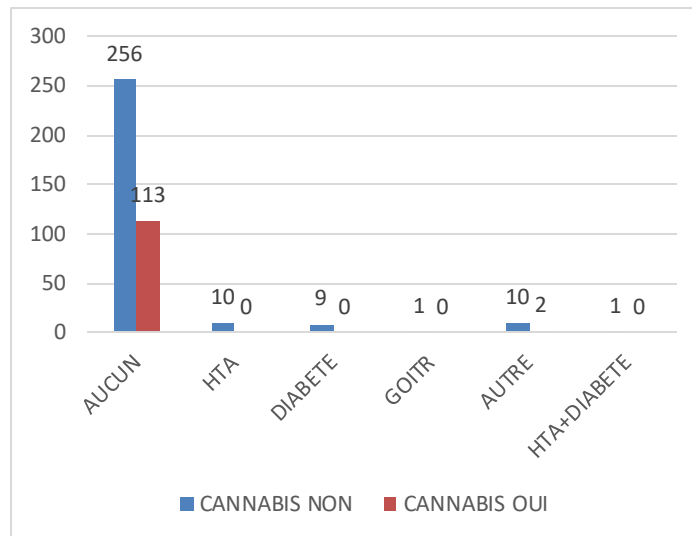


Figure 68:répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et ATCD médicochirurgicaux

La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et l'ATCD familiaux psychiatrique

La majorité des patients ne rapportent aucun antécédent psychiatrique familial (173 non-consommateurs et 80 consommateurs). Lorsque des antécédents existent, ils concernent principalement un autre membre de la famille (84 non-consommateurs et 23 consommateurs), tandis que les antécédents chez le père, la mère, sont beaucoup plus rares. Ces résultats suggèrent une faible fréquence des antécédents psychiatriques familiaux dans les deux groupes. avec une valeur $p=0.324>0.05$ non significatif

Antécédents familiaux psychiatriques	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMAATEUR	X2	P
Aucun	173 (60,3%)	80 (69,6%)	8,097	0,324
Père	10 (3,5%)	3 (2,6%)		
Mère	9 (3,1%)	5 (4,3%)		
Autre	84 (29,3%)	23 (20,0%)		
Père + mère	1 (0,3%)	1 (0,9%)		
Père + autre	9 (3,1%)	1 (0,9%)		

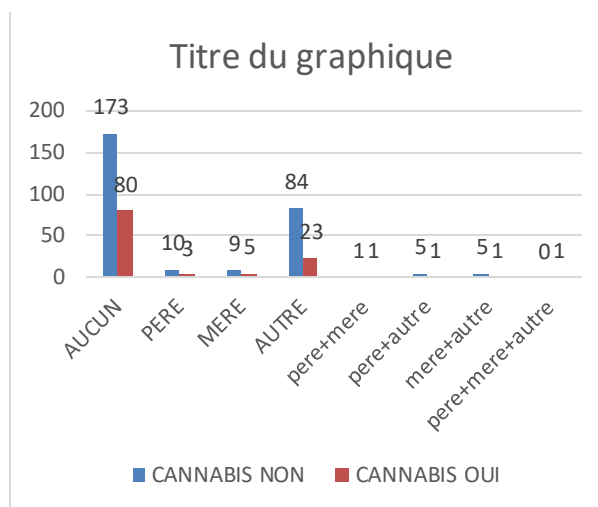


Figure 69:répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et ATCD familiaux psychiatrique

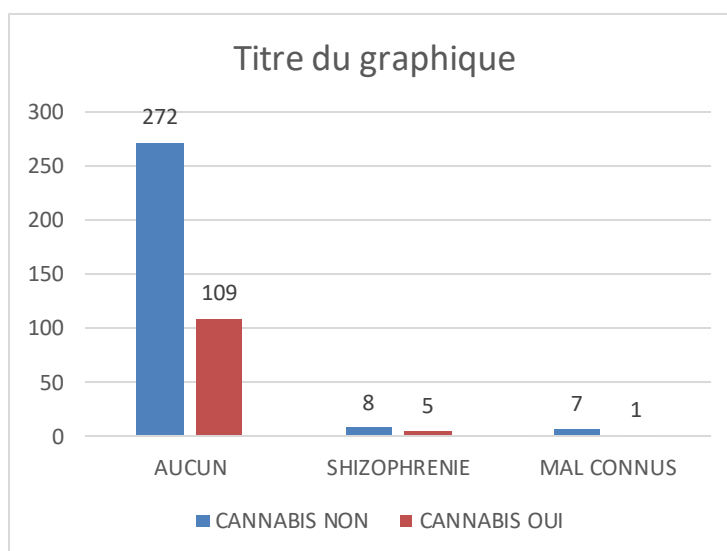


Figure 70:répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et ATCD paternelle psychiatrique

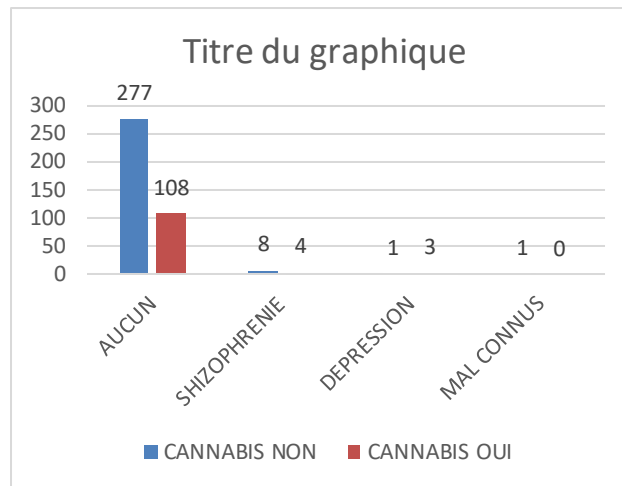


Figure 71:répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et ATCD maternelle psychiatrique

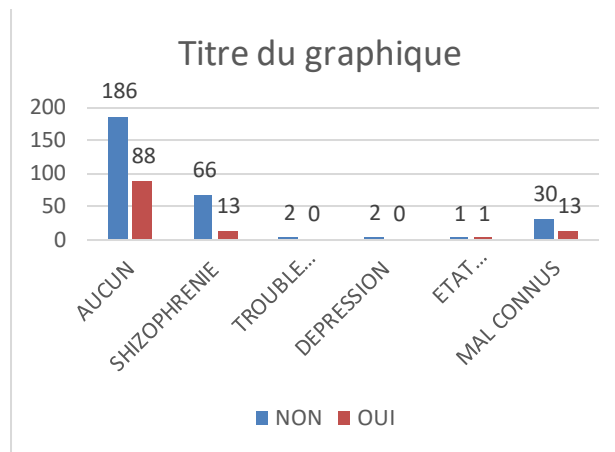


Figure 72:rérartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et ATCD psychiatrique chez autre membres de famille

8) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et l'ATCD familiaux médicaux

La majorité des patients schizophrènes ne présentent aucun antécédent médical familial, aussi bien chez les non-consommateurs de cannabis (181 cas) que chez les consommateurs (106 cas). Toutefois, des antécédents médicaux familiaux sont retrouvés chez 72 non-consommateurs et 43 consommateurs.

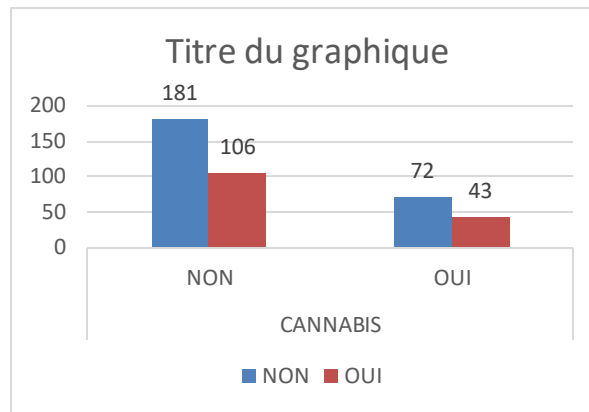


Figure 73:répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et ATCD familiaux médicaux

La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et l'ATCD familiaux de toxicomanies

L'absence d'antécédents familiaux de toxicomanie est largement prédominante chez les deux groupes (273 non-consommateurs et 105 consommateurs). Les antécédents familiaux de toxicomanie restent rares, observés chez seulement 14 non-consommateurs et 10 consommateurs, bien qu'ils soient proportionnellement un peu plus fréquents chez les consommateurs de cannabis avec une valeur $p=0.144>0.05$ non significatif

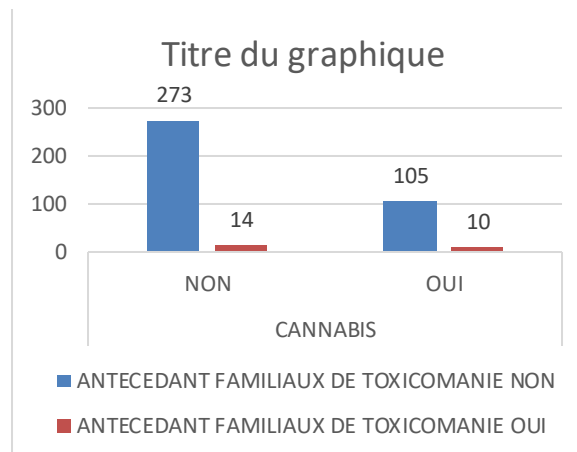


Figure 74:répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et ATCD familiaux de toxicomanie

La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et l'âge de début de schizophrénie

Le début de la schizophrénie survient principalement entre 18 et 25 ans dans les deux

groupes (175 non-consommateurs et 83 consommateurs), suivi de la tranche 25 à 30 ans (93 contre 22). Les débuts avant 18 ans et après 35 ans sont moins fréquents, tandis qu'aucun consommateur de cannabis n'a présenté un début entre 30 et 35 ans dans cette Série la valeur $p=0.030<0.05$ était significatif

Âge de début	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMATEUR	X2	P
Avant 18 ans	11 (3,8%)	8 (7,0%)	10,677	0,030
18–25 ans	175 (61,0%)	83 (72,2%)		
25–30 ans	93 (32,4%)	22 (19,1%)		
30–35 ans	5 (1,7%)	0 (0%)		
35–40 ans	3 (1,0%)	2 (1,7%)		

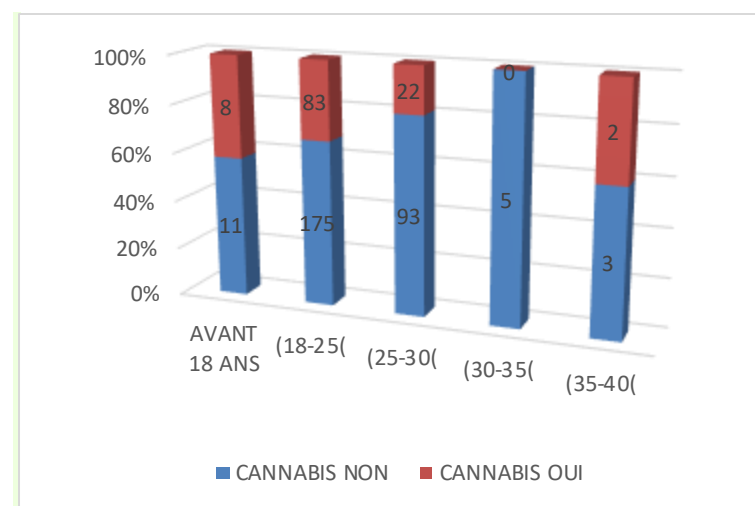


Figure 75:répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et l'âge de début de schizophrénies

9) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et le mode de début de schizophrénie

Le mode de début progressif est le plus fréquent chez les patients des deux groupes (266 non-consommateurs et 100 consommateurs). Le début aigu est moins fréquent (18 contre 10), tandis que les cas dont le mode de début n'était pas précisé restent peu nombreux (3 contre 5 la valeur $p=0.064>0.05$ non significatif)

Mode de début	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMATEUR	X2	P
Non précisé	3 (1,0%)	5 (4,3%)	5,488	0,064
Progressive	266 (92,7%)	100 (87,0%)		
Aiguë	18 (6,3%)	10 (8,7%)		

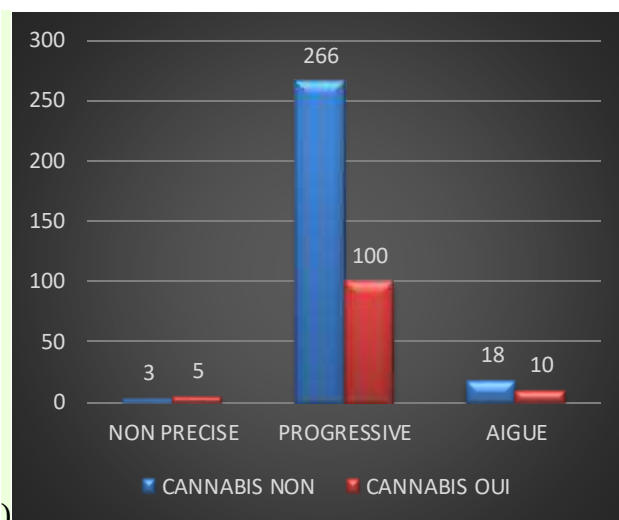


Figure 76:répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et mode de début de schizophrénies

10) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et le forme de la schizophrénie

Dans notre étude, la **forme clinique simple** de la schizophrénie était largement prédominante dans les deux groupes. Elle représentait **91,6 % (n = 263)** des patients non consommateurs de cannabis et **93,0 % (n = 107)** des patients consommateurs. La **forme catatonique** était retrouvée chez **7,3 % (n = 21)** des non-consommateurs contre **4,3 % (n = 5)** des consommateurs. Enfin, la forme clinique était **non précisée** chez respectivement **1,0 % (n = 3)** et **2,6 % (n = 3)** des patients. avec une valeur $p=0.289>0.05$ non significatif

Forme clinique	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMATEUR	X2	P
Non précisée	3 (1,0%)	3 (2,6%)	2,481	0,289
Simple	263 (91,6%)	107 (93,0%)		
Catatonique	21 (7,3%)	5 (4,3%)		

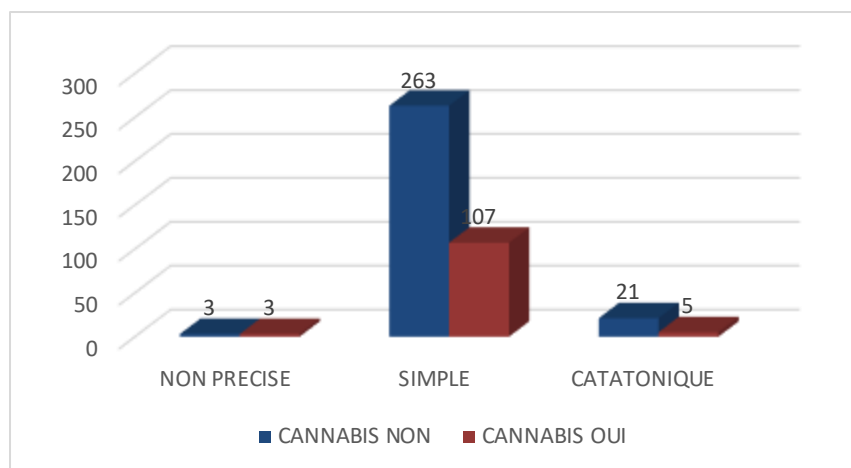


Figure 77:répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et forme de début de schizophrénies

11) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et le traitement prescrit

Le traitement classique est le plus prescrit chez les schizophrènes, aussi bien chez les non-consommateurs (153) que chez les consommateurs de cannabis (63). Les traitements atypiques sont moins utilisés (41 contre 16), alors que l'association classique + atypique est retrouvée chez 93 non-consommateurs et 36 consommateurs avec une valeur $p=0.965>0.05$ non significatif

Traitement	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMATEUR	X2	P
Classique	153 (53,3%)	63 (54,8%)	0,072	0,965
Atypique	41 (14,3%)	16 (13,9%)		
Classique + atypique	93 (32,4%)	36 (31,3%)		

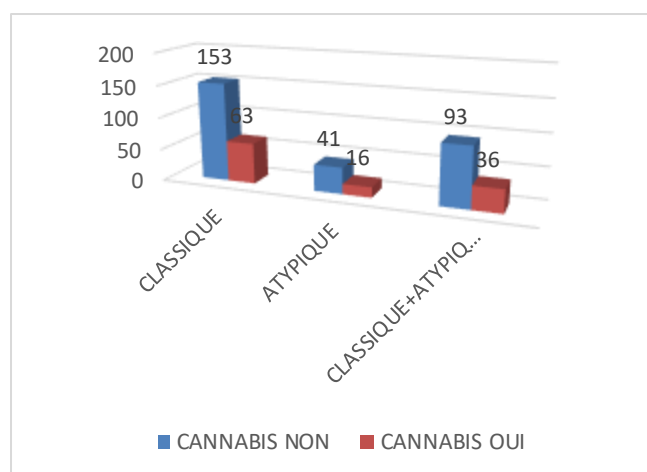


Figure 78:répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et le traitement prescrit

12) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et la consommation de tabac

On note que la majorité des schizophrénies consommateurs de cannabis étaient des consommateurs de tabac (85.2%) avec une valeur $p < 0.001 < 0.05$ significatif

CONSOMMATION DE Tabac	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMATEUR	X2	P
Non	153 (53,3%)	17 (14,8%)	49,936	<0,001
Oui	134 (46,7%)	98 (85,2%)		

