جامعة سيدي محمد بن عبد الله بفاس
ⵜⴰⵙⴷⴰⵡⵉⵜ ⵏ ⵙⵉⴷⵉ ⵎⵓⵃⵎⵎⴷ ⴱⵏ ⵄⴰⴱⴷⴰⵍⵍⴰⵀ ⵏ ⴼⴰⵙ
UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDALLAH DE FES
كلية العلوم ظهر المهراز فاس
ⵜⴰⵖⵉⵡⴰⵍⵜ ⵏ ⵜⵎⵙⵙⵓⵏⵜ ⴹⵀⴰⵕ ⵍⵎⵀⵔⴰⵣ ⴼⴰⵙ
FACULTE DES SCIENCES DHAR EL MEHRAZ FES

Formation Doctorale : Molécules Bioactives, Santé et Biotechnologies

Discipline : Biologie

Spécialité : Physiologie et Pharmacologie

Laboratoire : Physiologie-Pharmacologie et Santé Environnementale

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

BOURI SARA

CANNABIS ET SCHIZOPHRENIE

Soutenue le 31 /12/2019 devant le jury composé de :

Pr. Badiaâ lyoussi	**Faculté des Sciences Dhar El Mehraz, Fès**	**Président**
Pr. Ismail Rammouz	**Faculté de Médecines et de pharmacie, Agadir**	**Rapporteur**
Pr. Youssef khabbal	**Faculté de Médecines et de pharmacie, Agadir**	**Rapporteur**
Pr. Karima Halim	**Ecole Normale Supérieure Fès**	**Rapporteur**
Pr. Abdelkader Gourch	**Faculté des Sciences Dhar El Mehraz, Fès**	**Examinateur**
Pr. Rachid Alouane	**Hôpital psychiatrique Ibn Al Hassan, Fés**	**Examinateur**
Pr. Abdelfattah Abdellaoui	**Faculté des Sciences Dhar El Mehraz, Fès**	**Directeur de thèse**

Année universitaire : 2019-2020

Résumé

Introduction : La consommation de cannabis est particulièrement fréquente chez les patients schizophrènes au Maroc, cependant, aucune étude n'a objectivement déterminé le taux de consommation en utilisant des analyses toxicologiques urinaires, nous avons cherché à déterminer le taux de prévalence de la consommation de cannabis chez les patients atteints de schizophrénie, étudier les facteurs de risque, et évaluer l'évolution des troubles psychotiques chez les groupes des patients consommateurs et non consommateurs de cannabis . **Méthodes** : Nous avons mené une étude transversale durant une année, jusqu'à juin 2014, incluant tous les patients schizophrènes hospitalisés à l'hôpital de psychiatrie Ibn Al Hassan à Fès. Nous avons utilisé un questionnaire contenant des données sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques pour chaque patient, les prélèvements urinaires ont été réalisés à l'hôpital psychiatrique et adressé au laboratoire de toxicologie à la détection de le tétrahydrocannabinol (THC). L'évaluation de la sévérité des troubles psychiatriques et de la consommation du cannabis a été réalisée en utilisant des échelles psychométriques (PANSS, MINI, MARS, EGF, CGI, BARRAT, CDSS). **Résultats** : Nous avons recueilli les prélèvements de 403 patients, la majorité des patients résidaient à Fès, le sex-ratio m/f a été 9,1 et l'âge moyen 33,35 ans ± 9,16 ans, la prévalence de l'usage du cannabis a été 49,1 %, parmi les cas positifs 58 % ont notifié la consommation actuelle, les facteurs associes à l'usage de cannabis ont été l'âge le sexe, les antécédents d'incarcération et les antécédents d'arrêt du traitement. L'évaluation des échelles psychométriques a montré que l'impulsivité et les désordres psychiatriques liés à la personnalité antisociale ont été plus important chez les usagers du cannabis. **Conclusion :** Le taux de consommation de cannabis a été élevé chez les patients schizophrènes, et la sous-notification est importante. Les résultats soulignent l'importance d'élaborer des interventions thérapeutiques efficaces pour les troubles liés à la consommation de cannabis chez les patients schizophrènes.

Mots clés: Cannabis; Schizophrénie; Analyses Toxicologiques; Prévalence, Comorbidité

Abstract

Background: Cannabis use is common among patients with schizophrenia in Morocco; however, no studies have objectively determined the rate of recent cannabis use using toxicological analysis. The aims of the study are to determine the rate prevalence of recent cannabis use among schizophrenic inpatients, investigate risk factors, and evaluate the psychological disorders among patient's users and non-users of cannabis. **Method**: We conducted a cross-sectional study including all schizophrenic patients hospitalized at the Ibn Al Hassan psychiatric hospital during the year prior to June 2014. We collected sociodemographic, clinical, therapeutic, and toxicological data for each patient; moreover, cannabis use was confirmed through a urine toxicological analysis for tetrahydrocannabinol (THC). the severity of psychiatric disorders was assessed using psychometric scales (MINI, PANSS, MARS, CGI, EGF, CDSS and BARRAT). **Results:** Of 403 patients enrolled, the majority of patients lived in Fez, the sex ratio m / f was 9.1, and mean age 33,35 ans ± 9,16. The prevalence of cannabis use among schizophrenic inpatients was 49%.Patients with cannabis use are younger (31.7 vs 34.9 *years, p<0.001*), more often male (52 vs 20% female, *p<0.001*). Factors associated to cannabis use among schizophrenics were the age, the gender, the history of imprisonment and poor medication adherence. **Conclusion:** The study shows that the prevalence of cannabis use among patients with schizophrenia is high, and was associated with negative overall outcomes. Findings underscore the importance of developing effective treatment interventions for cannabis use disorders in patients with schizophrenia.

Keyword: Schizophrenia; Toxicological analysis; Prevalence, Comorbidity

ملخص

مدخل: استخدام القنب الهندي شائع بين مرضى انفصام الشخصية، في المغرب لا توجد دراسات موضوعية تحد معدل استخدام القنب الهندي عند هذه الفئة، هدفنا من خلال هذه الدراسة هو تحديد نسبة تعاطي للقنب الهندي لدى المرضى وذلك باستخدام الفحوصات المخبرية، تحديد العوامل المساعدة و أيضا مقارنة شدة الاضطرابات النفسية عند المجموعتين السلبية والإيجابية.

المنهج: أجرينا دراسة مستعرضة تخص جميع المرضى المصابين بالفصام الذين تم تسجيلهم بمستشفى ابن الحسن للأمراض النفسية بفاس لمدة سنة وذلك حتى يونيو2014 ولقد قمنا بجمع البيانات الاجتماعية والديموغرافية والسريرية وتلك المتعلقة بتعاطي المواد المخدرة لكل مريض، تم قمنا بتحديد نسبة مستعملي القنب الهندي من خلال فحص البول لتتراهيدروكانابينول (THC) . وأجرينا تقييم مدى قوة الاضطرابات النفسية باستخدام المؤشرات التالية (EGF ,CDSS , BIS-11, MINI, PANSS, MARS , CGI)

النتائج :تم الحصول على 403 عينة من المرضى المسجلين، اغلبهم يعيشون في فاس التناسبيةحسب الجنس نسبة ذ / أ1 .9 ، ومتوسط العمر 33 :سنة ± [9] سنوات. نسبة التحاليل الإيجابية لل THC كانت في حدود 49٪ من المرضى. وكانت العوامل المرتبطة باستخدام القنب الهندي: صغر السن، الذكورة، السوابق العدلية.

وقد أظهرت المقاييس النفسية أن مستهلكي القنب الهندي أكثر اندفاعا وأكثر معاناة من اضطراب الشخصية المعادي للمجتمع.

خلاصة: معدلات استخدام القنب الهندي الأفراد المصابين بالفصام كانت مهمة، يجب تفادي الاعتماد الحصري على التقييم الذاتي، يجب تخصيص حملات التوعية من أخطار القنب الهندي تستهدف أساسا الشباب الذكور، ذوي السوابق العدلية، والمرضى الذين يعانون من اضطراب الشخصية المعادي للمجتمع.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire et à la réussite de ce travail. Et plus particulièrement, je tiens à remercier :

Madame le Professeur Badiaâ LYOUSSI,

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir assurer la présidence de cette thèse. Je tenais à vous remercier sincèrement pour m'avoir permis de mener à bien ce travail dans votre laboratoire de recherche LPPSE. Je suis très reconnaissante du soutien que vous m'avez offert et de la confiance que vous m'avez accordée. J'espère que vous trouverez dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de ma plus grande estime.

Monsieur le Professeur Abdelfattah ABDELLAOUI,

Je vous remercie très sincèrement de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail et pour m'avoir permis d'avancer sereinement dans mes travaux, vers la bonne direction, grâce a votre précieux conseils, votre réactivité, votre aide et votre gentillesse tout au long de ces années. J'espère que vous trouverez dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Ismail RAMMOUZ,

Je souhaite vous exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein du service de Psychiatrie Ibn Al Hassan, pour l'opportunité que vous m'avez donné de travailler sur ce projet de recherche au cours de ma thèse, et pour la confiance renouvelée que vous m'avez témoignée. Merci de m'avoir fait découvrir tout un univers que je connaissais peu. Je suis très honorée que vous ayez accepté de siéger à mon jury de thèse.

Monsieur le Professeur Youssef KHABBAL,

Je tenais à remercier le Professeur Khabbal d'avoir accepté de venir de si loin pour me faire l'honneur d'être rapporteur de ce travail, j'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes. Soyez assuré de mon profond respect.

Madame le Professeur Karima HALIM,

Je souhaite vous exprimer toute ma gratitude et mes remerciements respectueux pour avoir accepté d'évaluer ma thèse en tant que rapporteur. Soyez assuré de mon respect le plus sincère et de toute ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Abdelkader GHOURCH,

Je suis très honorée que vous ayez accepté d'assister à la soutenance de ma thèse. Dès le début, vous avez montré beaucoup d'enthousiasme à l'égard de ce travail, je vous en remercie très sincèrement.

Monsieur le Professeur Mohammed Amine BERRAHO,

Je souhaite vous exprimer toute ma reconnaissance pour votre aide et votre patience dans la réalisation des analyses statistiques. Soyez assuré de mon profond respect.

Un grand merci,

A Dr Hanane Zemmama et Dr Khadija El Ayoubi pour leur collaboration, leurs conseils et leur amitié.

A toute l'équipe de l'hôpital psychiatrique Ibn al Hassan. Merci de votre collaboration et du temps que vous avez accordé à cette étude. Je remercie également tous les patients et leurs parents d'avoir accepté de participer dans ce projet de recherche.

A tout le personnel du service de toxicologie de CHU Hassan II de Fès.

A tous les doctorants que j'ai pu rencontrer durant ces années, je leur souhaite bonne continuation.

A ma famille,

A ma Maman et mon Papa, Parce que vous êtes tout simplement des parents formidables. Merci pour votre soutien et votre amour sans faille au cours de ces 6 années d'étude, pour les débuts difficiles qu'on a affronté ensemble, pour votre aide et vos conseils précieux au quotidien, pour avoir su m'épauler jusqu'au bout. Que cette thèse soit le témoignage de mon amour le plus profond et concrétise tous les sacrifices que vous avez faits pour moi.

A mes frères, Ahmed et Yassine, qui ont toujours été là pour moi et m'ont guidé depuis tout petite. Merci pour votre soutien, vos encouragements durant ces si longues années d'étude, je peux compter sur vous, et ça compte énormément pour moi.

A mon mari Lhoussaine, merci pour votre soutien et compréhension.

A mon cher oncle Jaouad, tu as toujours été là pour moi.

A ma belle-sœur Zakia.

A ma belle-famille.