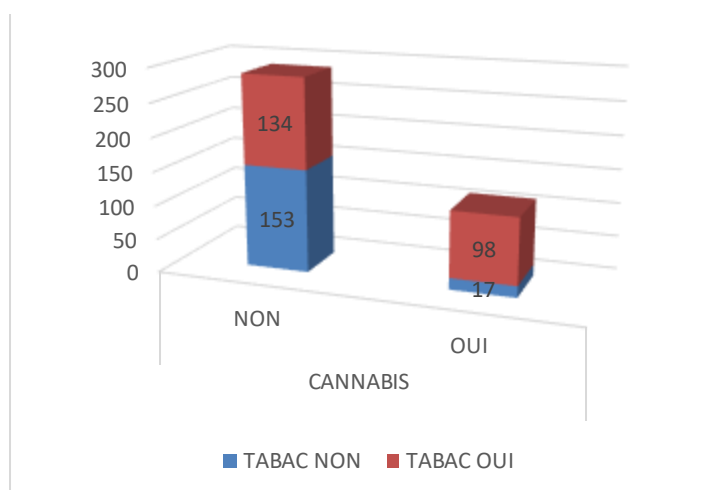


Figure 79:répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et la consommation du tabac

13) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et la consommation de l'alcool

On note que la majorité des schizophrénies consommateurs de cannabis n'étaient pas consommateurs d'alcool et la valeur $p < 0.001$ était significatif

CONSOMMATION DE L'Alcool	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMATEUR	X2	P
Non	268 (93,4%)	77 (67,0%)	47,107	<0,001
Oui	19 (6,6%)	38 (33,0%)		

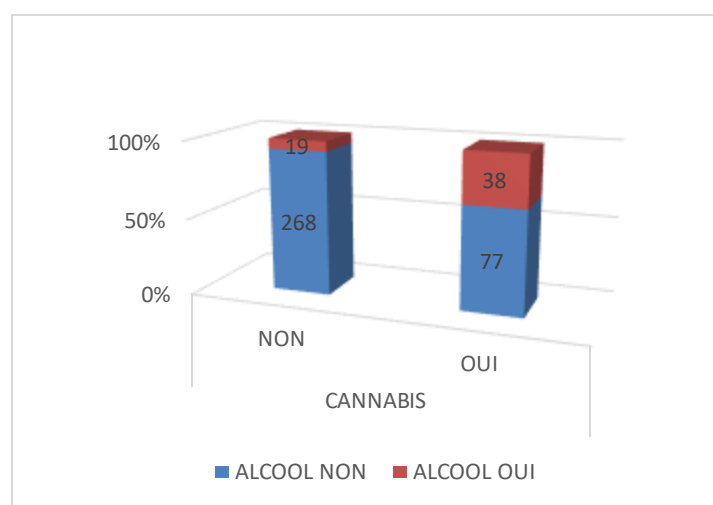


Figure 80:répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et consommation d'alcool

14) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et la consommation de cannabis

On note que la majorité des schizophrénies consommateurs de cannabis n'étaient pas consommateurs de cocaïne mais la valeur $p < 0.001$ était significatif

CONSOMMATION DE Cocaïne	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMATEUR	X2	P
Non	285 (99,3%)	106 (92,2%)	15,679	<0,001
Oui	2 (0,7%)	9 (7,8%)		

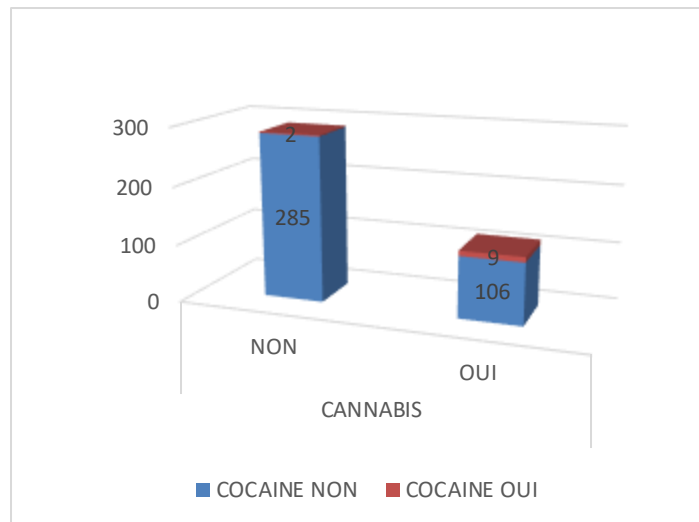


Figure 81:répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et la consommation de cocaïne

15) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et la consommation de psychotropes

On note que la majorité des schizophrénies consommateurs de cannabis étaient des consommateurs des psychotropes avec une valeur $p < 0.001$ significatif

Psychotropes	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMAATEUR	X2	P
Non	258 (89,9%)	49 (42,6%)	101,724	<0,001
Oui	29 (10,1%)	66 (57,4%)		

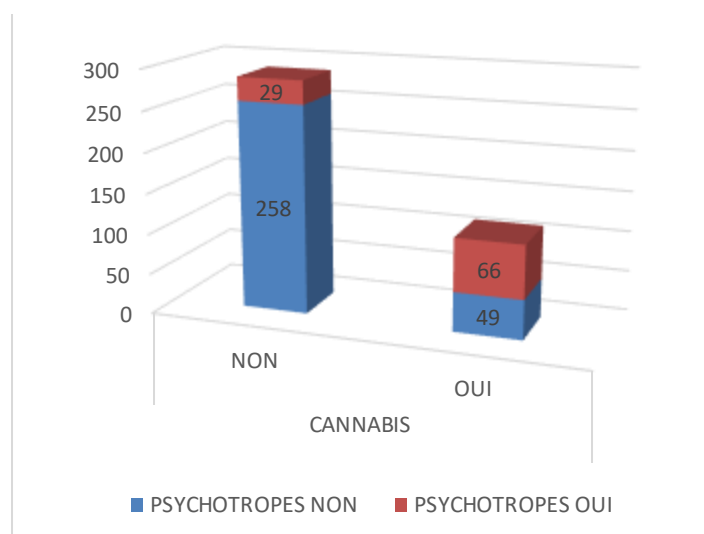


Figure 82:répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et la consommation des psychotropes

16) La répartition des schizophrénies selon l'usage de cannabis et la consommation d'autres substances psychoaffectifs

On note que la majorité des schizophrénies consommateurs de cannabis n'étaient pas des consommateurs d'autres substances psychoaffectifs 90.4% avec une valeur $p=0.249>0.05$ non significatif

CONSOMMATION DE Autres substances	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMATEUR	X2	P
Non	269 (93,7%)	104 (90,4%)	1,330	0,249
Oui	18 (6,3%)	11 (9,6%)		

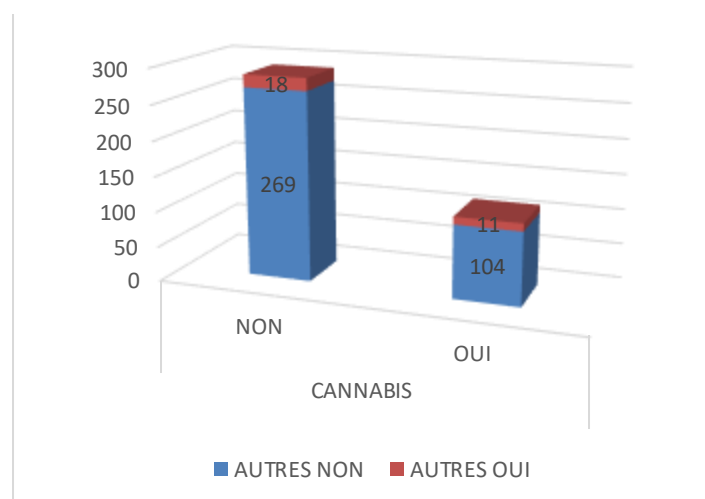


Figure 83:répartition des schizophrénies selon l'usage du cannabis et la consommation d'autres substances psychoaffectifs

17) La répartition générale de l'usage de cannabis et les différents substances psychoaffectifs

CONSOMMATION DES Autres substances	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMATEUR	X2	P
Non	269 (93,7%)	104 (90,4%)	1,330	0,249
Oui	18 (6,3%)	11 (9,6%)		

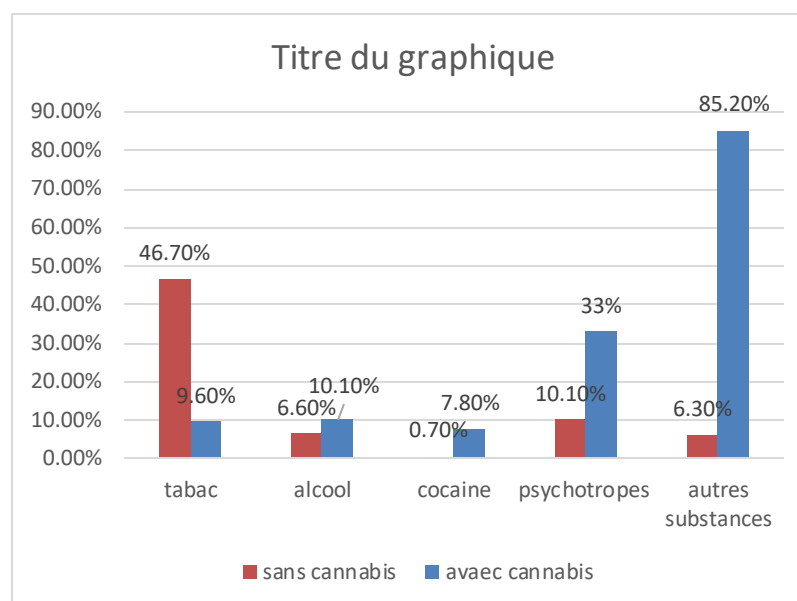


Figure 84:répartition générale de l'usage de cannabis et les différents substances psychoaffectifs

18) La répartition générale de l'usage de cannabis et l'infestation par HIV

On note que aucun cas étaient infeste par hiv parmi les schizophrénies consommateurs avec une valeur p non significatif

INFECTION PAR HIV	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMATEUR	X2	P
Aucun	292 (99,7%)	109 (100%)	0,373	0,541
Hijama	1 (0,3%)	0 (0%)		

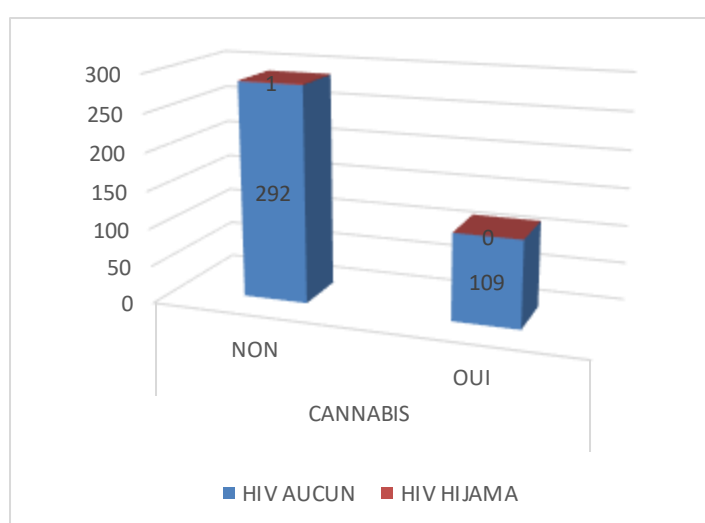


Figure 85:répartition générale de l'usage de cannabis et l'infection par HIV

19) La répartition générale de l'usage de cannabis et l'infestation par HVC

On note qu'un seul cas parmi les consommateurs de cannabis étaient infeste par l'hépatite c et la cause probable d'infestation étaient la polytoxicomanie et la valeur $p=0.101>0.05$ non significatif

INFECTION PAR HVC	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMATEUR	X2	P
Aucun	293 (100%)	108 (99,1%)	2,695	0,101
Toxicomanie	0 (0%)	1 (0,9%)		

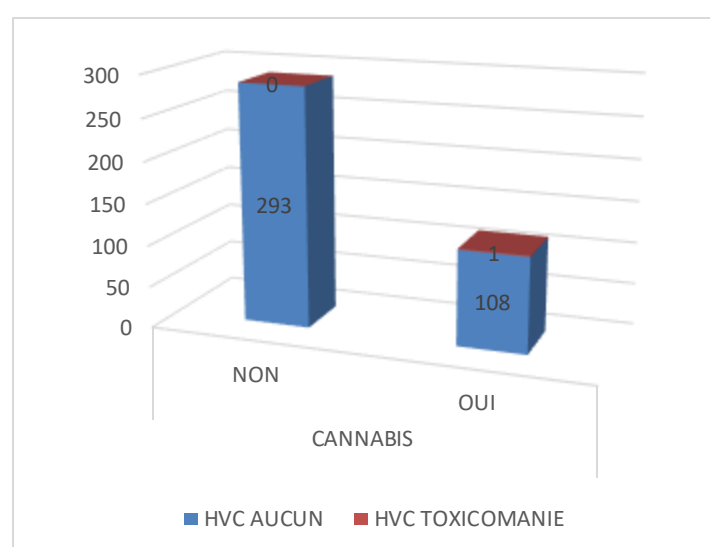


Figure 86:répartition générale de l'usage de cannabis et l'infestation par HVC

20) La répartition générale de l'usage de cannabis et l'infestation par HVB

On note que aucun cas étaient infeste par l'hépatite b parmi les schizophrénies consommateurs avec une valeur $p=0.472>0.05$ non significatif

INFECTION PAR AGBS	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMATEUR	X2	P
Aucun	283 (98,6%)	115 (100%)	1,503	0,472
Transfusion	1 (0,3%)	0 (0%)		
Hijama	3 (1,0%)	0 (0%)		

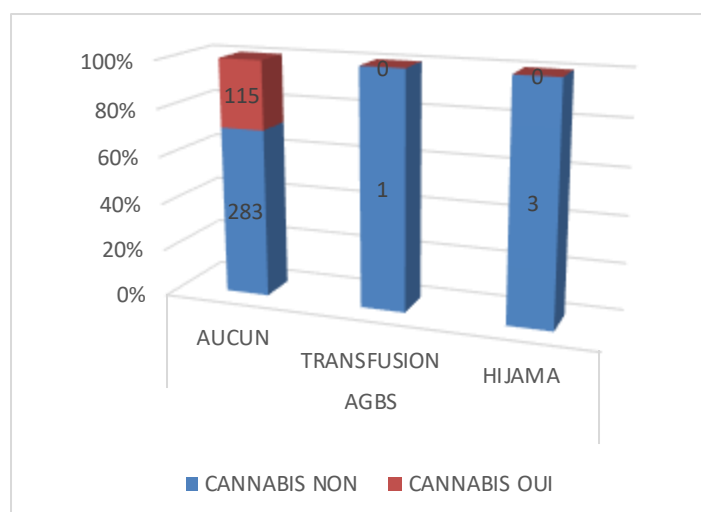


Figure 87:répartition générale de l'usage de cannabis et l'infestation par HIV

21) La répartition générale de l'usage de cannabis et l'infestation par la syphilis

On note que aucun cas étaient infeste par le syphilis parmi les schizophrénies consommateurs avec une valeur $p=0.541>0.05$ non significatif

INFECTION PAR	NON CONSOMMEMATEUR	CONSOMMATEUR	X2	P
Syphilis				
Aucun	292 (99,7%)	109 (100%)	0,373	0,541
Multipartenaires	1 (0,3%)	0 (0%)		

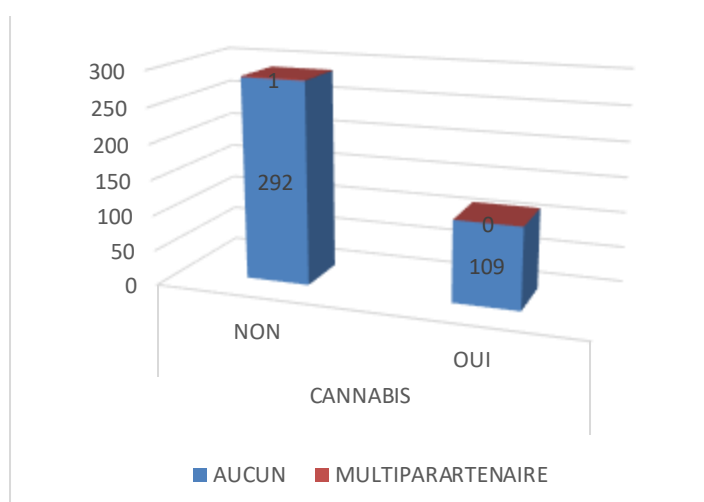


Figure 88:répartition générale de l'usage du cannabis et l'infestation par la syphilis

Effectifs et pourcentages, test du χ^2 de Pearson et valeur de p :

Effectifs et pourcentages, test du χ^2 de Pearson et valeur de p

Variable	Modalité	Non consommateurs n (%)	Consommateurs n (%)	χ^2	p
Âge	18-25 ans	27 (9,4%)	25 (21,7%)	23,826	<0,001
	25-30 ans	43 (15,0%)	25 (21,7%)		
	30-35 ans	42 (14,6%)	21 (18,3%)		
	35-40 ans	54 (18,8%)	21 (18,3%)		
	>40 ans	121 (42,2%)	23 (20,0%)		
Sexe	Homme	234 (81,5%)	115 (100%)	24,462	<0,001
	Femme	53 (18,5%)	0 (0%)		
Lieu de résidence	Urbain	259 (90,2%)	99 (86,1%)	1,456	0,228
	Rural	28 (9,8%)	16 (13,9%)		
Statut marital	Célibataire	192 (66,9%)	99 (86,1%)	17,581	0,001
	Marié	60 (20,9%)	7 (6,1%)		
	Divorcé	30 (10,5%)	9 (7,8%)		
	Veuf	3 (1,0%)	0 (0%)		
	Non précisé	2 (0,7%)	0 (0%)		
Activité professionnelle	Chômage	227 (79,1%)	99 (86,1%)	2,625	0,269
	Fonctionnaire	33 (11,5%)	9 (7,8%)		
	Libérale/étatique	27 (9,4%)	7 (6,1%)		
Niveau scolaire	Aucun	21 (7,3%)	4 (3,5%)	4,800	0,308
	Primaire	57 (19,9%)	20 (17,4%)		
	Moyen	135 (47,0%)	64 (55,7%)		
	Secondaire	46 (16,0%)	20 (17,4%)		
	Universitaire	28 (9,8%)	7 (6,1%)		
Antécédents d'hospitalisation	1	108 (37,6%)	53 (46,1%)	4,464	0,215
	2	68 (23,7%)	25 (21,7%)		
	3	42 (14,6%)	19 (16,5%)		
	>3	69 (24,0%)	18 (15,7%)		
Tentative de suicide	Aucun	244 (85,0%)	106 (92,2%)	8,493	0,387
	Intoxication	9 (3,1%)	0 (0%)		
	Arme blanche	5 (1,7%)	2 (1,7%)		
	Incendie	2 (0,7%)	1 (0,9%)		
	Étranglement	—	—		
Âge de la tentative	Aucun	246 (85,7%)	106 (92,2%)	3,895	0,691
	18-25 ans	17 (5,9%)	4 (3,5%)		
	25-30 ans	7 (2,4%)	2 (1,7%)		
	30-35 ans	5 (1,7%)	1 (0,9%)		
	35-40 ans	2 (0,7%)	0 (0%)		
	>40 ans	2 (0,7%)	0 (0%)		
Antécédents judiciaires	Non	200 (69,7%)	86 (74,8%)	1,347	0,510
	Oui	86 (30,0%)	29 (25,2%)		

DISCUSSION

Concernant la répartition selon le sexe, notre série montre une prédominance masculine particulièrement marquée avec 349 hommes (87 %) pour 53 femmes (13 %), établissant une sex-ratio de 6,6 hommes pour une femme. Cette prédominance masculine s'avère nettement supérieure à celle observée dans l'étude comparative témoins, où les hommes représentaient 60,5 % des patients contre 39,5 % de femmes. Elle dépasse également les estimations de la littérature internationale, qui décrivent

habituellement un rapport homme/femme plus modéré, compris entre 1,4:1 et 2:1, comme le rappellent les méta-analyses d'Aleman et al. (2003) et de McGrath et al. (2008).

Cette disparité épidémiologique marquée au sein de notre population peut s'expliquer par la synergie de plusieurs facteurs neurobiologiques, cliniques et socioculturels. Sur le plan neurobiologique et clinique, les travaux d'Abel et al. (2010) et de Riecher-Rössler (2018) mettent en évidence des différences fondamentales liées au sexe dans la schizophrénie. Les hommes présentent un risque plus élevé de développer des formes précoces de la maladie, caractérisées par une prévalence accrue de symptômes négatifs (tels que l'émoussement affectif et l'avolition), un déclin cognitif plus rapide et une association fréquente à des troubles liés à l'usage de substances. En contrepartie, l'hypothèse de la protection œstrogénique développée par Riecher-Rössler suggère un rôle neuroprotecteur des œstrogènes chez la femme, modulant la transmission dopaminergique, ce qui retarde l'âge de début des troubles et favorise des formes cliniques à meilleure préserve sociale et affective.

Par ailleurs, la très forte représentation masculine (87 %) dans notre échantillon est indissociable d'une comorbidité élevée d'abus de toxiques (cannabis, alcool, psychostimulants). Comme l'ont démontré Koskinen et al. (2009), la consommation de substances psychoactives chez les patients schizophrènes de sexe masculin précipite la survenue d'épisodes psychotiques aigus, majore l'instabilité comportementale et multiplie les réhospitalisations en urgence. Enfin, ce sex-ratio élevé de 6,6 traduit vraisemblablement un biais d'accès aux soins et de recrutement institutionnel propre à notre contexte socioculturel. Selon Ochoa et al. (2012){Citation}, l'hospitalisation psychiatrique est plus fréquemment sollicitée pour les hommes en raison de troubles du comportement plus extériorisés. À l'inverse, le poids du stéréotype et de la stigmatisation entourant la maladie mentale féminine incite souvent les familles à différer la prise en charge hospitalière des patientes ou à privilégier un maintien à domicile, conduisant à un sous-enregistrement des femmes au sein des structures de soins spécialisées.

En ce qui concerne le niveau d'instruction, notre étude révèle une prédominance du niveau scolaire moyen (49,5 %), suivi des niveaux primaire (19,2 %), secondaire (16,4 %), universitaire (8,7 %) et des patients sans instruction (6,2 %). Ces résultats

concordent avec ceux de notre étude comparative portant sur 200 témoins, qui retrouvait également une sous-représentation marquée des sujets ayant accédé à l'enseignement supérieur, au profit d'une concentration majeure dans les cycles primaire et secondaire. À l'échelle internationale, la méta-analyse d'ampleur menée par Solmi et al. (2021) — incluant plus de 318 000 patients — confirme ce déficit structurel en montrant que les individus souffrant de schizophrénie accumulent en moyenne 1,7 année d'études en moins par rapport à la population générale (avec un risque multiplié par 2,58 de ne pas achever le cycle secondaire supérieur). Cette altération précoce du parcours académique s'inscrit directement au cœur des modèles neurodéveloppementaux de la maladie. Comme le rappellent Tandon et al. (2008), la schizophrénie survient préférentiellement à la fin de l'adolescence et au début de la vie adulte, interrompant brutalement la trajectoire éducative lors d'une phase de transition critique. Au-delà de cette rupture temporelle, les travaux de Green (1996) et de Kahn et Keefe (2013) démontrent que des déficits neurocognitifs marqués (mémoire de travail, attention soutenue, fonctions exécutives) apparaissent dès la phase prodromique et dégradent significativement les capacités d'apprentissage. Enfin, la rareté des patients ayant atteint le niveau universitaire dans notre échantillon (8,7 %) illustre parfaitement l'hypothèse de la dérive sociale (*Social Drift Hypothesis*) formalisée par Eaton (1985), selon laquelle l'incapacité à maintenir les exigences académiques entraîne un glissement socio-éducatif progressif, réaffirmant ainsi la nécessité d'une prise en charge cognitive précoce dès les premiers épisodes psychotiques(4).

Concernant le statut matrimonial, les célibataires représentaient 72,9 % de notre population, suivis des patients mariés (16,7 %), des divorcés (9,7 %) et des veufs (0,7 %). Ces chiffres sont très proches de ceux de notre étude comparative (67,3 % de célibataires, 18,3 % de mariés, 8 % de divorcés et 6,5 % de veufs) et s'inscrivent en parfaite adéquation avec la littérature scientifique internationale. En effet, la vaste méta-analyse de Solmi et al. (2021) ainsi que les rapports de l'OMS (Saha et al., 2005) établissent un taux global de célibat compris entre 65 % et 75 % chez les personnes souffrant de schizophrénie, révélant un risque de célibat 3,8 fois plus élevé que dans la population générale. De même, des cohortes régionales comparables (ex. Bouhrel et al.) rapportent des proportions analogues de patients mariés (15,5 % à 18,2 %) et divorcés (8,5 % à 11 %). Cette forte prédominance du célibat s'explique par le retentissement précoce de la maladie sur les compétences sociales, la communication et l'autonomie

financière : les symptômes négatifs (émoussement affectif, retrait social) et les déficits cognitifs entravent le maintien de relations interpersonnelles durables. Enfin, sur l'ensemble des variables démographiques, nos résultats rejoignent les consensus internationaux quant au faible niveau d'instruction et au fort taux de célibat. La principale divergence réside dans une prédominance masculine plus marquée au sein de notre échantillon par rapport au ratio hommes/femmes standard de 1,4:1 (soit environ 58,3 % d'hommes) établi par McGrath et al. (2008) ; un écart qui pourrait s'expliquer par les modalités de recrutement hospitalier ou par des facteurs socioculturels influençant différemment le recours aux soins psychiatriques selon le sexe

Dans notre étude, nous constatons une nette prédominance des patients résidant en milieu urbain, représentant 89 % de notre échantillon, contre seulement 11 % issus du milieu rural. Cette forte prédominance urbaine s'accorde avec les données épidémiologiques nationales et internationales. Ce résultat s'explique tout d'abord par le concept d'urbanité qui fait de la vie en ville un facteur de risque environnemental majeur. En effet, la méta-analyse de référence de Vassos et al. (2012) — portant sur plusieurs cohortes internationales — montre que le risque de développer une schizophrénie dans l'environnement le plus urbain est **2,37 fois plus élevé** (*Odds Ratio* = 2,37 ; IC 95 % : 2,01–2,82) par rapport à l'environnement le plus rural. De même, la revue de Krabbendam et van Os (2005) met en évidence un risque relatif (*Relative Risk*) régulièrement compris entre 2,0 et 2,5, estimant qu'un milieu fortement urbanisé enregistre une incidence moyenne de la maladie de 34,57 pour 100 000 personnes/an, contre 16,46 pour 100 000 personnes/an en zone rurale (soit un ratio d'incidence de 2,25)(5). Cette vulnérabilité tient à la densification de la population, à la pollution, au stress psychosocial et à la fragmentation sociale. À cette réalité étiologique s'ajoute un biais géopolitique d'accessibilité aux soins : l'offre psychiatrique étant fortement centralisée dans les métropoles (regroupant souvent plus de 80 % à 90 % des structures hospitalières sectorisées), les citoyens bénéficient d'une proximité géographique immédiate, tandis que les populations rurales font face à des freins logistiques majeurs. Ce déséquilibre reflète également l'hypothèse de la dérive sociale (*Social Drift Hypothesis*), formalisée par Eaton (1985), où le déclin fonctionnel incite progressivement les patients à migrer vers les centres urbains pour y chercher anonymat et soutien social. Enfin, la sous-représentation des patients ruraux (11 %) traduit le

poids des tabous et de la stigmatisation socioculturelle qui, en zone rurale, retardent le recours à la médecine psychiatrique conventionnelle au profit de prises en charge traditionnelles ou religieuses. Concernant le profil médico-légal de notre échantillon, nous notons une prédominance nette des patients sans antécédents judiciaires (71 %), tandis que 29 % présentent au moins un antécédent d'arrestation ou de condamnation. Ces données s'inscrivent directement dans les débats épidémiologiques et criminologiques contemporains portant sur les liens entre schizophrénie et criminalité.

L'analyse des antécédents psychiatriques révèle que l'ensemble des 402 patients de l'étude (100 %) a déjà connu au moins un séjour hospitalier, mettant en évidence une cohorte marquée par un taux élevé de récurrence. Si la tranche la plus représentée concerne les patients hospitalisés une seule fois (161 patients, soit 40,0 %), la majorité de l'échantillon (241 patients, soit 60,0 %) s'inscrit dans un schéma de réadmissions multiples. Plus précisément, 93 patients (23,1 %) ont été hospitalisés deux fois, tandis que 61 patients (15,2 %) l'ont été à trois reprises. La chronicité de la prise en charge s'illustre de manière encore plus frappante chez les 87 patients (21,6 %) totalisant plus de trois hospitalisations, signifiant que plus d'un patient sur cinq présente un parcours psychiatrique lourd et instable. Ce phénomène de « porte tournante » (*revolving door*), où 36,8 % de la population d'étude cumule au moins trois séjours, traduit soit une sévérité accrue des pathologies sous-jacentes, soit d'importantes ruptures dans le suivi ambulatoire après la sortie, soulignant les défis de la prévention des rechutes à long terme

En premier lieu, la nette majorité de patients sans passé judiciaire (71 %) dans notre étude permet de déconstruire le mythe de la dangerosité systématique du patient psychotique. Conformément aux travaux de Walsh et al. (2002) et de Fazel et al. (2009), la très grande majorité des sujets atteints de schizophrénie (plus de 85 à 90 %) ne commettent aucun acte de violence ou délit au cours de leur vie. Ce résultat nuance fortement les stéréotypes sociétaux et la stigmatisation médiatique qui associent de façon erronée maladie mentale grave et criminalité. Néanmoins, notre taux de 29 % de patients présentant des antécédents judiciaires demeure supérieur aux chiffres de la population générale et s'inscrit dans les fourchettes hautes des cohortes psychiatriques hospitalières. Selon la méta-analyse d'ampleur menée par Fazel et al. (2009) — regroupant 18 558 patients — la schizophrénie est associée à un risque de condamnation pour crime violent ou délit 4 à 5 fois plus élevé chez les hommes (*Odds Ratio* = 4,9 ;

IC 95 % : 4,0–6,0) et 7 à 8 fois plus élevé chez les femmes ($OR = 7,5$; IC 95 % : 4,6–12,3) par rapport à la population générale sans trouble mental. Les travaux de Douglas et al. (2009) confirment cette surreprésentation en retrouvant une prévalence globale d'actes de violence ou d'infractions d'environ 18,5 % chez les patients psychotiques, contre 2,4 % chez les témoins sains (soit un risque multiplié par 7,7). Les auteurs soulignent unanimement que ce risque est massivement médié par la comorbidité d'addiction : d'après Fazel & Grann (2006), l'association à un trouble lié à l'usage de substances multiplie le risque de passage à l'acte par 4 ou 5 par rapport aux patients non consommateurs, portant le risque relatif à près de 20 en comparaison avec la population générale. Sur le plan clinique, l'exacerbation des symptômes positifs (délires de persécution, hallucinations d'injonction) conjuguée à la précarité socio-économique et au sans-abrisme favorise l'interpellation pour des infractions mineures ou des troubles à l'ordre public. Enfin, notre chiffre de 29 % illustre le phénomène de criminalisation de la maladie mentale décrit par Hodgins et al. (2007), où la rupture de soins et le défaut de prise en charge médico-sociale précoce orientent anormalement ces patients vulnérables vers l'institution pénitentiaire plutôt que vers des structures psychiatriques adaptées.

En ce qui concerne les comorbidités somatiques, la grande majorité de nos patients (91,8 %) ne présentait aucun antécédent médico-chirurgical connu lors de l'évaluation, les pathologies chroniques telles que l'hypertension artérielle (HTA : 2,5 %), le diabète de type 2 (2,2 %), le goitre (0,2 %) ou l'association HTA-diabète (0,2 %) demeurant très minoritaires. Cette faible prévalence apparente contraste de façon marquée avec les données internationales et appelle plusieurs réflexions épidémiologiques et cliniques. En premier lieu, ce taux de 91,8 % de sujets indemnes doit être interprété avec prudence, car les méta-analyses majeures de Leucht et al. (2007) et de Correll et al. (2017) démontrent un sous-diagnostic massif des affections physiques chez les patients souffrant de schizophrénie, estimant que près de 30 % à 50 % des comorbidités somatiques (cardiovasculaires, métaboliques et respiratoires) ne sont pas détectées lors des bilans de routine. Les études de Correll et al. (2017) et de De Hert et al. (2011) rapportent en réalité des prévalences globales de diabète de type 2 de 10,9 % à 12,8 % (soit un risque multiplié par 2 à 3 par rapport à la population générale) et d'HTA allant de 19 % à 27 % chez ces patients. La méta-analyse de Vancampfort et al. (2016) — incluant plus de 52 000 patients — établit quant à elle une

prévalence pooled du syndrome métabolique de 32,5 % (*IC* 95 % : 30,1–35,0 %), soit un risque 2,35 fois plus élevé (*OR* = 2,35 ; *IC* 95 % : 1,92–2,89) que chez les témoins sains. L'écart important observé dans notre étude s'explique d'une part par la relative jeunesse de notre échantillon (médiane d'âge de 36,2 ans), les complications métaboliques augmentant de façon exponentielle après 40 ans et avec la durée cumulée d'exposition aux antipsychotiques de seconde génération. D'autre part, la baisse de la sensibilité à la douleur, les déficits cognitivo-relationnels, ainsi que les difficultés d'accès aux bilans biologiques et ECG de dépistage favorisent ce sous-diagnostic. Enfin, la littérature rappelle qu'en raison de ce surrisque métabolique et cardiovasculaire accru, l'espérance de vie des patients schizophrènes reste réduite de 15 à 20 ans par rapport à la population générale (Correll et al., 2017), ce qui réaffirme l'impératif d'un dépistage somatique biologique et métabolique systématique dès la prise en charge initiale.