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux I

Liste des figures II

Liste des abréviations IV

I. LA SCHIZOPHRENIE 3

1. Nosologie de la schizophrénie 4

2. Epidémiologie 5

3. Phénotype de la schizophrénie 6

3.1. Symptômes positifs et négatifs 6

3.2. Déficits cognitifs 7

4. Evolution de la schizophrénie 9

5. Préoccupation de santé publique 11

6. La physiopathologie de la schizophrénie 12

6.1. Dopamine 12

6.2. Glutamate 13

6.3. GABA (L'acide γ-aminobutyrique) 14

6.4. Le Système Endocannabinoïde 14

7. Traitement 16

II. CANNABIS 18

1. Histoire du cannabis 19
2. Le cannabis : Qu'est-ce que c'est ? 19
3. Épidémiologie de la consommation de cannabis 20

4. Pharmacocinétique du cannabis 20
5. Le système endocannabinoïde 23
6. Le cannabis et le système endocannabinoïde 25
7. Le cannabis et le système de récompense 26
8. Effets du cannabis 28
8.1. Effets aigus du cannabis 28
8.2. Effets à long terme du cannabis 29
9. Trouble lié à l'usage de cannabis 30
9.1. La dépendance au cannabis 30
9.2. Abus de cannabis 30
9.3. Risque de dépendance (Le Potentiel Addictif du Cannabis) 33
9.4. Sevrage du cannabis 34
10. Cannabis et cognition 35
10.1. Usage aigue de cannabinoïdes 35
10.2. Usage Chronique de cannabinoïdes 36
11. Consommation concomitante de cannabis et d'autres substances 40
12. Cannabis et Tabac 40
13. Traitement pour l'usage de cannabis 41
14. Dépistage biologique 43
III. LIEN ENTRE USAGE DE CANNABIS ET SCHIZOPHRENIE 44
1. Cannabis et psychose 45
2. La prévalence de l'usage de cannabis dans la schizophrénie 47
3. Mécanismes par lesquels le cannabis peut déclencher des symptômes psychotiques, négatifs et cognitifs 48

4. Le cannabis exacerbe-t-il les symptômes de la schizophrénie ? 50
5. Hypothèse d'automédication 50
6. Évolution clinique, symptômes positifs et négatifs 51
7. Symptômes cognitifs.....54
8. Définition d'un consommateur de cannabis.....57
9. Nicotine.....58
10. Abstinence.....59
11. Le sexe 60
12. Comorbidité de l'usage de substance 60

OBJECTIFS 62

METHODS 63

RESULTATS 70

TRAVAUX PERSONNELS (Articles) 104

DISCUSSION.....139

CONCLUSION.....143

REFERENCES 145

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Dépistage Biologique du THC.....43

Tableau 2 : Comparaison entre l'usage de cannabis et les caractéristiques sociodémographiques 95

Tableau 3 : Comparaison entre l'usage de cannabis et les caractéristiques cliniques et thérapeutique. 99

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : le système dopaminergique dans le cerveau 15

Figure 2 : Mécanisme d'action des cannabinoïdes sur les récepteurs CB1 26

Figure 3 : Le système de récompense de notre cerveau 28

Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe 71

Figure 5 : Répartition des patients le statut professionnel 72

Figure 6 : Répartition des patients le statut professionnel 73

Figure 7 : Répartition des patients selon la vie sociale 74

Figure 8 : Répartition des patients selon le statut matrimonial 75

Figure 9 : Répartition des patients selon le niveau d'instruction 76

Figure 10 : Répartition des patients selon l'origine géographique 77

Figure 11 : Répartition des patients selon le lieu de provenance 78

Figure 12 : Répartition des patients selon l'antécédent d'incarcération 79

Figure 13 : Répartition des patients selon le type la forme clinique de la schizophrénie 80

Figure 14 : Répartition des patients selon l'antécédent d'incarcération 81

Figure 15 : Répartition des patients selon l'antécédent d'arrêt du traitement 82

Figure 16 : Répartition des patients selon les substances psychoactives consommées 83

Figure 17 : Répartition des patients selon l'usage de cannabis 84

Figure 18 : Corrélation entre la consommation de cannabis et le sexe 85

Figure 19 : Corrélation entre la consommation de cannabis et le niveau d'instruction 87

Figure 20 : Corrélation entre la consommation de cannabis et le milieu de provenance 88

Figure 21 : Corrélation entre la consommation de cannabis et le statut marital 89

Figure 22 : Corrélation entre la consommation de cannabis et le statut professionnel 90

Figure 23 : Corrélation entre la consommation de cannabis et le niveau économique 91

Figure 24 : Corrélation entre la consommation de cannabis et le statut juridique 92

Figure 25 : Corrélation entre l'usage de cannabis et l'antécédent d'incarcération 93

Figure 26 : Corrélation entre l'usage de cannabis et la situation familiale 94

Figure 27 : Corrélation entre l'usage de cannabis et type de trouble 96

Figure 28 : Rapport entre l'usage de cannabis et type de traitement 97

Figure 29 : Rapport entre l'usage de cannabis antécédent d'arrêt du traitement 98

Figure 30 : Rapport entre l'usage de cannabis et la dépendance (MINI) 100

Figure 31 : Rapport entre l'usage de cannabis et la psychopathologie (MINI) 101

Figure 32 : Rapport entre l'usage de cannabis et la dépression (CDSS)..... 102

Figure 33 : Rapport entre l'usage de cannabis et l'observance thérapeutique (MARS) 103