En ce qui concerne le risque suicidaire dans notre population, 52 patients (soit 13 % de notre échantillon) présentaient au moins un antécédent de tentative de suicide (TS), parmi lesquels 12 patients (soit 23,1 % des suicidants et 3 % de la cohorte totale) ont eu recours à un mode opératoire à haute létalité par étranglement. Ces chiffres s'inscrivent directement dans la problématique de la surmortalité psychiatrique documentée à l'échelle internationale. Si notre taux de TS à un instant *TS* (13 %) se situe dans la moyenne basse des cohortes hospitalières (où les taux de TS au cours de la vie varient de 20 % à 40 %), il rejoint les données épidémiologiques majeures sur le suicide accompli. En effet, la méta-analyse de référence de Palmer et al. (2005) ainsi que la revue systématique de Hor et Taylor (2010) évaluent le risque suicidaire cumulé tout au long de la vie à 4,9 % (*IC* 95 % : 3,8–6,1 %) chez les patients atteints de schizophrénie, soit une fréquence 12 à 20 fois supérieure à celle de la population générale (avec un ratio standardisé de mortalité *SMR* = 12,9%). Lorsqu'on croise ce constat avec les caractéristiques sociodémographiques de notre cohorte, la survenue de ces 52 passages à l'acte s'explique par la synergie de facteurs de vulnérabilité bien établis : la nette prédominance masculine (87 %), le jeune âge (médiane à 36,2 ans), le fort taux de célibat (72,9 %) et le faible niveau d'instruction (8,7 % de niveau universitaire). Palmer et al. (2005) et Hawton et al. (2005) ont ainsi démontré qu'un sexe masculin (*OR* = 1,38), le célibat ou le vivre seul (*OR* = 1,81), l'isolement social (*OR* = 2,12) et un niveau d'études interrompu précocement multiplient de manière

significative le risque de passage à l'acte, favorisant un sentiment d'impasse et l'émergence d'une dépression post-psychotique (présente chez 25 % à 30 % des patients et multipliant le risque suicidaire par 3,0). Par ailleurs, l'observation de 12 TS par étranglement sur les 52 répertoriées (23,1 %) illustre la grande sévérité des moyens employés. D'après Popovic et al. (2014) et Hawton et al. (2005), la schizophrénie se distingue par un recours massif à des méthodes physiques violentes (pendaison/étranglement, défenestration), représentatives de plus de 50 % à 60 % des suicides accomplis chez ces patients (contre une prédominance d'autointoxications médicamenteuses dans les autres troubles). Dans notre échantillon, cette létalité s'explique par la présence de symptômes psychotiques aigus à forte charge anxieuse (délires de persécution, hallucinations d'injonction) et par la désinhibition liée aux addictions (6 % d'antécédents familiaux d'addiction et prévalence élevée de l'usage de toxiques chez les hommes). Enfin, le profil thérapeutique de notre population interagit directement avec ce risque : la prédominance des antipsychotiques de première génération (53,7 %) et des bithérapies (32,1 %), au détriment des atypiques seuls (14,2 %), expose les patients à une akathisie iatrogène. Comme le soulignent Leucht et al. (2013), cette impatience motrice pénible induite par les neuroleptiques classiques majore le risque d'acte impulsif. À cela s'ajoute la sous-utilisation de la clozapine (seul antipsychotique disposant d'une indication formelle de réduction du risque suicidaire avec une diminution démontrée de la mortalité par suicide de 50 % à 75 %), laissant une fraction importante de patients instables sans couverture thérapeutique optimale(6).

En ce qui concerne la charge génétique et l'hérédité dans notre population, les antécédents familiaux psychiatriques étaient absents chez 253 patients (62,9 %), tandis que 149 patients (37,1 %) présentaient une histoire familiale de troubles psychiatriques au premier degré ou chez des collatéraux (dont 14 avec un antécédent maternel, 13 paternel, 6 paternel et collatéral, 6 maternel et collatéral, 2 bi-parental et 1 avec atteinte à la fois paternelle, maternelle et collatérale). Ces résultats s'inscrivent directement dans le cadre de la génétique quantitative et de l'épidémiologie psychiatrique moderne. En premier lieu, la présence d'antécédents chez plus d'un tiers de nos patients (37,1 %) confirme le rôle majeur de la vulnérabilité héréditaire dans l'émergence des troubles psychotiques. Les études sur les jumeaux et les familles menées par Sullivan et al. (2003) et Lichtenstein et al. (2009) — regroupant plus de 9 millions de personnes — démontrent que l'hérédité de la schizophrénie s'élève à 81

% (IC 95 % : 73–90 %). À l'échelle individuelle, alors que le risque de développer la maladie est d'environ 0,7 % à 1,0 % dans la population générale, la présence d'un parent du premier degré (père, mère, frère ou sœur) atteint d'un trouble psychotique multiplie ce risque par 10, le portant à 9,0 % à 10,0 % (Lichtenstein et al., 2009). En deuxième lieu, l'observation d'agrégations familiales complexes au sein de notre échantillon — notamment l'atteinte simultanée des deux parents ou l'association à des antécédents collatéraux — illustre la notion de charge génétique cumulée et de score de risque polygénique (PRS). Comme l'ont formalisé Gottesman (1991) et Mortensen et al. (1999), lorsque les deux parents souffrent d'un trouble psychiatrique grave, le risque relatif pour la descendance est démultiplié, atteignant 27,3 % de risque de développer une schizophrénie et jusqu'à 39,2 % pour l'ensemble des troubles du spectre psychotique ou bipolaire (soit un risque multiplié par près de 40). En troisième lieu, bien que le facteur génétique soit puissant, la prédominance des formes dites sporadiques chez 62,9 % de nos patients rappelle l'architecture génétique complexe et non mendélienne de la maladie. Les travaux d'envergure du *Psychiatric Genomics Consortium* (Ripke et al., 2014) — ayant identifié 108 loci génomiques de vulnérabilité — confirment que la majorité des cas cliniques résultent de l'accumulation de milliers de variants communs à faible effet ($OR < 1,15$) ou de mutations très rares *de novo* (variations du nombre de copies, CNV, retrouvées chez 2 % à 5 % des patients). Cette absence d'antécédents connus chez 62,9 % des sujets s'explique également par le modèle d'interaction gène-environnement ($G \times E$), où la prédisposition génétique nécessite l'exposition à des stressors environnementaux (complications obstétricales, urbanité, cannabis, traumatismes précoces) pour s'exprimer cliniquement. Enfin, il convient de prendre en compte un biais fréquent de sous-déclaration intrafamiliale, découlant de la stigmatisation et des tabous socioculturels entourant la maladie mentale, qui tend à sous-estimer la prévalence réelle des antécédents familiaux dans nos contextes d'étude.

En analysant l'histoire médicale globale des familles de notre échantillon, nous constatons que 37 % des patients schizophrènes présentaient au moins un antécédent familial médical (toutes pathologies confondues : somatiques et/ou psychiatriques), tandis que la majorité, soit 63 %, n'en présentait aucun.

La prédominance des cas sans histoire familiale médicale (63 %) et la présence d'antécédents chez plus d'un tiers des patients (37 %) s'inscrivent directement dans le cadre des modèles étiopathogéniques de la schizophrénie et peuvent être discutées ainsi:

Prédominance des formes sporadiques et facteurs d'environnement (63 %) : Le fait que près des deux tiers des patients (63 %) ne présentent aucun antécédent familial médical souligne la prévalence importante des formes dites « sporadiques » de la maladie. Selon la littérature scientifique internationale (*Tandon et al., 2008 ; van Os et al., 2010*), cela démontre que l'absence d'histoire familiale n'exclut pas le risque de développer une schizophrénie. Ces formes sporadiques résultent principalement :

De l'impact de stressseurs environnementaux pré- et périnataux (complications obstétricales, infections maternelles pendant la grossesse, stress psychosocial précoce).

De l'exposition ultérieure à des facteurs de risque neurodéveloppementaux et toxiques (comme la consommation de cannabis à l'adolescence ou le stress lié à l'urbanité).

De mutations génétiques *de novo* ou de variations du nombre de copies (CNV) qui surviennent spontanément chez l'individu sans être présentes chez les parents (*McCarroll & Hyman, 2007*)(7).

L'agrégation familiale et le terrain de vulnérabilité (37 %) : Chez les 37 % de patients présentant des antécédents familiaux somatiques ou psychiatriques, ces données reflètent l'existence d'une agrégation familiale de la vulnérabilité. Les études épidémiologiques basées sur les registres de santé (*Eaton et al., 2006 ; Benros et al., 2011*) ont mis en évidence des liens significatifs entre l'exposition familiale à certaines affections somatiques chroniques (notamment les maladies auto-immunes et inflammatoires) et le risque accru de développer des troubles psychotiques chez la descendance.

Le biais d'omission et de sous-déclaration intra-familiale : Il convient de noter que le taux élevé de patients réputés « sans antécédent familial » (63 %) peut également comporter un biais de mémoire ou de déclaration. En effet, les tabous socioculturels, la stigmatisation entourant les maladies mentales et le manque d'accès aux bilans médicaux dans les générations précédentes conduisent fréquemment à la

méconnaissance ou à la dissimulation de pathologies médicales ou psychiatriques au sein des familles.

Dans notre étude, l'âge de début des troubles psychiatriques était principalement compris entre 18 et 25 ans (64,2 %), suivi de la tranche 25–30 ans (28,6 %). Les débuts avant 18 ans étaient rares (4,7 %), tandis que les débuts après 30 ans ne représentaient que 2,4 % de l'ensemble des cas. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature, qui montrent que la schizophrénie débute le plus souvent à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte. L'étude multicentrique ABC Schizophrenia Study dirigée par Häfner et al. a montré que l'âge moyen de début des premiers symptômes schizophréniques se situe entre 20 et 25 ans chez les hommes et quelques années plus tard chez les femmes. Les auteurs expliquent que cette période correspond à une phase de vulnérabilité neurodéveloppementale durant laquelle interagissent des facteurs génétiques, environnementaux et psychosociaux.

Ces résultats sont également confirmés par la revue de McGrath et al., qui rapporte que la majorité des premiers épisodes psychotiques surviennent entre 15 et 30 ans, avec une incidence maximale chez les jeunes adultes. Le faible nombre de cas observés avant 18 ans ou après 35 ans dans notre série est également conforme aux données internationales, où les formes très précoces et les débuts tardifs restent relativement rares.

mode de début

Dans notre étude, 93 % des patients présentaient un début progressif de la maladie, alors que seulement 7 % avaient un mode d'installation aigu. Cette nette prédominance du début insidieux s'accorde parfaitement avec les données de la littérature épidémiologique et clinique internationale. En effet, l'étude princeps d'AHR (ABC Study) menée par Häfner et al. (1998) sur de vastes cohortes de premiers épisodes psychotiques démontre que la schizophrénie est précédée, chez 73 % à 85 % des patients, d'une phase prodromique s'étalant sur une durée moyenne de 4,8 à 5,2 ans avant l'éclosion des premiers symptômes psychotiques francs. Durant cette période d'installation lente, caractérisée par un retrait social, une baisse des performances scolaires ou professionnelles et des altérations neurocognitives, la durée de psychose non traitée (*DUP - Duration of Untreated Psychosis*) atteint fréquemment une médiane

de 1 à 2 ans (médiane de 26 à 52 semaines selon les méta-analyses de Marshall et al., 2005). De même, Lieberman et al. (2001) et Fusar-Poli et al. (2012) rapportent que le mode d'entrée progressif/insidieux représente 75 % à 90 % des formes cliniques de la schizophrénie, confirmant que le début brutal (en moins de 4 semaines) ne concerne qu'une minorité de patients (10 % à 25 %). Dans notre échantillon, la faible proportion de débuts aigus (7 %) peut correspondre à des formes à évolution rapidement symptomatique ou à des épisodes décompensés sous l'effet d'intoxication par des substances psychoactives (cannabis, psychostimulants) ou de facteurs de stress psychosociaux aigus. Ainsi, la prédominance massive du début progressif observée dans notre série (93 %) confirme le caractère insidieux de la pathologie et réaffirme l'urgence d'un repérage précoce dès l'état mental à haut risque (*CHR - Clinical High Risk*), étape décisive pour raccourcir la DUP et préserver le pronostic fonctionnel ultérieur. En ce qui concerne les modalités thérapeutiques, les antipsychotiques de première génération (classiques ou typiques) représentent la classe la plus prescrite en monothérapie avec 53,7 % des patients, suivis de la bithérapie associant antipsychotiques classiques et atypiques (32,1 %), tandis que les antipsychotiques de seconde génération (atypiques) en monothérapie ne concernent que 14,2 % de notre échantillon.

Cette prédominance des antipsychotiques de première génération (53,7 %) s'éloigne des recommandations internationales actuelles, telles que celles de l'APA (*American Psychiatric Association*) et du NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), qui préconisent l'utilisation des antipsychotiques atypiques en première intention en raison de leur meilleur profil de tolérance neurologique (moindre risque de symptômes extrapyramidaux et de dyskinésie tardive). Toutefois, cette pratique reste fréquemment observée dans de nombreux pays en développement ou dans des structures publiques hospitalières. Comme le soulignent Leucht et al. (2013) ainsi que Murthy et al. (2004)(7), ce choix thérapeutique s'explique principalement par des contraintes économiques (coût nettement plus abordable et disponibilité continue des molécules classiques), la sévérité des tableaux cliniques à l'admission (nécessitant des sédatifs puissants comme l'halopéridol ou la chlorpromazine) et une longue durée d'évolution de la maladie chez des patients déjà stabilisés sous traitement conventionnel.

Par ailleurs, le taux élevé d'associations médicamenteuses (32,1 %) illustre la problématique fréquente de la polypharmacie en psychiatrie. Bien que les guides de bonnes pratiques recommandent fermement la monothérapie, les méta-analyses de Correll et al. (2010) et de Gallego et al. (2012) montrent que la polypharmacie antipsychotique concerne 20 % à 40 % des patients schizophrènes dans le monde. Elle est souvent sollicitée face à des formes de schizophrénie résistante, lors de stratégies de transition d'un traitement à un autre prolongées inutilement, ou pour potentialiser l'effet sédatif et antipsychotique lors des récives aiguës. Néanmoins, cette association augmente significativement la charge anticholinergique, le risque d'effets indésirables métaboliques et cardiaques (notamment l'allongement de l'intervalle QTc), ainsi que la non-observance thérapeutique.

Enfin, la faible proportion de patients sous antipsychotiques atypiques seuls (14,2 %) met en évidence les obstacles d'accès aux molécules de seconde génération (coût élevé, ruptures de stock ou non-remboursement) et souligne la nécessité de promouvoir un usage rationnel des psychotropes centré sur la monothérapie et l'optimisation de la tolérance à long terme

Concernant les comorbidités addictives au sein de notre population ($N = 402$), nos résultats mettent en évidence une prévalence élevée de la consommation de substances psychoactives, dominée par le tabagisme (57,7 %, $n = 232$), suivi du cannabis (28,6 %, $n = 115$), de l'usage détourné de psychotropes médicamenteux (23,6 %, $n = 95$), de l'alcool (14,2 %, $n = 57$), de la cocaïne (2,7 %, $n = 11$) et d'autres substances (7,2 %, $n = 29$). Ces chiffres s'inscrivent directement dans les tendances épidémiologiques mondiales de la polyconsommation chez les patients souffrant de schizophrénie. Le taux de tabagisme observé (57,7 %) s'accorde avec la méta-analyse de Dickerson et al. (2018) et l'étude princeps de Lasser et al. (2000), qui établissent que la prévalence du tabagisme chez les sujets psychotiques oscille entre 62 % et 80 % (soit un risque 3 à 5 fois plus élevé qu'en population générale), un phénomène sous-tendu par l'hypothèse de l'automédication visant à réduire les déficits cognitifs et les effets secondaires extrapyramidaux des neuroleptiques. S'agissant du cannabis — première substance illicite retrouvée dans notre série (28,6 %) —, nos résultats rejoignent les données de Volkow et al. (2016) et la méta-analyse de Marconi et al. (2016) (8) qui rapportent des taux d'usage récurrent de cannabis compris entre 25 % et 35 % chez les patients schizophrènes (avec un risque dose-dépendant multiplié par 3,9

pour le développement d'un premier épisode psychotique chez les forts consommateurs). Concernant l'usage détourné de psychotropes médicamenteux (benzodiazépines, prégabaline), notre prévalence de 23,6 % témoigne d'une problématique émergente majeure d'addiction surordonnance, approchant les prévalences internationales de mésusage anxiolytique situées entre 20 % et 30 % (O'Brien et al., 2020). À l'inverse, le taux d'usage nocif d'alcool (14,2 %) se situe dans la moyenne basse des séries occidentales — où les méta-analyses de Degenhardt et al. (2013) et Regier et al. (1990 - ECA Study) rapportent des prévalences cumulées d'abus d'alcool de 33,7 % à 45,0 % chez les patients psychotiques —, un écart substantiel qui s'explique par le poids des interdits socioculturels et religieux favorisant une sous-déclaration du comportement d'alcoolisation. Enfin, la faible prévalence de la cocaïne (2,7 %), comparativement aux taux nord-américains atteignant 15 % à 20 % (Volkow et al., 2016), reflète l'accessibilité financière et géographique restreinte de ces produits. Dans l'ensemble, cette forte comorbidité addictive confirme l'impact neurodéveloppemental de la consommation précoce de toxiques sur le déclenchement des troubles psychotiques et la sévérité du pronostic fonctionnel.

L'analyse de l'âge de début de consommation dans notre population met en évidence une concentration majeure durant la période de l'adolescence : la tranche d'âge des 15–19 ans représente la période d'initiation la plus fréquente, immédiatement suivie par celle des 10–14 ans, tandis qu'un début après 25 ans reste un événement marginal. Cette prédominance de l'initiation à l'adolescence (10–19 ans) s'accorde parfaitement avec les données neurobiologiques et épidémiologiques internationales. Sur le plan neurodéveloppemental, les travaux de Chambers et al. (2003) et de Giedd (2004) démontrent que l'adolescence constitue une fenêtre de vulnérabilité cérébrale critique, caractérisée par une maturation asynchrone où le système limbique hyperactif devance le cortex préfrontal (dont le développement complet n'intervient qu'à l'âge de 25 ans), ce qui multiplie par 2 à 4 la susceptibilité d'évoluer vers un trouble grave de l'usage de substances (*SUD*). L'initiation très précoce observée chez nos patients dans la tranche des 10–14 ans est identifiée dans les rapports épidémiologiques de la SAMHSA (2014) et les travaux de Chen et al. (2009) comme un marqueur de sévérité majeure : débiter une consommation avant l'âge de 15 ans associe un risque 4,7 fois plus élevé d'addiction sévère à l'âge adulte comparativement à un début après 20 ans ($OR = 4,7$; $IC\ 95\ % : 3,8-5,8$). Dans le contexte spécifique de la schizophrénie, la survenue de ces

consommations devance quasi systématiquement le premier épisode psychotique ou coïncide avec la phase prodromique. En effet, l'étude princeps d'Hambrecht & Häfner (1996) montre que chez 73 % des patients consommant des toxiques, l'initiation précède l'éclosion des premiers symptômes psychotiques d'une durée moyenne de 5,1 ans. La méta-analyse de référence de Large et al. (2011) — incluant 83 études — confirme l'impact direct de ce calendrier d'exposition en démontrant que l'usage précoce de substances (notamment le cannabis avant 18 ans) avance l'âge de début de la schizophrénie de 2,70 ans en moyenne ($IC\ 95\ \% : 2,0-3,4\ ans ; \$p < 0,001\$$). De même, Di Forti et al. (2019) soulignent qu'une consommation quotidienne de cannabis à forte teneur en THC débutée avant 15 ans multiplie par 5,28 le risque de développer un trouble psychotique ($OR = 5,28$). Enfin, la rareté des débuts tardifs après 25 ans dans notre série confirme la fin du remodelage synaptique préfrontal, conférant une régulation des impulsions plus efficace et réduisant drastiquement la vulnérabilité à l'expérimentation de nouvelles substances.

L'analyse de la chronologie d'apparition des consommations par rapport au début de la maladie chez nos 250 patients consommateurs apporte des éléments clés sur la dynamique temporelle et les relations de causalité ou de comorbidité : exactement la moitié des patients (50,0 %, $n = 125$) ont débuté leur consommation avant l'émergence de la maladie, tandis que 32,8 % ($n = 82$) ont commencé avant et ont poursuivi leur consommation au cours de l'évolution clinique. À l'inverse, l'initiation secondaire au cours de la maladie ne concerne que 8,4 % ($n = 21$) des sujets.

1. La prédominance de la consommation inaugurale (50,0 % avant la maladie)
Le fait que la moitié de l'échantillon ait commencé à consommer avant l'apparition des premiers troubles psychiatriques est un constat épidémiologique majeur et très documenté dans la littérature.

Le rôle de facteur de risque / déclencheur : De nombreuses études prospectives et méta-analyses confirment que l'exposition précoce aux substances psychoactives (particulièrement le cannabis et le tabac) devance l'émergence des troubles psychotiques et de l'humeur. La consommation agit souvent comme un facteur de risque environnemental ou un "déclencheur" (trigger) chez des individus présentant une vulnérabilité génétique sous-jacente (Arseneault et al., 2002 ; Di Forti et al., 2019).
Consommation durant la phase prodromique : Il est également possible qu'une partie de ces initiations précoces corresponde à la période prodromique de la maladie, où le

patient ressent de subtiles modifications affectives ou cognitives non encore diagnostiquées et cherche à les soulager (Hambrecht & Häfner, 1996)..

2. La chronicisation du comportement (32,8 % avant et au cours de la maladie)
Près de la moitié des consommateurs initiaux poursuivent leur usage une fois la maladie installée (32,8\%).

Pérennisation et dépendance : La poursuite de la consommation après l'éclosion de la maladie s'explique par l'installation d'une dépendance physique et psychologique, mais aussi par le renforcement des mécanismes d'adaptation (coping).

Impact sur le pronostic : Les patients qui maintiennent une consommation active au cours de la maladie présentent généralement un parcours clinique plus complexe, caractérisé par une moindre observance thérapeutique, un risque accru de rechute et de réhospitalisation, ainsi qu'une altération du fonctionnement social (Linszen et al., 1994 ; Swofford et al., 1996).

3. L'initiation secondaire à la maladie (8,4 % au cours de la maladie)
Seule une minorité de patients (8,4\%) débute la consommation après l'installation du trouble psychiatrique.

Automédication tardive et iatrogénie : Ce sous-groupe illustre une forme d'automédication "réactive", visant à faire face aux symptômes résiduels de la maladie (anxiété, prodrome dépressif, déficit social) ou aux effets indésirables des traitements médicamenteux (ex. sédation, akathisie, émoussement affectif) (Khantzian, 1997 ; Dixon et al., 1991).

L'analyse des motivations au sein du sous-groupe des patients consommateurs (n = 250) apporte un éclairage indispensable sur la fonction perçue de la substance par le patient. Nos résultats révèlent une nette prédominance de la recherche d'un effet anxiolytique (46,8\%), loin devant la recherche de sensations comme l'euphorie (20,4\%).

1. L'effet anxiolytique : L'hypothèse de l'automédication au cœur des usages
La recherche d'un apaisement de l'anxiété représente la principale motivation citée par près d'un patient sur deux (46,8\%, n = 117).

Mise en perspective : Ce résultat confirme l'hypothèse centrale de l'automédication (Self-Medication Hypothesis) formulée par Khantzian. Selon ce modèle, les individus consomment des substances non pas prioritairement pour obtenir un effet hédonique, mais pour réguler des états affectifs douloureux, du stress ou une anxiété majeure

(Khantzian, 1997).

Application clinique : Dans les populations psychiatriques ou vulnérables, l'anxiété est souvent un symptôme cardinal sous-jacent. L'utilisation du tabac, du cannabis ou des psychotropes vise à obtenir un soulagement rapide, bien que souvent illusoire ou transitoire, de cette tension interne (Gregg et al., 2007 ; Swendsen et al., 2010).

2. Euphorie et motifs hédoniques : Une place secondaire mais notable
La recherche d'euphorie ne concerne que 20,4 % des patients (n = 51), tandis qu'une part importante regroupe d'autres effets secondaires/sociaux (22,4%, n = 56).

Mise en perspective : Contrairement aux idées reçues attribuant la consommation de substances principalement à la recherche de plaisir (reward-seeking), nos données montrent que la motivation hédonique pure est secondaire.

Dynamique de l'addiction : Dans la trajectoire de consommation, la recherche d'euphorie caractérise souvent les phases initiales. Au fur et à mesure que la dépendance s'installe, la motivation bascule vers un comportement d'évitement de l'inconfort (soulagement du manque ou de l'anxiété), ce qui concorde avec le modèle neurobiologique de Koob et Le Moal (Koob & Le Moal, 2008).

.3. Effets ciblés sur les symptômes psychotiques et l'insomnie (Hallucinations et Hypnotique)

De manière remarquable, la recherche directe d'un effet hypnotique (0,4%, n = 1) ou d'une réduction des hallucinations (1,2%, n = 3) est extrêmement rare dans notre échantillon. De plus, 8,8 % (n = 22) des patients ne rapportent aucun effet recherché précis (consommation automatisée ou liée à la dépendance sévère).

Mise en perspective : Bien que la littérature mentionne parfois l'usage du cannabis pour "atténuer" la voix ou les symptômes positifs, plusieurs méta-analyses soulignent que les patients recherchent plus souvent un effet global sur le stress ou le retrait social que sur les hallucinations elles-mêmes (Dixon et al., 1991 ; Thornton et al., 2012).

Absence d'effet recherché (8,8%) : L'absence de motif conscient verbalisé s'observe fréquemment chez les consommateurs chroniques présentant un comportement compulsif ou une forte tolérance, où le geste répond davantage à un réflexe d'assuétude qu'à une attente d'effet spécifique (Ersche et al., 2016).

Dans notre étude portant sur N = 402 patients, la prévalence globale des marqueurs sérologiques recherchés s'avère particulièrement faible : 0,5 % pour le VIH

(n=2), 0,5 % pour la Syphilis (n=2), 1,0 % pour l'Hépatite B (n=4) et 0,25 % pour l'Hépatite C (n=1).

Bien que ces taux apparaissent modérés en valeur absolue, ils méritent d'être analysés au regard des données de la littérature internationale concernant les patients atteints de troubles psychiatriques graves, notamment la schizophrénie. L'étude de cohorte à grande échelle menée à Taïwan (NHIRD) sur 58\ 948 patients atteints de schizophrénie suivis entre 2000 et 2011 confirme que cette population présente un risque accru de contracter des Infections Sexuellement Transmissibles (IST) par rapport à la population générale (Hazard Ratio [HR] ajusté = 1,11 ; IC 95 % : 1,01-1,21).

1. Syphilis

Dans notre échantillon, la Syphilis concerne 0,5 % des patients. L'étude taïwanaise met en évidence que la Syphilis est l'IST pour laquelle le surrisque est le plus marqué chez les patients schizophrènes, avec un Hazard Ratio de 2,58 (IC 95 % : 2,14-3,10). Cette corrélation forte dans la littérature soutient l'idée que, malgré le faible nombre de cas observés dans notre série (n=2), la recherche de la syphilis reste un élément diagnostique critique chez les patients suivis en psychiatrie.

2. VIH

Concernant le VIH, nous observons une prévalence de 0,5 % (n=2). L'étude de comparaison montre un surrisque brut d'infection par le VIH chez les patients schizophrènes (HR brut = 1,39 ; IC 95 % : 1,04-1,86), bien que ce risque perde sa significativité statistique après ajustement sur les facteurs confondants (HR ajusté = 1,11 ; IC 95 % : 0,81-1,52). La faible prévalence observée dans notre effectif est cohérente avec le fait que l'association entre schizophrénie et VIH est souvent médiée par d'autres facteurs de vulnérabilité sous-jacents

A. Discussion de schizophrénies et cannabis

1. NOMBRE DE CONSOMMATEURS

Dans notre étude, la prévalence de la consommation de cannabis chez les patients atteints de schizophrénie était de **28,6 %** (n = 115), tandis que **71,4 %** (n = 287) des patients ne rapportaient pas de consommation. Ces résultats confirment que la consommation de cannabis constitue une comorbidité fréquente chez les personnes

souffrant de schizophrénie. Toutefois, cette prévalence est inférieure à celles rapportées dans plusieurs études hospitalières. En effet, une prévalence de **64,7 %** a été retrouvée chez les patients hospitalisés à l'Hôpital Psychiatrique Arrazi de Salé, **60,2 %** dans l'étude de **Elghazouani et al.** réalisée à Fès, **56 %** dans celle de **Harrison et al.**, et **50 %** dans les travaux de **Verdoux et al.** Cette variabilité entre les études peut s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment les différences dans les caractéristiques des populations étudiées, les critères diagnostiques retenus pour définir la consommation de cannabis, les méthodes de recueil des données, les contextes socioculturels ainsi que les modalités de recrutement des patients. Par ailleurs, un biais de sous-déclaration ne peut être exclu, la consommation de substances psychoactives demeurant fortement stigmatisée dans certaines populations(9).

2. AGE DE DEBUT

Dans notre étude, l'âge moyen des patients schizophrènes consommateurs de cannabis était de **31,43 ± 7,25 ans**, contre **33,42 ± 7,84 ans** chez les non-consommateurs. Cette différence, bien que modérée, est en accord avec les observations de **Barnes et al. (2006)**, qui rapportent que les patients schizophrènes consommateurs de cannabis sont généralement plus jeunes que les non-consommateurs. Cette observation peut s'expliquer par le fait que la schizophrénie débute le plus souvent à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, période qui coïncide également avec l'initiation de la consommation de substances psychoactives. Plusieurs études, notamment la méta-analyse de **Large et al. (2011)**, ont montré que la consommation de cannabis est associée à un âge plus précoce de survenue du premier épisode psychotique chez les sujets vulnérables, suggérant que cette substance pourrait agir comme un facteur précipitant chez les individus prédisposés.

3. SEXE

Dans notre étude, **tous les patients schizophrènes consommateurs de cannabis étaient de sexe masculin (100 % ; 115/115)**, tandis qu'aucune femme de notre échantillon ne rapportait une consommation de cannabis. Chez les patients non consommateurs, les hommes demeuraient également majoritaires (**234 hommes contre 53 femmes**). Ces résultats mettent en évidence une très forte prédominance masculine de la consommation de cannabis chez les patients atteints de schizophrénie.

Cette observation est concordante avec les données de la littérature, qui montrent que les troubles liés à l'usage du cannabis sont significativement plus fréquents chez les hommes souffrant de schizophrénie. Ainsi, **Leo J. et al.** ont rapporté une proportion de 71 % d'hommes parmi les patients schizophrènes consommateurs de cannabis, tandis que **David J. et al.** retrouvaient une prédominance masculine de 67,8 %. De même, **El Oumri et al. (2005)** ont observé une sous-représentation du sexe féminin et une prédominance masculine dans les deux sous-populations de patients schizophrènes, consommateurs ou non de cannabis(10).

La proportion exclusivement masculine observée dans notre étude est cependant plus élevée que celle rapportée par ces travaux. Cette différence peut être liée à plusieurs facteurs. D'une part, les habitudes de consommation de cannabis sont généralement plus fréquentes chez les hommes dans la population générale, notamment dans les pays du Maghreb, où des facteurs socioculturels et religieux rendent la consommation de substances psychoactives moins fréquente ou moins déclarée chez les femmes. D'autre part, un **biais de sous-déclaration** chez les patientes ne peut être exclu en raison de la stigmatisation sociale associée à la consommation de drogues. Enfin, cette différence peut également refléter les caractéristiques propres de notre population d'étude ainsi que les modalités de recrutement des patients.

Sur le plan physiopathologique, plusieurs études suggèrent que les hommes présentent une vulnérabilité plus importante aux troubles liés à l'usage de substances au cours de la schizophrénie. Cette susceptibilité serait liée à un âge de début plus précoce de la maladie, à une fréquence plus élevée des comportements à risque, à une plus grande impulsivité ainsi qu'à une prévalence supérieure des troubles des conduites et des addictions. La consommation de cannabis est également plus souvent associée chez les hommes à une évolution clinique plus sévère, à une moins bonne observance thérapeutique et à un risque accru de rechutes.

Ainsi, la prédominance masculine observée dans notre étude est cohérente avec les données de la littérature internationale. Toutefois, l'absence totale de femmes consommatrices de cannabis dans notre série constitue une particularité qui mérite d'être interprétée avec prudence. Elle pourrait refléter des spécificités socioculturelles de notre population ou un biais de déclaration plutôt qu'une absence réelle de consommation chez les patientes.

Dans notre étude, le **chômage constituait la situation professionnelle la plus fréquente** chez les patients atteints de schizophrénie, aussi bien chez les consommateurs de cannabis (**99 cas**) que chez les non-consommateurs (**227 cas**). Les fonctionnaires et les travailleurs indépendants étaient beaucoup moins représentés dans les deux groupes. Ces résultats traduisent le retentissement important de la schizophrénie sur l'insertion socioprofessionnelle et montrent que le chômage est fréquent chez ces patients, indépendamment de la consommation de cannabis.

Nos observations sont en accord avec plusieurs études ayant montré que les patients schizophrènes présentent des taux de chômage particulièrement élevés. **Marwaha et Johnson** rapportent que les taux d'emploi des personnes atteintes de schizophrénie varient entre **4 % et 50 %**, des valeurs nettement inférieures à celles observées dans la population générale. Cette faible insertion professionnelle est principalement attribuée aux symptômes négatifs, aux troubles cognitifs, aux déficits fonctionnels, aux rechutes répétées ainsi qu'à la stigmatisation sociale, qui limitent les capacités de maintien ou de reprise d'une activité professionnelle(11).

En ce qui concerne l'influence de la consommation de cannabis, nos résultats doivent être interprétés avec prudence. Bien que le nombre de patients sans emploi soit élevé parmi les consommateurs, plusieurs études, notamment celles de **Dervaux et al. (2003)**, **Elghazouani et al. (2015)** et d'autres auteurs, n'ont pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les patients schizophrènes consommateurs et non consommateurs de cannabis concernant le statut professionnel. Ces données suggèrent que le chômage est davantage lié aux conséquences fonctionnelles de la schizophrénie qu'à la consommation de cannabis elle-même(12).

Cependant, la littérature indique également que la consommation de cannabis peut aggraver l'évolution clinique de la schizophrénie en favorisant une moins bonne observance thérapeutique, une augmentation des rechutes, des hospitalisations plus fréquentes et une altération du fonctionnement psychosocial. Ces facteurs peuvent indirectement compromettre l'accès ou le maintien dans l'emploi. Ainsi, la consommation de cannabis pourrait constituer un facteur aggravant du handicap fonctionnel chez certains patients, sans être le déterminant unique de leur situation professionnelle.

4. STATUT MARIITAL

Dans notre étude, le **célibat constituait le statut matrimonial prédominant** aussi bien chez les patients schizophrènes consommateurs de cannabis (**99 patients**) que chez les non-consommateurs (**192 patients**). Les patients mariés, divorcés ou veufs étaient nettement moins nombreux, et aucun consommateur de cannabis n'était veuf ou de statut matrimonial non précisé. Ces résultats indiquent que la consommation de cannabis concernait principalement des patients célibataires, ce qui est cohérent avec le profil sociodémographique habituellement décrit chez les personnes atteintes de schizophrénie.