LISTE DES ABREVIATIONS

11-hydroxy-Δ9-tetrahydrocannabinol **(11-OH-THC)**

Amino-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid **(AMPA)**

Analysis of Variance **(ANOVA)**

Blood Oxygen Level Dependent **(BOLD)**

Cannabidiol **(CBD)**

Cannabinoid **(CB)**

Cannabis Dependence **(CD)**

Cannabis use disorder **(CUD)**

Delta-9-tetrahydrocannabinol **(THC)**

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders **(DSM)**

Dopamine **(DA)**

Echelle d'évaluation globale du fonctionnement **(EGF)**

Echelle d'impressions cliniques globales **(CGI)**

Echelle d'Impulsivité de Barratt **(BIS-10)**

Echelle de dépression Calgary (**CDSS)**

Fatty acid amide hydrolase **(FAAH)**

Gamma-aminobutyric acid **(GABA)**

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems **(ICD)**

Intelligence Quotient **(IQ)**

Medication Adherence rating Scale **(MARS)**

Mini-International Neurosychiatric Interview **(M.I.N.I.)**

N-methyl-D-aspartate **(NMDA)**

Nucleus Accumbens **(NAcc)**

Positive and Negative Syndrome Scale **(PANSS)**

Positron Emission Tomography **(PET)**

Prefrontal cortex **(PFC)**

Statistical Package for the Social Sciences **(SPSS)**

Trouble liés à l'utilisation de substances psychoactives **(TUS)**

Ventral tegmental area **(VTA)**

INTRODUCTION

La schizophrénie est une pathologie sévère, en raison des troubles du comportement qu'elle entraîne (10% des décès par suicide, 40 à 50% des patients consomment du haschisch) et de l'incapacité fonctionnelle qu'elle provoque. Seulement 20 à 30 % des patients ont un emploi. Elle peut commencer par un tableau de bouffée délirante aigue qui se caractérise par l'apparition du délire au bout de quelques jours. Généralement, l'évolution de la maladie est considérée comme devant avoir plus de six mois pour qu'un diagnostic de schizophrénie soit posé (Franck N. 2012).

La problématique de la comorbidité entre la schizophrénie et l'usage de cannabis a fait l'objet d'un intérêt accru au cours des dernières décennies. Cet intérêt tient aux divers problèmes posés par cette comorbidité, tels que les problèmes de diagnostiques. Au nombre des conséquences négatives on peut mentionner la mauvaise observance thérapeutique, augmentation du taux de rechute et nombre d'hospitalisations.

L'ampleur du phénomène a été mise en évidence dans les années 1990 par l'étude épidémiologique du centre américain "Epidemiologic Catchment Area", qui a démontré que la prévalence à vie d'un patient schizophrène ayant un trouble lié à la consommation de substances psychoactives est d'environ 50% (Regier DA et al. 1990). A part le tabac, les patients schizophrènes consomment, par ordre décroissant, l'alcool, le cannabis et les autres substances psychoactives (Dixon L. 1999). La revue de la littérature montre que la prévalence d'un trouble lié à la consommation de cannabis dans les services psychiatriques est exceptionnellement élevée chez les patients schizophrènes : elle se situait entre 13 et 42% dans la vie et entre 5 et 22% dans les 6 mois précédant l'étude (Duaux et Dervaux ; 2000). Cette prévalence élevée de l'usage de cannabis parmi les schizophrènes ne pouvait que soulever des questions de causalité.

Sur le plan national, La santé mentale et la toxicomanie constituent un véritable problème de santé publique. Plus de 200.000 personnes âgées de 15 ans et plus souffrent de la schizophrénie, et 2,8 % souffre d'une dépendance aux substances soit 2% de la population générale. Or les études sur les associations entre l'usage de substance et les troubles mentaux sont très rares, d'après une enquête réalisée en 2005 chez 93 malades hospitalisés à l'hôpital Arrazi de Salé, et qui a révélé que le cannabis est la première drogue consommée chez 41.3% des malades mentaux (Jallal T et al. 2011).

Les processus physiopathologiques de la comorbidité schizophrénie et l'usage de cannabis sont mal connues. Les recherches actuelles s'orientent vers l'étude des mécanismes et structures cérébrales qui sont communs à ces deux affections, notamment ceux impliquant le système endocannabinoïde.

Le but de cette étude est de :

1. Déterminer la prévalence de l'usage de cannabis et de cette comorbidité
2. Déterminer les substances les plus consommés en plus de cannabis
3. Comprendre cette comorbidité et déterminer ses facteurs de risque
4. Evaluer les conséquences de cette comorbidité sur le cours évolutifs de la schizophrénie

Bien qu'il existe maintenant un large consensus sur la prévalence élevée de la comorbidité entre le cannabis et la schizophrénie, les chercheurs ne parviennent toujours pas à élucider les facteurs qui sont déterminants de ce lien. Dans le cadre d'une revue de la littérature et d'une étude transversale, ce travail visera à répondre à la question de la comorbidité entre la schizophrénie et l'usage de cannabis.

Notre thèse se présente en trois parties :

La première partie de ce travail (chapitre I) concerne un rappel sur la schizophrénie et le cannabis, en abordant les définitions, les aspects épidémiologiques et les approches cliniques et thérapeutiques. La deuxième partie comporte une synthèse de littérature. Nous analysons le lien entre l'usage de cannabis et la schizophrénie, les facteurs de risque, les conséquences psychiatriques, thérapeutiques et sociales.

Dans la troisième partie (chapitre II), nous présenterons les résultats de notre étude sur les patients schizophrènes hospitalisés à l'hôpital psychiatrique Ibn Al Hassan de Fès, ainsi que les résultats de l'étude et leur analyse, ainsi que les résultats descriptifs et analytiques de notre étude et leur discussion.



I. La Schizophrenie

1. Nosologie de la schizophrénie

La schizophrénie se caractérise par des symptômes positifs, des symptômes négatifs et une déficience cognitive. A l'origine, le nom de cette maladie était "dementia praecox", qui a été inventé par Emil Kraepelin (psychiatre allemand), et dont la description de la maladie demeure une force directrice pour les chercheurs modernes.

Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) publié par l'Association Psychanalytique Américaine (APA), offre une approche standardisée pour la classification des troubles mentaux (APA, 2000). Le DSM adopte une approche multidimensionnelle pour le diagnostic. Ainsi, il n'existe pas de symptôme unique définitif pour le diagnostic ; le diagnostic englobe plutôt un ensemble des signes et symptômes, en combinaison avec un fonctionnement professionnel ou social altéré. Puisqu' il n'existe pas de marqueurs biologiques fiables de la schizophrénie, le diagnostic dépend essentiellement de l'approbation des symptômes par le patient.