Nos observations sont concordantes avec celles de **Dervaux et al. (2003)** et **Elghazouani et al. (2015)**, qui ont également rapporté une prédominance des patients célibataires parmi les consommateurs de cannabis. Dans l'étude de Dervaux et al., **90 %** des patients schizophrènes consommateurs de cannabis étaient célibataires, tandis qu'Elghazouani et al. rapportaient une proportion de **68,2 %** chez les consommateurs contre **83,1 %** chez les non-consommateurs. Les auteurs soulignent que la comorbidité entre schizophrénie et consommation de cannabis est fréquemment observée chez des patients vivant seuls ou ne bénéficiant pas d'un soutien conjugal stable(11).

La forte proportion de célibataires observée dans notre étude peut s'expliquer par les conséquences fonctionnelles de la schizophrénie. Les symptômes négatifs, les troubles cognitifs, le retrait social, les difficultés de communication et l'altération du fonctionnement psychosocial limitent souvent la capacité des patients à établir et à maintenir une relation affective durable. À ces difficultés propres à la maladie peuvent s'ajouter les effets de la consommation de cannabis, qui est associée à une moins bonne observance thérapeutique, à un risque accru de rechutes et à une altération supplémentaire du fonctionnement social. Toutefois, il convient de souligner que notre étude ne permet pas d'établir une relation causale entre la consommation de cannabis et le statut matrimonial. Le célibat observé chez les consommateurs pourrait refléter les conséquences de la schizophrénie elle-même ou être influencé par d'autres facteurs sociaux, économiques et culturels.

5. LES ANTECEDANTS MEDICOCHIRURGICAUX

Dans notre étude, **aucun des patients schizophrènes consommateurs de cannabis ne présentait d'antécédents médico-chirurgicaux**. Cette observation

contraste avec les résultats rapportés dans certaines études, notamment celle réalisée à l'Établissement Hospitalier Spécialisé (EHS) de psychiatrie d'Oran, où les antécédents médico-chirurgicaux étaient plus fréquents chez les consommateurs de cannabis (55 %) que chez les non-consommateurs (27,5 %). Dans cette étude, les antécédents médicaux constituaient la catégorie la plus représentée, suivis des antécédents chirurgicaux et traumatiques.

La différence observée entre notre étude et celle de l'EHS d'Oran peut s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment les caractéristiques de la population étudiée, les critères de recueil des antécédents, la taille des échantillons ou encore les différences dans les pratiques de documentation des dossiers médicaux. Par ailleurs, l'absence d'antécédents médico-chirurgicaux chez les consommateurs de notre série ne signifie pas nécessairement une meilleure santé somatique, mais pourrait traduire un sous-recensement des antécédents, un âge relativement jeune de cette population ou un accès limité aux soins somatiques.

D'une manière générale, la littérature rapporte que les patients atteints de schizophrénie présentent une morbidité somatique importante, notamment des maladies cardiovasculaires, métaboliques et respiratoires, favorisées par les habitudes de vie, le tabagisme, la consommation de substances psychoactives, les effets indésirables des antipsychotiques et les inégalités d'accès aux soins. Toutefois, peu d'études se sont spécifiquement intéressées à la relation entre les antécédents médico-chirurgicaux et la consommation de cannabis chez les patients schizophrènes, ce qui rend les comparaisons limitées.

Ainsi, nos résultats suggèrent que, dans notre population, les antécédents médico-chirurgicaux ne semblent pas constituer une caractéristique associée à la consommation de cannabis. Cependant, cette observation mérite d'être interprétée avec prudence et devrait être confirmée par des études portant sur des effectifs plus importants et reposant sur un recueil standardisé des comorbidités somatiques

6. NOMBRE D'HOSPITALISATION

Dans notre étude, **la majorité des patients schizophrènes, qu'ils soient consommateurs ou non consommateurs de cannabis, n'avaient été hospitalisés qu'une seule fois.** Ce résultat suggère que, dans notre population, la première

hospitalisation représentait la situation la plus fréquente et ne met pas en évidence une augmentation du nombre d'hospitalisations chez les consommateurs de cannabis.

Ces observations diffèrent de plusieurs études de la littérature. **Dervaux et al.** ainsi que **Elghazouani et al.** ont rapporté que les patients schizophrènes consommateurs de cannabis présentaient un nombre moyen d'hospitalisations plus élevé que les non-consommateurs. Dans l'étude de Dervaux et al., le nombre moyen d'hospitalisations était de **6,2** chez les consommateurs contre **4,56** chez les non-consommateurs, tandis qu'Elghazouani et al. retrouvaient respectivement **5,8 ± 11** et **4,5 ± 4,4** hospitalisations. Ces auteurs suggèrent que la consommation de cannabis est associée à une évolution clinique plus instable, caractérisée par des rechutes plus fréquentes et, par conséquent, par un recours plus important à l'hospitalisation(13).

La divergence entre nos résultats et ceux de ces études peut s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment les différences dans les caractéristiques des populations étudiées, la durée d'évolution de la maladie, les modalités de recrutement, les pratiques locales d'hospitalisation ou encore la durée du suivi. Il est également possible que notre étude, fondée sur une répartition selon le nombre d'hospitalisations, ne permette pas de mettre en évidence des différences qui auraient été observées à partir d'une analyse des moyennes ou d'un suivi longitudinal.

La littérature rapporte par ailleurs que la consommation de cannabis est associée à une augmentation du risque de rechute, à une moins bonne observance thérapeutique et à une persistance des symptômes psychotiques, facteurs susceptibles d'entraîner des hospitalisations répétées. Toutefois, cette association est influencée par de nombreux facteurs, notamment la sévérité de la maladie, la consommation d'autres substances, l'adhésion au traitement et le soutien psychosocial. Ainsi, le nombre d'hospitalisations ne dépend pas exclusivement de la consommation de cannabis.

Dans notre série, la prédominance des patients ayant connu une seule hospitalisation pourrait traduire un recrutement comportant un nombre important de patients à un stade relativement précoce de leur prise en charge ou bénéficiant d'un suivi ambulatoire limitant le recours aux réhospitalisations. Des études longitudinales incluant un suivi prolongé seraient nécessaires afin de mieux préciser l'influence de la consommation de cannabis sur la fréquence des hospitalisations psychiatriques.

7. ATCD FAMILIAUX PSYCHIATRIQUE

Dans notre étude, **la majorité des patients schizophrènes consommateurs de cannabis ne présentaient pas d'antécédents psychiatriques familiaux**. Cette observation suggère que, dans notre population, la consommation de cannabis n'était pas systématiquement associée à une histoire familiale de troubles psychiatriques. Toutefois, parmi les consommateurs ayant des antécédents familiaux, ceux-ci concernaient principalement **d'autres membres de la famille** (collatéraux), tandis que les antécédents chez les ascendants ou la fratrie étaient moins fréquents.

Nos résultats diffèrent de ceux rapportés par l'étude réalisée à l'Établissement Hospitalier Spécialisé d'Oran, où les antécédents psychiatriques familiaux étaient légèrement plus fréquents chez les patients schizophrènes consommateurs de cannabis (47,5 %) que chez les non-consommateurs (42,5 %). SURTOUT CHEZ LES COLLATERAUX Les auteurs rapportaient également une fréquence plus élevée des antécédents familiaux de toxicomanie et de morbidité psychiatrique chez les patients présentant cette comorbidité. De même, **Henquet et al. (2005)** (14) ont montré que les patients schizophrènes consommateurs de cannabis présentent plus souvent des antécédents familiaux de psychose, d'abus de substances et de double diagnostic que les patients non consommateurs (15).

La différence entre nos résultats et ceux de ces études peut s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment la taille de l'échantillon, les caractéristiques génétiques et environnementales des populations étudiées, les modalités de recueil des antécédents familiaux ainsi que le risque de sous-déclaration. En effet, les antécédents psychiatriques familiaux sont souvent recueillis de manière déclarative et peuvent être sous-estimés lorsque les patients connaissent mal l'histoire médicale de leur famille ou lorsque les troubles psychiatriques demeurent stigmatisés.

Par ailleurs, l'existence d'antécédents psychiatriques chez d'autres membres de la famille observée dans notre étude reste compatible avec les connaissances actuelles sur l'étiologie de la schizophrénie. Celle-ci est reconnue comme une maladie multifactorielle résultant de l'interaction entre une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux, parmi lesquels figure la consommation de cannabis. Les antécédents familiaux augmentent la vulnérabilité à la maladie, mais ne constituent ni une condition nécessaire ni une condition suffisante à son développement.

Ainsi, nos résultats suggèrent que les antécédents psychiatriques familiaux ne sont pas systématiquement retrouvés chez les patients schizophrènes consommateurs de cannabis. Cependant, lorsqu'ils sont présents, ils concernent plus fréquemment des membres de la famille élargie. Des études portant sur des effectifs plus importants et utilisant une évaluation standardisée des antécédents familiaux permettraient de mieux préciser le rôle de ces facteurs dans la comorbidité entre schizophrénie et consommation de cannabis.

8. LES ATCD JUDICAIRES

Dans notre étude, la majorité des patients schizophrènes, qu'ils soient consommateurs ou non consommateurs de cannabis, ne présentaient aucun antécédent judiciaire. Les antécédents judiciaires concernaient **29 consommateurs de cannabis (25,2 %)** et **86 non-consommateurs (30,0 %)**. Ainsi, contrairement à plusieurs études de la littérature, notre série ne met pas en évidence une fréquence plus élevée des antécédents judiciaires chez les patients consommateurs de cannabis.

Ces résultats diffèrent de ceux rapportés par **Archie et al. (2007)** ainsi que d'autres études de comorbidité, qui ont montré que les patients schizophrènes présentant un trouble lié à l'usage de cannabis ou d'autres substances présentent davantage de conduites antisociales, de problèmes médico-légaux et d'antécédents carcero-judiciaires que les patients non consommateurs. De même, plusieurs auteurs ont observé que les patients schizophrènes consommateurs de cannabis se distinguent par un passé judiciaire plus important.

9. AGE DE DEBUT DE TROUBLE

Dans notre étude, les patients schizophrènes consommateurs de cannabis présentaient un **âge de début des troubles psychiatriques plus précoce** que les non-consommateurs. Cette observation est en accord avec plusieurs études ayant montré que la consommation de cannabis est associée à une apparition plus précoce des premiers symptômes psychotiques.

Nos résultats sont concordants avec ceux de l'étude réalisée à l'Établissement Hospitalier Spécialisé d'Oran, où l'âge moyen de la première manifestation psychotique était de **22,18 ± 3,5 ans** chez les consommateurs de cannabis contre **23,61 ± 3,86 ans** chez les non-consommateurs. De même, **Dervaux et al.** ont rapporté un âge moyen de

début de **21,1 ± 3,6 ans** chez les consommateurs contre **25,2 ± 8,3 ans** chez les non-consommateurs, tandis que **Giraud et al.** retrouvaient un âge de début de **20 ± 5,3 ans** chez les consommateurs contre **24,1 ± 7,5 ans** chez les non-consommateurs. Les résultats de **Elghazouani et al.** s'inscrivent également dans cette tendance, bien que la différence entre les deux groupes soit moins marquée(16).

Ces observations sont cohérentes avec les travaux de **Green et al. (2004)** et **Veen et al. (2004)**, qui ont montré que la consommation de cannabis est associée à une diminution de l'âge d'apparition des troubles psychotiques. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer cette relation. Le Δ 9-tétrahydrocannabinol (THC), principal composé psychoactif du cannabis, agit sur le système endocannabinoïde et module la neurotransmission dopaminergique dans les régions cérébrales impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie. Chez les individus génétiquement ou neurobiologiquement vulnérables, cette interaction pourrait favoriser l'expression plus précoce de la maladie.

Toutefois, il convient d'interpréter cette association avec prudence. Les études disponibles ne permettent pas d'affirmer que le cannabis constitue la cause directe de la schizophrénie. Les données actuelles soutiennent plutôt l'hypothèse selon laquelle la consommation de cannabis agit comme un **facteur précipitant ou accélérateur** de la survenue des symptômes psychotiques chez des sujets prédisposés, sans être suffisante à elle seule pour provoquer la maladie. Cette interaction résulte probablement d'une combinaison complexe entre facteurs génétiques, neurodéveloppementaux et environnementaux.

Ces résultats soulignent l'importance de prévenir la consommation de cannabis chez les adolescents et les jeunes adultes, en particulier chez les personnes présentant des antécédents familiaux ou d'autres facteurs de risque de psychose. Une identification précoce des usages de cannabis pourrait contribuer à retarder ou à limiter l'expression clinique des troubles psychotiques chez les sujets vulnérable

10. ATCD SUICIDAIRE

Dans notre étude, **la majorité des patients schizophrènes, qu'ils soient consommateurs ou non consommateurs de cannabis, n'avaient jamais présenté de tentative de suicide (244 non-consommateurs et 106 consommateurs).** Parmi les

patients ayant réalisé une tentative de suicide, **l'intoxication** constituait la méthode la plus fréquemment utilisée chez les non-consommateurs, tandis que les autres moyens étaient rares dans les deux groupes. Ces résultats suggèrent que les tentatives de suicide restent peu fréquentes dans notre population et ne mettent pas en évidence une différence nette entre les consommateurs et les non-consommateurs de cannabis.

La littérature concernant le lien entre consommation de cannabis et comportement suicidaire chez les patients schizophrènes demeure toutefois contrastée. Plusieurs études, notamment celles de **Dervaux et al.**, **Verdoux et al.**, **Soyka et al.**, **Hambrecht et al.** et **Hawton et al.**, ont rapporté une association entre l'abus de cannabis et un risque accru de comportements suicidaires chez les patients atteints de schizophrénie. À l'inverse, **Elghazouani et al.** ainsi que **Giraud et al.** n'ont pas retrouvé cette association, ce qui souligne l'hétérogénéité des résultats disponibles.

11. TRAITEMENT

Dans notre étude, les **antipsychotiques classiques** constituaient le traitement le plus fréquemment prescrit chez les patients schizophrènes, aussi bien chez les non-consommateurs de cannabis (**153 patients**) que chez les consommateurs (**63 patients**). Les antipsychotiques atypiques étaient moins utilisés dans les deux groupes (**41 contre 16 patients**), tandis qu'une association d'antipsychotiques classiques et atypiques était retrouvée chez **93 non-consommateurs** et **36 consommateurs**. Ces résultats montrent que le recours aux neuroleptiques classiques demeure prédominant dans notre pratique, indépendamment du statut de consommation de cannabis.

Ces observations sont concordantes avec celles rapportées par l'étude de l'Établissement Hospitalier Spécialisé d'Oran, dans laquelle la majorité des patients schizophrènes, qu'ils soient consommateurs ou non consommateurs de cannabis, recevaient également un traitement par neuroleptiques classiques. Les auteurs rapportaient par ailleurs une prescription limitée des antipsychotiques atypiques dans les deux groupes, principalement en raison de leur coût plus élevé et des difficultés d'accès liées à la couverture sociale des patients.

La prédominance des antipsychotiques classiques dans notre série peut également s'expliquer par les habitudes de prescription, la disponibilité des médicaments au sein de notre établissement ainsi que les contraintes économiques

auxquelles sont confrontés de nombreux patients. Dans plusieurs pays à ressources limitées, les antipsychotiques de première génération restent largement utilisés en raison de leur disponibilité et de leur coût inférieur à celui des antipsychotiques atypiques.

La littérature actuelle recommande pourtant les **antipsychotiques de deuxième génération** comme traitement de première intention de la schizophrénie en raison de leur meilleure tolérance neurologique, notamment d'un risque plus faible d'effets extrapyramidaux. Toutefois, leur utilisation dépend souvent de leur accessibilité et des ressources des systèmes de santé. Chez les patients présentant une comorbidité avec un trouble lié à l'usage du cannabis, le choix du traitement antipsychotique doit également tenir compte de l'observance thérapeutique, du profil d'effets indésirables et de la prise en charge simultanée de l'addiction.

Dans notre étude, la répartition des traitements ne semble pas montrer de différence majeure entre les consommateurs et les non-consommateurs de cannabis. Cela suggère que, dans notre pratique, la consommation de cannabis n'influence pas de manière importante le choix de la classe d'antipsychotiques prescrite. Des études complémentaires, intégrant l'évaluation de l'observance, de la réponse au traitement et des rechutes, permettraient de mieux apprécier l'impact de la consommation de cannabis sur la stratégie thérapeutique des patients schizophrènes.

Nos résultats mettent en évidence une association majeure entre la consommation de cannabis et la polyconsommation d'autres substances psychoactives. Le tabac constitue la co-consommation la plus prévalente, retrouvée chez 85,2 % des usagers de cannabis contre 46,7 % des non-consommateurs. Cette étroite association s'explique principalement par la méthode d'administration prédominante (le joint mixte tabac-cannabis) et par un phénomène de dépendance croisée à la nicotine, fréquemment décrit dans la littérature psychiatrique (Elghazouani et al., Dervaux et al.). De manière remarquable, la consommation de psychotropes et benzodiazépines concerne 57,4 % des consommateurs de cannabis, contre seulement 10,1 % des non-consommateurs. Cet écart important suggère une recherche d'amplification des effets sédatifs ou, plus vraisemblablement, une tentative d'automédication face à l'anxiété, la dysphorie ou les troubles du sommeil induits par la pathologie sous-jacente ou le sevrage en cannabis. De même, la consommation d'alcool est nettement plus fréquente chez les usagers de

cannabis (33,0 % contre 6,6 %), s'inscrivant dans le profil classique d'association d'usage récréatif et désinhibant retrouvé chez Vaz Carneiro et al. ainsi que Batki et al. Enfin, l'usage de cocaïne (7,8 % contre 0,7 %) et d'autres substances illicites (9,6 % contre 6,3 %), bien que minoritaire, demeure nettement plus élevé chez les consommateurs de cannabis. Ces constatations rejoignent les travaux de Nauri et al. et Rodriguez et al., illustrant la théorie du cannabis comme marqueur de vulnérabilité et de prise de risque, exposant les sujets à l'expérimentation de toxiques plus stimulants. Ainsi, nos données confirment que le cannabis ne constitue pas un usage isolé, mais s'inscrit au cœur d'une polytoxicomanie complexe dont la prise en charge doit être globale et intégrée

12. Conclusion de la discussion

Au terme de cette discussion, nos résultats mettent en évidence le caractère multifactoriel et complexe de la schizophrénie ainsi que l'importance des comorbidités addictives qui lui sont associées. Notre population était caractérisée principalement par une forte prédominance masculine, un faible niveau d'instruction, un taux élevé de célibat et une majorité de patients résidant en milieu urbain. Ces caractéristiques rejoignent globalement les données de la littérature, malgré certaines particularités propres à notre population, notamment la prédominance masculine particulièrement marquée.