Dans le DSM IV-TR, les critères de diagnostic de la schizophrénie sont fondés sur le respect de deux (ou plus) des critères suivants, qui sont présents pendant une période de temps importante de 1 mois (ou moins si le traitement est réussi) : (1) délire, (2) hallucinations, (3) discours désorganisé, (4) comportement très désorganisé ou catatonique, (5) symptômes négatifs (c.-à-d. aplatissement affectif, alogie ou avolition). Les symptômes doivent provoquer des dysfonctionnements sociaux ou professionnels pendant une longue période, alors que les perturbations doivent être continues et persister pendant au moins 6 mois. Il est possible que ces symptômes ne déclenchent pas d'autres troubles ou ne surviennent pas en raison d’une affection médicale générale.

La manifestation clinique de la schizophrénie présente un degré élevé d'hétérogénéité (Andreasen et al., 1995 ; Davidson). Il existe une importante variation entre les patients en termes d’ensemble de symptômes, de degré de réponse au traitement et de pronostic global. Ce manque d'homogénéité phénotypique se traduit par la présence éventuelle de sous-types de schizophrénie (paranoïaque, catatonique, désorganisée et résiduelle), qui constituait une tentative prometteuse pour faire face aux variations étiologiques au sein du trouble. Cependant, les preuves scientifiques ne soutiennent pas vraiment la validité, la fiabilité ou la stabilité de ces concepts (Korver-Nieberg et al., 2011). Cela a été confirmé par une diminution

des mentionnés de sous-types dans la revue de la littérature sur la schizophrénie au cours des deux dernières décennies (Braff et al., 2013).

Le nouveau DSM-V, publié en 2013, apporte plusieurs changements importants en ce qui concerne la catégorie de la schizophrénie (APA ; 2013), ce qui aboutit à un processus de révision de 14 ans. Premièrement, les sous-types de la schizophrénie ont été éliminés du système de classification. Deuxièmement, contrairement au DSM-IV, le DSM-5 exige que le patient présente au moins deux symptômes caractéristiques. Dans le DSM-IV, il y avait un seuil lorsque les délires sont considérés comme bizarres ou lorsque les hallucinations comprennent un commentaire courant sur les pensées ou le comportement de l'individu, et/ou s'il y avait deux voix ou plus en conversation. Encore une fois, cette exception a été éliminée en raison du manque de spécificité et de fiabilité (Flaum, Arndt, & Andreasen, 1991). La notion du terme "bizarre" est assez vague et son élimination réduit les biais culturels. De plus, dans la version actuelle du DSM-V, le patient doit répondre aux critères d'au moins un des symptômes positifs suivants : délire, hallucinations ou désorganisation de la parole.

Bien que le DSM-5 présente des avantages évidents par rapport aux versions antérieures, le modèle de diagnostic dans son ensemble ne correspond pas aux résultats de la recherche clinique en neurosciences et en génétique car il ne tient pas compte des mécanismes fondamentaux sous-jacents du dysfonctionnement. Ceci a incité l'Institut National de la Santé Mentale (NIMH) à initier une nouvelle nosologie, celle des Critères du Domaine de Recherche. Dans ce cadre, il est proposé de s'éloigner de l'exclusivité des dimensions catégorielles fondées sur la phénoménologie descriptive pour s'en tenir à des comportements observables et observables et des principes neurobiologiques (Cuthbert, 2014). On espère que cette perspective nouvelle mènera à des conceptions plus scientifiques du diagnostic et de l'étiologie, sans être restreintes ou limitées par des ensembles prédéfinis de symptômes.

2. Epidémiologie

On estime que la prévalence de la schizophrénie dans la population générale est comprise entre 0,2 % et 2 %, en fonction des critères de mesure. Cependant, une prévalence de 1 % est considérée généralement comme la valeur la plus probable (Häfner & An der Heiden, 1997).

L’analyse descriptive des données du système d’information de la santé mentale entre 2008 et 2012 de l’hôpital psychiatrique de Fès a montré une augmentation générale du nombre de cas consultants pour troubles mentaux, le nombre total des cas de schizophrénie hospitalisés

durant l'année 2012 avait atteint 410 cas, la charge de morbidité de la schizophrénie représente 36,3% de la totalité des troubles mentaux,la forme paranoïde de la schizophrénie est la plus fréquente et représente 51%, suivie par les troubles schizo-affectifs 18%, aucun cas de schizophrénie catatonique n'a été observé.

Alors que certains rapports indiquent que la schizophrénie touche aussi bien les hommes que les femmes (Wyatt et al., 1988), certaines données indiquent que ce n'est pas le cas (McGrath et al., 2008 ; Perala et al., 2007). Une méta-analyse a montré qu'environ 60 % des personnes qui développent la schizophrénie sont des hommes (Aleman, Kahn, & Selten, 2003). En appui, une étude antérieure de Castle et al (1998) a montré que même si l'incidence était relativement égale entre les deux sexes pour la schizophrénie légère, à mesure que les critères de diagnostiques se rétrécissaient, une proportion plus élevée d'hommes que de femmes a émergé (Castle, Sham, & Murray, 1998). La survenue plus précoce de la maladie chez les hommes que chez les femmes appuie cette notion (McGrath et al., 2008 ; Saha et al., 2005).

Le pic d'incidence de la schizophrénie chez les hommes se situe entre 15 et 24 ans (Munk-Jorgensen, 1987). Chez les femmes, on remarque une apparition plus tardive, entre 29 et 32 ans (Kirkbride et al., 2006), suivie d'un deuxième pic à l'âge de la ménopause (Grigoriadis & Seeman, 2002). On peut attribuer l'âge précoce d'apparition de la maladie chez les hommes à la vulnérabilité accrue de leur cerveau aux troubles neurodéveloppementaux, à la fréquence disproportionnellement élevée des blessures congénitales, aux facteurs hormonaux ainsi que les expositions intenses et chroniques aux substances illicites (Castle & Murray, 1991 ; Seeman & Lang, 1990 ; Van Mastrigt, Addington, & Addington, 2004).

3. Phénotype de la schizophrénie

3.1. Symptômes positifs et négatifs

Les symptômes positifs de la schizophrénie se manifestent par des hallucinations, des délires, une pensée désorganisée et des troubles de la pensée. Ils sont complexes et souvent d'une nature bizarre. En revanche, les symptômes négatifs représentent une absence de comportements ou une symptomatologie déficitaire. Ils se réfèrent à une réduction de la réactivité émotionnelle, d'intérêt, de motivation, de socialisation, de parole et du mouvement. Certains symptômes négatifs constituent une composante intrinsèque de la psychopathologie de la schizophrénie, mais ils peuvent aussi être causés par des facteurs secondaires. Il se peut

que ces symptômes se manifestent à la suite des effets secondaires des médicaments ou par d'autres symptômes (c.-à-d. dépression).

Avec le temps, les symptômes positifs et négatifs peuvent évoluer de manière indépendante (Eaton et al., 1995). De plus, les symptômes positifs dominent souvent pendant la phase aiguë de la psychose avant de passer par des phases de rechute et de rémission (Harrow et al., 1995). En revanche, les symptômes négatifs ont tendance à être plus persistants et ils sont présents dans la phase prodromique durant la psychose et après la rémission des symptômes positifs (Lencz et al., 2004 ; Thorup et al., 2005). Par ailleurs, on estime que les symptômes négatifs présentent un meilleur indicateur de pronostic, de résultats sociaux et de qualité de vie (Kirkpatrick et al., 2006). Les antipsychotiques ont prouvé une efficacité relative dans le traitement des symptômes positifs, cependant les antipsychotiques classiques et atypiques ont démontré des effets limités pour réduire les symptômes négatifs (Arndt et al., 1995 ; Leucht et al., 2009 ; Leucht et al., 1999).

3.2. Déficits cognitifs

Le déficit cognitif est une caractéristique essentielle de la schizophrénie et il est présent chez environ 80 % des patients (Keefe, Eesley, & Poe, 2005). Même si la gravité de ce trouble peut varier considérablement d'un patient à l'autre, le degré de déficience cognitive peut être important. En moyenne, les patients présentent un ou deux écarts-types inférieurs par rapport aux normes de la population saine (Heinrichs & Zakzanis, 1998 ; Wilk et al., 2004). Ces déficiences sont d'ordre général et global plutôt que spécifique, et elles affectent donc plusieurs domaines de la cognition (Heinrichs & Zakzanis, 1998). Le déficit cognitif chez les patients schizophrènes est plus marqué dans les parties de la mémoire verbale et de travail, la mémoire spatiale, l'attention, les fonctions exécutives et la vitesse psychomotrice (Heinrichs & Zakzanis, 1998).

Le déficit cognitif chez les patients schizophrènes est généralement plus grave et omniprésent en comparaison avec les patients atteints d'autres troubles psychiatriques et psychotiques (Reichenberg, 2010). En particulier, il n'existe aucun profil neuropsychologique pathognomonique dans la schizophrénie, ce qui reflète probablement l'hétérogénéité étiologique du trouble.

Le déficit cognitif est relativement stable, durable et fréquent durant toute la vie du patient (Heaton et al., 2001). Alors que les symptômes positifs classiques de la schizophrénie sont de

nature cyclique, avec des périodes de rechute et de rémission, la persistance des déficits cognitifs se poursuit pendant les périodes qui suivent l'évolution de la maladie. Ces déficiences sont antérieures à l'apparition de la maladie (Bilder et al., 2000 ; Cornblatt et al., 1992 ; Reichenberg et al., 2010), et ne sont pas secondaires à d'autres symptômes ni attribuables aux médicaments antipsychotiques (Torrey, 2002). Un dysfonctionnement cognitif est également signalé chez les personnes à haut risque, et les parents au premier degré non affectés des patients atteints de schizophrénie présentent des profils de déficit similaires sous une forme atténuée (Sitskoorn et al., 2004). Cela signifie qu'une contribution génétique importante pourrait être à l'origine de ces déficits (Cosway et al., 2000 ; Egan et al., 2001). Cela confirme en outre le rôle du dysfonctionnement cognitif en tant qu'endophénotypes supposés dans la schizophrénie (Gonzalez-Blanch et al., 2007).

Les manifestations du dysfonctionnement cognitif global peuvent être le reflet d'une synchronisation neuronale anormale sous-jacente dans une seule région du cerveau, au sein d'un réseau spécifique ou au niveau des réseaux interconnectés (Callicott et al., 2003 ; Fornito et al., 2012 ; Friston & Frith, 1995). Des études neurophysiologiques récentes indiquent que la synchronisation anormale de l'activité gamma (30-80 Hz) peut être un bio-marqueur, reflétant les caractéristiques pathophysiologiques fondamentales de la schizophrénie liées à la cognition. L'activité oscillatoire dans la bande gamma est considérée comme un mécanisme fondamental qui intègre les réseaux neuronaux à l'intérieur des structures cérébrales et entre elles ; en particulier, on pense qu'elle est essentielle pour la capacité de la mémoire de travail (Fries, 2009). Il est intéressant de noter que la perturbation de l'activité oscillatoire gamma a été bien documentée chez les patients atteints de schizophrénie (Barr et al., 2010 ; Basar-Eroglu et al., 2007).

La raison la plus importante de se concentrer sur les déficits cognitifs, repose sur le fait qu'ils ont un impact important sur le résultat fonctionnel de la schizophrénie. En d'autres termes, les constructions cognitives essentielles sont fortement associées au fonctionnement quotidien dans le monde réel (Green, 1996). Ces déficiences fonctionnelles impliquent des activités sociales, professionnelles et indépendantes, ainsi qu'un échec dans les programmes de réadaptation. En particulier, la relation entre la cognition et le résultat fonctionnel est généralement plus forte que celle observée entre les symptômes psychotiques et le résultat fonctionnel (Green et al., 2000). Par conséquent, la remédiation cognitive des troubles liées à la schizophrénie peut fournir les éléments de base essentiels à la réadaptation des patients souffrant de ce trouble.

Les médicaments actuellement approuvés pour traiter la schizophrénie ont généralement un impact minime ou nul sur les caractéristiques cognitives du trouble (Keefe et al., 2008), ce qui complique le traitement de ces troubles. Par conséquent, une amélioration ou au moins une prévention de l'aggravation des troubles cognitifs constitue une cible prometteuse d'intervention (Davidson & Keefe, 1995).