Sur le plan clinique, la schizophrénie débutait majoritairement au cours de la fin de l'adolescence et du début de l'âge adulte et évoluait le plus souvent de manière progressive. Le nombre important de réhospitalisations observé chez une partie des patients témoigne de la chronicité et de la complexité de la prise en charge. Les antécédents suicidaires et judiciaires, bien que non systématiquement présents, rappellent la nécessité d'une évaluation globale et régulière des facteurs de vulnérabilité et des risques associés à la maladie. De même, l'existence d'antécédents psychiatriques familiaux chez une proportion non négligeable des patients souligne l'importance de l'interaction entre vulnérabilité individuelle, facteurs génétiques et environnementaux.

L'un des principaux enseignements de notre étude concerne toutefois la fréquence importante de la consommation de substances psychoactives chez les patients schizophrènes, avec une place particulièrement importante du tabac et du cannabis. La prévalence de la consommation de cannabis retrouvée dans notre série confirme que

cette substance constitue une comorbidité fréquente dans la schizophrénie, même si son taux varie considérablement d'une étude à l'autre selon les populations, les contextes et les méthodes d'évaluation. La consommation de cannabis concernait essentiellement les hommes et était associée à plusieurs caractéristiques de vulnérabilité, notamment un âge de début plus précoce de la maladie.

La chronologie des consommations constitue également un élément important de notre discussion. Une proportion importante des patients avait débuté la consommation avant l'apparition des troubles psychiatriques, tandis qu'une partie poursuivait cette consommation après l'installation de la maladie. Ces observations sont compatibles avec l'hypothèse d'une interaction entre consommation précoce de cannabis, vulnérabilité individuelle et apparition plus précoce des troubles psychotiques. Néanmoins, nos données ne permettent pas d'établir une relation causale directe entre consommation de cannabis et schizophrénie. Le cannabis doit ainsi être considéré comme un facteur potentiel de vulnérabilité ou de précipitation chez certains sujets prédisposés, plutôt que comme une cause unique de la maladie.

Par ailleurs, l'association particulièrement importante entre la consommation de cannabis et celle d'autres substances psychoactives met en évidence le caractère souvent polymorphe de la comorbidité addictive. La consommation de cannabis apparaît ainsi rarement isolée et peut s'intégrer dans un véritable profil de polyconsommation, susceptible de compliquer l'évolution clinique, l'observance thérapeutique et le fonctionnement psychosocial des patients. Cette constatation souligne l'intérêt d'un dépistage systématique et d'une prise en charge intégrée des différentes conduites addictives chez les patients atteints de schizophrénie.

Enfin, les différences observées avec certaines études antérieures peuvent s'expliquer par les caractéristiques sociodémographiques et culturelles des populations, les modalités de recrutement, les critères diagnostiques, les méthodes de recueil des données et les spécificités des systèmes de soins. Malgré ces divergences, l'ensemble des résultats converge vers la nécessité d'une prise en charge multidimensionnelle de la schizophrénie, intégrant non seulement le traitement des symptômes psychotiques, mais également le dépistage précoce des conduites addictives, l'évaluation du risque suicidaire et médico-légal, la prise en compte des facteurs familiaux et sociaux ainsi que la prévention des rechutes.

Ainsi, notre étude souligne l'importance d'une approche globale et précoce des patients schizophrènes, particulièrement en présence d'une consommation de cannabis ou d'une polyconsommation de substances. Une meilleure identification de ces facteurs de vulnérabilité, associée à des stratégies de prévention et d'intervention adaptées, pourrait contribuer à améliorer le pronostic clinique, fonctionnel et psychosocial de ces patients.

FORCES D'ETUDES

Première étude consacrée à l'évaluation de la prévalence de l'usage du cannabis chez les patients schizophrènes hospitalisés à l'EHS LHDEB de Ouargla.

Taille importante de l'échantillon, comprenant 402 patients, ce qui constitue un effectif conséquent par rapport à plusieurs études retrouvées dans la littérature.

Origine géographique diversifiée des patients, notre population d'étude provenant de plusieurs wilayas de la région, ce qui renforce la représentativité régionale de l'échantillon.

Intérêt régional de l'étude, dans un contexte où les données épidémiologiques concernant la consommation de cannabis chez les patients schizophrènes restent limitées dans cette région.

Évaluation de plusieurs dimensions de la maladie, notamment les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, psychiatriques, addictologiques et familiales.

Comparaison entre consommateurs et non-consommateurs de cannabis, permettant d'identifier d'éventuelles différences entre les deux groupes.

Utilisation de données recueillies auprès des DOSSES DES patients hospitalisés et de leur entourage, permettant de compléter les informations cliniques et familiales disponibles.

Apport de données locales utiles à la pratique clinique, pouvant contribuer à une meilleure sensibilisation des professionnels de santé au dépistage de la consommation de cannabis chez les patients souffrant de schizophrénie.

Intérêt pour la prise en charge globale, en soulignant la nécessité d'une approche intégrée des troubles psychiatriques et des conduites addictives.

LIMITES DES ETUDES

Étude réalisée en milieu hospitalier, ce qui peut limiter la généralisation des résultats à l'ensemble des patients atteints de schizophrénie.

Données sur la consommation de cannabis parfois limitées, notamment concernant la fréquence, la durée, la quantité consommée et la teneur en THC.

Risque de sous-déclaration de la consommation de cannabis, en raison de la stigmatisation et de la réticence de certains patients à communiquer ces informations.

Informations familiales parfois incomplètes, notamment concernant les antécédents psychiatriques, addictologiques et psychosociaux du patient.

Connaissance insuffisante de la maladie psychiatrique au sein de certaines familles, pouvant rendre difficile la reconnaissance des symptômes et de l'histoire de la maladie.

Niveau socioculturel variable et représentations négatives des maladies psychiatriques, pouvant limiter la compréhension de la maladie et la recherche de soins.

Soutien familial parfois insuffisant, notamment en raison du manque d'information sur la schizophrénie et les addictions.

Présence possible de facteurs de confusion, tels que les autres consommations de substances, les antécédents familiaux et les conditions socioéconomiques.

Ces limites soulignent l'intérêt de futures études multicentriques et mieux standardisées, avec un recueil plus détaillé des données familiales et addictologiques.

RECOMMANDATIONS

Au regard des résultats obtenus et des limites identifiées, plusieurs recommandations peuvent être proposées :

- **Renforcer le dépistage systématique de la consommation de cannabis et des autres substances psychoactives** chez les patients atteints de schizophrénie, notamment dès les premières consultations et lors des hospitalisations.
- **Intégrer une évaluation addictologique régulière** dans le suivi psychiatrique, en recherchant non seulement la consommation de cannabis, mais également les consommations associées, notamment le tabac, l'alcool, les médicaments psychotropes et les autres substances illicites.
- **Porter une attention particulière aux patients présentant une consommation précoce de cannabis**, compte tenu de l'association observée dans notre étude entre cette consommation et un âge de début plus précoce de la schizophrénie.
- **Développer une prise en charge intégrée des troubles psychotiques et des conduites addictives**, afin d'éviter une prise en charge séparée de ces deux problématiques fréquemment associées.
- **Renforcer l'information et l'éducation des patients et de leurs familles** concernant la schizophrénie, les risques liés à la consommation de cannabis et les conséquences potentielles de la poly consommation.
- **Améliorer le dépistage et la prise en charge précoce des facteurs de risque associés**, notamment les conduites suicidaires, les difficultés psychosociales et les problèmes médico-légaux.
- **Renforcer la collaboration entre les équipes de psychiatrie et les structures spécialisées en addictologie**, afin de favoriser une prise en charge multidisciplinaire et continue.
- **Encourager la réalisation d'études multicentriques et prospectives** dans différentes régions d'Algérie, avec des échantillons plus larges et des outils standardisés permettant de mieux déterminer la prévalence, les caractéristiques de la consommation et son impact sur l'évolution de la schizophrénie.
- **Développer des actions de prévention et de sensibilisation** concernant les risques liés à la consommation de cannabis, particulièrement auprès des populations jeunes et des sujets présentant des facteurs de vulnérabilité psychiatrique.

CONCLUSION

Au terme de ce travail consacré à l'étude de la consommation de cannabis chez les patients atteints de schizophrénie, il apparaît que la coexistence entre troubles psychotiques et conduites addictives constitue une problématique majeure de santé mentale. La relation entre le cannabis et la schizophrénie ne peut être envisagée comme une simple association entre deux phénomènes indépendants. Elle s'inscrit dans une interaction complexe, au sein de laquelle les vulnérabilités individuelles, les facteurs environnementaux, les trajectoires personnelles et les conduites de consommation peuvent se croiser et s'influencer mutuellement. Cette complexité impose une lecture nuancée de cette relation et rappelle qu'aucun facteur ne saurait, à lui seul, expliquer l'ensemble des trajectoires cliniques observées.

La consommation de cannabis occupe ainsi une place particulière dans la problématique de la schizophrénie. Son intérêt clinique réside notamment dans la nécessité de mieux comprendre sa place dans l'apparition, l'évolution et le devenir des troubles psychotiques, sans pour autant réduire la schizophrénie à la seule présence d'une conduite addictive. La relation entre les deux phénomènes doit plutôt être considérée dans une perspective multifactorielle, où interviennent à la fois des facteurs de vulnérabilité, des caractéristiques propres à l'individu et son environnement. Cette conception permet d'éviter les interprétations simplistes et encourage une approche clinique fondée sur une compréhension globale du patient.

Au-delà de cette relation centrale entre cannabis et schizophrénie, ce travail met également en lumière l'importance du contexte social et familial dans lequel évolue la personne. Les conditions de vie, les relations interpersonnelles, l'environnement familial, l'insertion sociale et les différentes expériences vécues au cours du parcours de vie peuvent constituer des éléments susceptibles de moduler la vulnérabilité psychique et les conduites de consommation. La famille occupe, à cet égard, une place particulièrement importante, à la fois comme environnement pouvant influencer le parcours du patient et comme ressource essentielle dans l'accompagnement et la continuité des soins. Prendre en considération ces dimensions permet de dépasser une vision strictement médicale de la maladie et d'inscrire la prise en charge dans une perspective biopsychosociale.

La problématique devient encore plus complexe lorsque la consommation de cannabis s'inscrit dans un contexte de polyconsommation. L'usage d'autres substances psychoactives, notamment celles susceptibles d'agir sur le fonctionnement psychique, représente un enjeu supplémentaire pour la santé mentale. La coexistence de plusieurs conduites addictives peut rendre l'évaluation clinique plus difficile, modifier les trajectoires de soins et nécessiter une adaptation constante des stratégies thérapeutiques. Cette réalité souligne l'importance de rechercher systématiquement l'existence d'autres consommations chez les patients présentant un trouble psychotique, sans limiter l'évaluation à une seule substance.

Cette vision globale conduit nécessairement à repenser la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie et présentant des conduites addictives. Le traitement du trouble psychotique et la prise en compte de la consommation de substances ne devraient pas être envisagés comme deux démarches séparées, mais comme deux dimensions complémentaires d'un même parcours de soins. L'évaluation psychiatrique gagnerait ainsi à intégrer de manière régulière la recherche des conduites addictives, leur contexte, leur évolution et leurs éventuelles interactions avec le fonctionnement psychique. Une telle démarche favoriserait une prise en charge plus précoce, plus personnalisée et davantage adaptée aux besoins de chaque patient.

La prévention constitue également un axe essentiel dans cette problématique. Elle doit commencer en amont de l'apparition des complications psychiatriques et s'appuyer sur une meilleure information concernant les risques associés à l'usage des substances psychoactives, particulièrement chez les personnes présentant des facteurs de vulnérabilité. Elle doit également s'inscrire dans la communauté, auprès des familles, des professionnels de santé et des différents acteurs intervenant auprès des populations à risque. Le renforcement du dépistage précoce, de l'éducation à la santé et de l'orientation vers les structures spécialisées représente une étape importante pour réduire les conséquences individuelles, familiales et sociales de ces conduites.

Sur le plan familial et social, l'accompagnement ne devrait pas se limiter au patient lui-même. L'implication de l'entourage, lorsque celle-ci est possible et souhaitée, peut contribuer à une meilleure compréhension des troubles, à une amélioration de la continuité des soins et à la réduction des situations de rupture. De même, la réhabilitation psychosociale, le maintien des liens sociaux et la restauration

progressive de l'autonomie doivent occuper une place importante dans les objectifs thérapeutiques. Le rétablissement ne peut en effet être réduit à la disparition des symptômes : il concerne également la possibilité pour la personne de retrouver une place, des projets et une qualité de vie au sein de son environnement.

Enfin, cette problématique ouvre des perspectives importantes pour la recherche. Une meilleure compréhension des mécanismes reliant consommation de cannabis, autres conduites addictives et troubles psychotiques demeure nécessaire afin d'affiner les stratégies de prévention, de dépistage et de prise en charge. Des travaux prospectifs et multicentriques, intégrant les dimensions cliniques, sociales, familiales et addictologiques, pourraient contribuer à mieux comprendre les différentes trajectoires des patients et à identifier les facteurs susceptibles de favoriser leur évolution et leur rétablissement.

En définitive, l'étude de la relation entre cannabis et schizophrénie rappelle que la maladie mentale ne peut être dissociée de la personne, de son histoire et de son environnement. Elle invite à considérer les conduites addictives non seulement comme des comportements à traiter, mais également comme des phénomènes complexes nécessitant écoute, compréhension et accompagnement. La prise en charge des patients doit ainsi s'inscrire dans une démarche globale, associant psychiatrie, addictologie, prévention, soutien familial et réhabilitation psychosociale.

Ainsi, au-delà de la seule question du cannabis, cette réflexion souligne la nécessité d'une approche humaine et intégrée de la santé mentale, capable de prendre en compte simultanément la maladie, les conduites de consommation, les facteurs sociaux et familiaux ainsi que les ressources propres à chaque personne. C'est dans cette complémentarité entre prévention, soins, accompagnement et recherche que peut se construire une prise en charge plus précoce, plus cohérente et plus respectueuse du parcours de chaque patient, avec pour perspective ultime non seulement le contrôle de la maladie, mais aussi le rétablissement, l'autonomie et la réinsertion sociale.