4. Evolution de la schizophrénie

Il existe des preuves convaincantes que les signes de schizophrénie sont présents bien avant que la maladie ne soit officiellement diagnostiquée. La plupart de ces signes sont discrets et ne sont pas assez graves pour avoir un impact clinique significatif. La survenue des symptômes cliniques de la schizophrénie peut se produire de manière insidieuse ou progressive, mais chez la majorité des personnes on observe des signes progressifs de troubles comportementaux et des symptômes psychotiques subcliniques précèdent le premier épisode psychotique de schizophrénie. Cette période est appelée la phase prodromique (Lieberman et al., 2001). La durée moyenne de cette période est de 5 ans, les signes et symptômes précoces se présentant souvent sous forme de symptômes dépressifs et négatifs ainsi que de dysfonctionnement cognitif (Heiden & Hafner, 2000). La durée moyenne de cette période est de 5 ans, et les premiers signes et symptômes se présentent souvent sous forme de symptômes dépressifs, négatifs et dysfonctionnement cognitif. Cette phase prodromique est cliniquement importante puisqu'elle offre une cible pour le diagnostic précoce, la prise en charge des symptômes et l'intervention (Yung & McGorry, 1996).

Souvent, c'est l'apparition ou l'aggravation des symptômes psychotiques qui déclenche la première consultation avec les spécialistes de la santé mentale. Par conséquent, le premier épisode de la schizophrénie est habituellement caractérisé par la présence de symptômes positifs, comme les hallucinations et les délires. Cependant, certaines études examinant l'évolution précoce de la maladie ont montré qu'environ 70 % des patients schizophrènes développent des symptômes négatifs avant même l'apparition des symptômes positifs (Hafner et al., 1992).

Le développement progressif de la psychose, combiné à la méconnaissance et à la mauvaise compréhension des symptômes, ouvre une fenêtre critique entre l'apparition des symptômes et celle d'un traitement adéquat. Cette période est connue sous le nom de la *Durée* de *Psychose Non Traitée* (DPNT). Bien que la DPNT doive être minimal, sa durée peut souvent être assez longue avec une moyenne de 1 à 3 ans (Barnes et al., 2000 ; Ho et al., 2000 ; Loebel et al.,

1992). Cette lacune est regrettable puisque l'efficacité du traitement est optimale lorsqu'il est administré précocement dans le processus pathologique. De ce fait, il est possible que la durée prolongée du DPNT soit associé à un mauvais pronostic (Ucok et al., 2004). Par conséquent, le traitement initial vise principalement à accélérer la rémission de l'épisode psychotique aigu. Par conséquent, le traitement initial vise principalement à accélérer la rémission de l'épisode psychotique aigu.

Les taux de rémission symptomatique (améliorations significatives sur le plan symptomatique) chez les patients schizophrènes qui présentent un premier épisode psychotique au cours de la première année de traitement sont de l'ordre de 70 à 80 % (Addington, Leriger, & Addington, 2003 ; Menezes et al., 2009). Il est démontré que les personnes qui obtiennent une rémission après leur premier épisode sont en moyenne capables de maintenir des taux de rémission sur le long terme. Cependant, une rechute se manifestera dans la majorité des cas (70 à 82 %) au cours des 5 à 7 prochaines années, avec des pourcentages comparables chez les patients ayant fait une deuxième et une troisième rechute (Robinson et al., 1999 ; Wiersma et al., 1998). Les patients qui présentent une mauvaise observance thérapeutique au début de l'évolution du trouble, sont particulièrement exposés à un risque élevé de rechute (Gitlin et al., 2001). De ce fait, leur évolution de la schizophrénie se caractérise par une alternance irrégulière d'épisodes d'exacerbation des symptômes psychotiques et de rémission des symptômes. Malheureusement, les patients qui ont des épisodes psychotiques ultérieurs peuvent ne pas répondre au traitement de la même façon que dans les épisodes précédents et peuvent alors ne pas parvenir à la rémission des symptômes (Robinson et al., 1999). Notamment, les taux de récupération fonctionnelle sont beaucoup plus faibles que les taux de rémission (Robinson et al., 2004). Une étude menée par Bertelsen et al. (2009) a montré que moins de 20 % des patients présentant un premier épisode de schizophrénie ont été considérés rétablis après deux ans ; des taux semblables ont également été signalés après cinq ans (Bertelsen et al., 2009).

Le point de vue traditionnel de la société sur la schizophrénie affirme que cette maladie est associée, à long terme, à un mauvais rétablissement et à une hospitalisation prolongée. Cependant, de nombreuses recherches longitudinales ont reformulé cette perspective pour la rendre moins négative dans la mesure où un certain degré de rétablissement symptomatique et fonctionnel est de plus en plus attendu (Jobe & Harrow, 2005). De telles études suggèrent que dans les 10 à 15 ans suivant le premier diagnostic, environ 25 % des personnes atteintes de schizophrénie présentent une rémission complète ou une amélioration qui leur permet ainsi de

fonctionner de façon autonome. Ces personnes obtiennent de bons résultats sur un ensemble de mesures cliniques et fonctionnelles (c.-à-d., éducation, emploi et relations) (Harrow et al., 2005). La rémission partielle est caractérisée par des périodes épisodiques de symptômes, souvent accompagnées de dysfonctionnements continus ou chroniques, de difficultés d'adaptation et d'une certaine altération du fonctionnement entre les épisodes, chez une proportion encore plus importante, environ 50% (Harrow et al., 2005).Toutefois, 15 % d'entre eux ne présentent toujours pas d'amélioration, et sont généralement gravement déficients et hospitalisés de façon permanente (Ciompi, 1980; Harrison et al., 2001). Malheureusement, on estime souvent que 10 % des personnes atteintes de schizophrénie finiront par faire une tentative de suicide (Siris, 2001).