BIBLIOGRAPHIE

1. mémoire these docteur seklaoui - Recherche Google [Internet]. [cité 27 août 2026]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=memoire+these+docteur+seklaoui&sca_esv=ac456b0eb9994c0f&sxsrf=APpeQntl6s6p0k3EXaDExhsmE0jZJSv4cA%3A1788949562168&ei=OjShasToCfDh7_UPp7rE0Q8&biw=911&bih=427&ved=2ahUKEwjE7bG5pOGWAxXw8LsIHScdMfoQ4dUDegQIBhAM&oq=memoire+these+docteur+seklaoui&gs_lp=Egxnd3Mtd2l6LXNlcniAiHm1lbW9pcmUgdGhlc2UgZG9jdGV1ciBzZWtsYW91aTIEECMYJzIFEAAAY7wUyBRAAGO8FMgUQABjvBTIFEAAAY7wUyBRAAGO8FSPH-ALDl5gJY5eYCcAF4AJABAJgBqgqgAaoKqgEDNy0xuAEMyAEA-AEB-AECmAICoALnDKgCCsICBxAjGOoCGCfCAhAQIxiiBxieBhjwBRjqAhgnmAO7AfeFebX56gtSjHmSBwcwLjEuNy0xoAf5A7IHAzctMbgHrAvCBwM2LTLIB5sCgAgB&scient=gws-wiz-serp

2. Crocq MA, Guelfi JD. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.

3. Traitement des schizophrénies déficitaires Lôo H., Tebeka S., , Krebs M.O., , Bourgin J., Gaillard R. Centre hospitalier Sainte---Anne, Service Hospitalo---Universitaire, Paris, France Faculté de Médecine, Université Paris Descartes, Pari - Recherche Google [Internet]. [cité 27 août 2026]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=Traitement+des+schizophr%C3%A9nies+d%C3%A9ficitaires+L%C3%B4o+H.%2C+Tebeka+S.%2C+%2C+Krebs+M.O.%2C+%2C+Bourgin+J.%2C+Gaillard+R.+Centre+hospitalier+Sainte-%C2%AD%E2%80%90Anne%2C+Service+Hospitalo-%C2%AD%E2%80%90Universitaire%2C+Paris%2C+France+Facult%C3%A9+de+M%C3%A9decine%2C+Universit%C3%A9+Paris+Descartes%2C+Pari&oq=Traitement%09%0A++des%09%0A++schizophr%C3%A9nies%09%0A++d%C3%A9ficitaires%09%0A++%0AL%C3%B4o%09%0A++H.%2C%09%0A++Tebeka%09%0A++S.%2C%09%0A++%2C%09%0A++Krebs%09%0A++M.O.%2C%09%0A++%2C%09%0A++Bourgin%09%0A++J.%2C%09%0A++Gaillard%09%0A++R.%09%0A++%0ACentre%09%0A++hospitalier%09%0A++Sainte-%C2%AD%E2%80%90Anne%2C%09%0A++Service%09%0A++Hospitalo-%C2%AD%E2%80%90Universitaire%2C%09%0A++Paris%2C%09%0A++France%09%0A++%0AFacult%C3%A9%09%0A++de%09%0A++M%C3%A9decine%2C>

%09%0A++Universit%C3%A9%09%0A++Paris%09%0A++Descartes%2C%09%0A++Pari&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBCTQ3NDZqMGoxNagCCLACAfEFQlap__2bYZnxBUJWqf_9m2GZ&sourceid=chrome&source=chrome.rb&ie=UTF-8

4. schizophrénie et niveau scolaire - Google Scholar [Internet]. 2026 [cité 5 sept 2026]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=schizophrénie+et+niveau+scolaire&oq=schizophrénie+et+niveau+sc#d=gs_cit&t=1788613518991&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3A-LoLc9NGxWMJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D5%26hl%3Dfr

5. Luo Y, Pang L, Guo C, Zhang L, Zheng X. Association of Urbanicity with Schizophrenia and Related Mortality in China: Association de l'urbanité avec la schizophrénie et la mortalité qui y est reliée en Chine. *Can J Psychiatry*. 1 avr 2021;66(4):385-94. doi:10.1177/0706743720954059

6. Besnier N, Gavaudan G, Navez A, Adida M, Jollant F, Courtet P, et al. Approche clinique du suicide au cours de la schizophrénie (I). Identification des facteurs de risque. *L'Encéphale*. 1 avr 2009;35(2):176-81. doi:10.1016/j.encep.2008.02.009

7. Breton N, Aubreton C, Dalmay F, Bouysse AM, Blanchard M, Nubukpo P. Stigmatisation de la schizophrénie : enquête auprès de quarante patients schizophrènes stabilisés. *Inf Psychiatr*. 2010;86(9):785-93. doi:10.1684/ipe.2010.0687

8. Rahoui A, Boucif H, Maliki SB, Belaid A. Addiction dans la comorbidité schizophrénie et dépression. *Fr J Psychiatrie*. 1 déc 2019; Congrès Français de Psychiatrie 2019;S89. doi:10.1016/j.fjpsy.2019.10.294

9. Team RE. ReachLink [Internet]. 2026 [cité 8 sept 2026]. Le cannabis et la santé mentale : ce que révèlent les recherches. Disponible sur: <https://www.reachlink.com/fr/conseils/psychiatre/le-cannabis-et-la-sante-mentale-ce-que-revelent-les-recherches/>

10. Lejoyeux M, Embouazza H. Troubles psychiatriques et addictions. In: Addictologie [Internet]. Elsevier; 2009 [cité 5 sept 2026]. p. 51-61. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294703164000072>
doi:10.1016/B978-2-294-70316-4.00007-2
 11. Verdoux H, Goumilloux R, Monello F, Cougnard A. Enquête sur le devenir socio-professionnel de sujets souffrant de schizophrénie dans les deux ans suivant l'obtention du statut Adulte Handicapé.
 12. Delignère AL, Archambault G, Chalvin F, Perquier F, Lejoyeux M. Schizophrénie et addictions : Étude exploratoire chez 106 patients suivis en consultation. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 mars 2020;178(3):226-32.
doi:10.1016/j.amp.2018.07.010
 13. Passerieux C, Caroli F, Giraud-Baro E. Les personnes atteintes de schizophrénie et la rechute. *L'Encéphale.* 1 déc 2009;35(6):586-94.
doi:10.1016/j.encep.2009.10.005
 14. Sauvé G, Lepage M, Corbière M. Impacts de la combinaison de programmes de soutien à l'emploi et de remédiation cognitive sur le maintien en emploi de personnes souffrant de schizophrénie : une méta-analyse. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 juin 2019;177(6):534-43. doi:10.1016/j.amp.2018.01.015
 15. Bouhlef S, Ben Haouala S, Klibi A, Ghaouar M, Chennoufi L, Melki W, et al. Évaluation des croyances et des attitudes d'une population tunisienne de proches de patients atteints de schizophrénie. *L'Encéphale.* 1 juin 2013;39(3):165-73.
doi:10.1016/j.encep.2012.06.012
 16. Baltazar PL. Évolution à long terme de 142 patients atteints d'un premier épisode de schizophrénie.
- **Solmi, M., Radua, J., Olivola, M., Croft, J., Soardo, L., de Pablo, G. S., ... & Fusar-Poli, P. (2021).** *Age at onset for mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies.* *Molecular Psychiatry*, 26(12), 7301–7312.

- **Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008).** *Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology.* *Schizophrenia Research*, 102(1-3), 1–18.
- **Häfner, H., & an der Heiden, W. (1999).** *The course of schizophrenia in the light of modern population investigation: the results of the ABC Study.* *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249(4), 14–26.
- **De Hert, M., Correll, C. U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., ... & Leucht, S. (2011).** *Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care.* *World Psychiatry*, 10(1), 52–77.
- **Correll, C. U., Solmi, M., Veronese, N., Bortolato, B., Rosson, S., Santonastaso, P., ... & Stubbs, B. (2017).** *Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooling 3.2 million individuals.* *World Psychiatry*, 16(2), 163–180.
- **Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J. P. (2003).** Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 60(6), 565–571.
- **McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008).** A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine*, 6(1), 13.
- **Abel, K. M., Drake, R., & Goldstein, J. M. (2010).** Sex differences in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 22(5), 417–428.
- **Riecher-Rössler, A. (2018).** Sex and gender differences in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(8), 763–770.
- **Koskinen, J., Löfhjelm, U., Koukia, S., & Isohanni, M. (2009).** Substance use disorders in schizophrenia: a review. *Current Psychiatry Reviews*, 5(2), 73–84.
- **Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., & Kulkarni, J. (2012).** Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a review of the literature. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2012, 916198
- **Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008).** *Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology.* *Schizophrenia Research*, 102(1-3), 1–18.

- **Solmi, M., Radua, J., Olivola, M., Croft, J., Soardo, L., de Pablo, G. S., ... & Fusar-Poli, P. (2021).** Age at onset for mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Molecular Psychiatry*, 26(12), 7301–7312.
- **Green, M. F. (1996).** What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?. *American Journal of Psychiatry*, 153(3), 321–330.
- **Kahn, R. S., & Keefe, R. S. (2013).** Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1107–1112.
- **Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006).** Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2(4), 531–536.
- **Eaton, W. W. (1985).** Epidemiology of schizophrenia. *Epidemiologic Reviews*, 7(1), 105–126.
- **ElSohly, M. A., Radwan, M. M., Gul, W., Chandra, S., & Galal, A. (2017).** *Phytochemistry of Cannabis sativa L.* In M. A. ElSohly (Ed.), **Marijuana and the Cannabinoids** (pp. 1–36). Humana Press.
- **Pertwee, R. G. (2008).** The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology*, 153(2), 199–215.
- **Andre, C. M., Hausman, J. F., & Guerriero, G. (2016).** Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in Plant Science*, 7, 19.
- **Baron, E. P. (2018).** Medicinal properties of cannabis terpenes and terpenoids. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 1(1), 38–51.
- **Russo, E. B. (2011).** Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, 163(7), 1344–1364.
- **Pellati, F., Borgonetti, V., Brighenti, V., Biagi, M., Benvenuti, S., & Corsi, L. (2018).** Cannabis sativa L. and nonpsychoactive cannabinoids: Their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer. *BioMed Research International*, 2018, 1691428
- **Kendler, K. S., Chen, X., Dick, D. M., Maes, H. H., Gillespie, N. A., Neale, M. C., & Riley, B. P. (2012).** Definition of substance use phenotypes in a

general population sample. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159(3), 329–338.

- **Goldman, D., Oroszi, G., & Ducci, F. (2005).** The genetics of addiction: uncovering the genes. *Nature Reviews Genetics*, 6(7), 521–532.
- **Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T. P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., ... & Murray, R. M. (2019).** The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The Lancet Psychiatry*, 6(5), 427–436.
- **Khokhar, J. Y., Dwiell, L. L., Henricks, A. M., Doucette, W. T., & Green, A. I. (2018).** The comorbidity of schizophrenia and substance use disorders. *International Review of Neurobiology*, 140, 159–198.
- **Minkoff, K. (1987).** Beyond the dual diagnosis: treatment of the patient with comorbid psychiatric and substance use disorders. *Hospital and Community Psychiatry*, 38(7), 745–753.
- **Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., ... & Davis, J. M. (2013).** Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 382(9896), 951–962.
- **Correll, C. U., Rummel-Kluge, C., Corves, C., Kane, J. M., & Leucht, S. (2010).** Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a detection of differential response rates and cross-trial analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 36(6), 1182–1204.
- **Gallego, J. A., Nielsen, J., & Correll, C. U. (2012).** Strategies to reduce antipsychotic polypharmacy: a systematic review. *Annals of Clinical Psychiatry*, 24(3), 205–217.
- **Murthy, R. S., Kurihara, T., & Chakrabarti, S. (2004).** Schizophrenia in developing countries. *Current Opinion in Psychiatry*, 17(4), 259–263.
- **Palmer, B. A., Pankratz, V. S., & Bostwick, J. M. (2005).** The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Archives of General Psychiatry*, 62(3), 247–253.

- **Hor, K., & Taylor, M. (2010).** Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of Psychopharmacology*, 24(11_suppl), 81–90.
- **Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Morrison, J., & Cowen, P. J. (2005).** Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(6), 693–704.
- **Popovic, D., Benabarre, A., Crespo, J. M., Goikolea, J. M., González-Pinto, A., ... & Vieta, E. (2014).** Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 418–426.
- **Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., ... & Davis, J. M. (2013).** Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 382(9896), 951–962
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A. **The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results.** *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1998;33(8):380-386.
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, et al. **Onset and early course of schizophrenia.** *Schizophr Bull.* 1993;19(1):51-64.
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. **Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality.** *Epidemiol Rev.* 2008;30:67-76.
 - Lieberman JA, Perkins D, Belger A, et al. **The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches.** *Biol Psychiatry.* 2001;50(11):884-897.
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, et al. **Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk.** *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(3):220-229.
- **Vassos, E., Pedersen, C. B., Murray, R. M., Collier, D. A., & Lewis, C. M. (2012).** *Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia.* *Schizophrenia Bulletin*, 38(6), 1118–1123.

- **Krabbendam, L., & van Os, J. (2005).** *Schizophrenia and urbanicity: a major environmental risk factor.* Chemical Health and Safety / Trends in Cognitive Sciences, 9(1), 18–22.
- **Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2001).** *Evidence of a dose-response relationship between urban ethnicity during upbringing and schizophrenia risk.* Archives of General Psychiatry, 58(11), 1039–1046.
- **March, D., et al. (2008).** *Psychosis and urbanicity: a review of the recent literature.* Epidemiologic Reviews, 30(1), 84–100.
- **Vassos, E., Pedersen, C. B., Murray, R. M., Collier, D. A., & Lewis, C. M. (2012).** *Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia.* Schizophrenia Bulletin, 38(6), 1118–1123.
- **Krabbendam, L., & van Os, J. (2005).** *Schizophrenia and urbanicity: a major environmental risk factor.* Chemical Health and Safety / Trends in Cognitive Sciences, 9(1), 18–22.
- **Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2001).** *Evidence of a dose-response relationship between urban ethnicity during upbringing and schizophrenia risk.* Archives of General Psychiatry, 58(11), 1039–1046.
- **March, D., et al. (2008).** *Psychosis and urbanicity: a review of the recent literature.* Epidemiologic Reviews, 30(1), 84–100.
- **Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia.** *Int Rev Psychiatry.* 2010;22(5):417-428.
- **Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the Global Burden of Disease Study 2016.** *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1195-1203.
- **Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment – a review.** *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004;39(5):337-349.
- **Häfner H, an der Heiden W. Epidemiology of schizophrenia.** *Can J Psychiatry.* 1997;42(2):139-151.
- **Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects.** *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(3):271-287.
- **Fazel, S., Gulati, G., Linsell, L., Geddes, J. R., & Grann, M. (2009).** *Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis.* PLoS Medicine, 6(8), e1000120.

- **Douglas, K. S., Guy, L. S., & Hart, S. D. (2009).** *Psychosis as a risk factor for violence to others: a meta-analysis.* *Psychological Bulletin*, 135(5), 679–706.
- **Walsh, E., Buchanan, A., & Fahy, T. (2002).** *Violence and schizophrenia: examining the evidence.* *British Journal of Psychiatry*, 180(6), 490–495.
- **Hodgins, S., Alderton, J., Cree, A., Bridges, A., & Mak, T. (2007).** *Aggressive behaviour, victimisation and crime among severe mentally ill patients.* *The British Journal of Psychiatry*, 191(6), 543–550.
- **De Hert, M., Correll, C. U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., ... & Leucht, S. (2011).** *Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care.* *World Psychiatry*, 10(1), 52–77.
- **Correll, C. U., Solmi, M., Veronese, N., Bortolato, B., Rosson, S., Santonastaso, P., ... & Stubbs, B. (2017).** *Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooling 3.2 million individuals.* *World Psychiatry*, 16(2), 163–180.
- **Vancampfort, D., Stubbs, B., Mitchell, A. J., De Hert, M., Wampers, M., Ward, P. B., ... & Rosenbaum, S. (2015).** *Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis.* *World Psychiatry*, 14(3), 339–347.
- **Leucht, S., Burkard, T., Henderson, J., Maj, M., & Sartorius, N. (2007).** *Physical illness and schizophrenia: a review of the literature.* *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(5), 317–333.
- **Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003).** *Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies.* *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1187–1192.
- **Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009).** *Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study.* *The Lancet*, 373(9659), 234–239.
- **Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014).** *Biological insights from 108 schizophrenia-associated loci.* *Nature*, 511(7510), 421–427.

- **Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., Ewald, H., Mors, O., ... & Melbye, M. (1999).** *Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia.* New England Journal of Medicine, 340(8), 603–608.
- **Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008).** *Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology.* Schizophrenia Research, 102(1-3), 1–18.
- **van Os, J., Kenis, G., & Rutten, B. P. (2010).** *The environment and schizophrenia.* Nature, 468(7321), 203–212.
- **Eaton, W. W., Byrne, M., Ewald, H., Mors, O., Chen, C. Y., Agerbo, E., & Mortensen, P. B. (2006).** *Association of schizophrenia with autoimmunity: a co-aggregation study in the Danish population.* American Journal of Psychiatry, 163(3), 521–528.
- **McCarroll, S. A., & Hyman, S. E. (2007).** *Gaining genome-wide insight into schizophrenia.* Nature Genetics, 39(11), 1300–1301.

ANNEXES

Nom/ prénom : N : dossier

Date de naissance : Lieu de résidence :

Sexe : ☐ homme ☐ femme

Statu marital : ☒ célibataire ☐ marié(e) ☐ divorcé(e) ☐ veuf(ve)

Activité professionnelle :

Niveau scolaire : ☐ Aucun ☐ primaire ☒ moyen ☐ Secondaire ☐ Universitaire

Les antécédents psychiatriques : ☐ non ☐ oui Noté

Pathologie :

Tentatives de suicide ☐ non ☐ oui NBRE :

Façon :

L'âge de la 1^{ère} TS :

Les antécédents d'hospitalisation (nombre/durée) :

L'âge de la 1^{ère} H : ATCD NC

Les antécédents personnels : Judiciaires : ☐ non ☐ oui

Antécédents familiaux psychiatrique : père : ☐ oui ☐ non /pathologie :

Mère : ☐ oui ☐ non /pathologie :

Autres : qui ?

Pathologie :

Antécédents familiaux médicales : père : ☐ HTA ☐ Diabète ☐ Autres

Mère : ☐ HTA ☐ Diabète ☐ Autres

Les antécédents familiaux de toxicomanie : ☐ Oui ☐ Non

Qui

Diagnostic : ☐ Sx ☐ TB1 ☐ TB2 ☐ Accès maniaque ☐ Dépression

☐ Toxicomanie ☐ Autres.....

Caractéristique de la schizophrénie :	Caractéristique du TB1/ TB2/ Accès maniaque/ Dépression
Age de début :	Age de début :
Mode : ☐ progressive ☐ aigue	Alliance thérapeutique : ☐ Oui ☐ Non
Forme clinique : ☐ simple ☐ Catatonique	Conscience des troubles : ☐ Oui ☐ Non
Traitement :	Traitement :

Caractéristiques de l'usage de substances psychoactives :

		Tabac	Alcool	Cannabis	Cocaïne	Psychotropes	Autres
Age de début							
Quantité							
Antériorité de l'usage par rapport à la maladie	Avant						
	Au cours de la maladie						
Les effets recherchés	Euphorie						
	Anxiolytique						
	Hypnotique						
	Soigner les hallucinations						
	Autres						
Façon de la consommation	Régulière						
	Irrégulière						
Façon : inj/ Sniff							

Infections

	HIV	HVC	AgHBS	SYPHILIS
Résultat				
Titration				
Homosexualité				
Rapports non protégés				
Multipartenaire				
Transfusion				
Hijama				
Toxicomanie				

						Autres
--	--	--	--	--	--	--------