Des recherches sont en cours afin de comprendre les facteurs les plus susceptibles de prédire un meilleur pronostic et de produire des résultats plus favorables pour les patients schizophrènes. De bons résultats à long terme ont été associés à un meilleur fonctionnement pré-morbide, au mariage, à un QI et un niveau d'éducation plus élevés, et habiter dans un pays développé. En revanche, les mauvais résultats sont liés à une survenue insidieuse et précoce de la maladie, à des antécédents familiaux de schizophrénie et à l'usage de substances illicites (Geddes et al., 1994 ; Leff et al., 1992 ; Margolese et al., 2004 ; Murray & Van Os, 1998; Vaillant, 1978). Avec une meilleure identification et une meilleure compréhension de ces facteurs de risque et de protection, on espère que le pronostic continuera à s'améliorer et que et les patients peuvent tenter d'atteindre des niveaux de fonctionnement pré-morbides.

5. Préoccupation de santé publique

En raison de la nature chronique de la schizophrénie, de sa gravité et de son apparition précoce, les coûts financiers pour la société dépassent de loin ceux d'autres maladies plus courantes. Cette maladie complexe engendre des coûts énormes pour le patient en termes de souffrance personnelle, pour sa famille, pour les soignants et pour la société en général.

Même si la schizophrénie ne constitue pas une maladie mortelle par définition, les taux de mortalité des personnes atteintes de schizophrénie sont plus élevés que ceux de la population en général. Ces personnes ont une espérance de vie plus courte que le reste de la population d'environ 12 à 15 ans (Saha, Chant, & McGrath, 2007). Cette surmortalité est due principalement au suicide et aux maladies cardiovasculaires (McGrath et al., 2008). Parmi les autres facteurs, on compte les maladies physiques diagnostiquées tardivement ou insuffisamment traitées, les effets secondaires des antipsychotiques et les habitudes de vie

malsaines (mauvaise alimentation, tabagisme, consommation excessive d'alcool et manque d'activité physique) (Laursen, Munk-Olsen, & Vestergaard, 2012). La schizophrénie a un impact important sur notre pays. Les coûts sociaux et économiques importants de la maladie justifient la création d'un groupe de travail coordonné et multidisciplinaire qui intègre les pratiques de soins de santé, l'éducation, les programmes de soutien social, l'innovation pharmaceutique et les politiques publiques fondées sur des données probantes pour lutter contre les dépenses élevées associées à la schizophrénie.

6. La physiopathologie de la schizophrénie

Bien que l'étiologie de la schizophrénie demeure difficile à cerner, de nombreuses données suggèrent qu'il y a des changements dans plusieurs neurotransmetteurs sous-jacents aux processus pathophysiologiques qui mènent au développement de la schizophrénie. Depuis les années 1950, les scientifiques se sont largement concentrés sur la dopamine et ses deux sous-types de récepteurs spécifiques. Cependant, des études plus récentes ont montré qu'il y a eu un changement et qu'une attention particulière est actuellement accordée à d'autres systèmes neurochimiques potentiels, tels que le glutamate, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et aux systèmes de neuromodulation comme le système endocannabinoïde (eCB).

6.1. Dopamine

Depuis plus de 50 ans, l'hypothèse classique de la dopamine représente une théorie dominante de la schizophrénie (Van Rossum, 1967). Cette théorie est apparue avec la découverte du fait que (i) les médicaments qui réduisent l'activité de la dopamine diminuent aussi les symptômes psychotiques et (ii) les médicaments qui augmentent l'activité de la dopamine exacerbent ou déclenchent un épisode psychotique (Carlsson, 1988). En conséquence, la transmission excessive de dopamine (aux récepteurs D2) dans le système mésolimbique peut être liée aux symptômes centraux ou "positifs" (hallucinations, délires) de la schizophrénie. Une étude ultérieure visant à expliquer la symptomatologie négative et cognitive de la schizophrénie a conduit à l'idée que des déficits co-occurrents peuvent être présents dans la transmission de la dopamine aux récepteurs D1 du cortex préfrontal (CPF) (Davis et al., 1991 ; Weinberger, 1987). Ainsi, il est possible que la transmission de la dopamine dans la schizophrénie soit caractérisée par un déséquilibre entre les systèmes cortical et sous-cortical.

Ultérieurement, grâce à la mise au point des techniques de neuro-imagerie, des études précliniques et cliniques ont démontré la présence d'anomalies directes du système

dopaminergique. Une IRM fonctionnelle et post-mortem des cerveaux de patients schizophrènes, sous médication ou non, a montré une grande quantité de récepteurs dopaminergiques D2 dans leur cerveau que chez les témoins sains (Kestler, Walker, & Vega, 2001). De plus, on a également observé une augmentation de la synthèse et de la libération de dopamine dans le cerveau de patients schizophrènes (Lindstrom et al., 1999). Les preuves à l'appui de cette affirmation sont tirées à partir des études de provocation sur les amphétamines. Quand on administre aux patients schizophrènes et aux témoins normaux de l'amphétamine, qui est un médicament qui augmente la libération de dopamine, les patients montrent une libération accrue de dopamine (Abi-Dargham et al., 1998). D'autres études suggèrent des anomalies dans le stockage de la dopamine, le transport vésiculaire, la libération et la recapture (Laruelle et al., 1999).

6.2. Glutamate

Le glutamate est le principal neurotransmetteur stimulant dans le cerveau et ses effets excitateurs sont médiés par l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) et les récepteurs amino-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propénoïque (AMPA). " L'hypothèse du glutamate " de schizophrénie est apparue à la suite des observations selon lesquelles les antagonistes du NMDA comme la phencyclidine (Halberstadt, 1995) et la kétamine (Lahti et al., 1995) peuvent provoquer ou exacerber des symptômes psychotiques. Les mécanismes envisagés pour expliquer l'implication glutamatergique dans la schizophrénie sont centrés sur ses interactions avec la dopamine, son (Carlsson & Carlsson, 1990), excitotoxicité (Olney & Farber, 1995) et la taille anormale des neurones glutamatergiques pendant le neurodéveloppement (Deakin & Simpson, 1997). L'hypofonctionnement des récepteurs NMDA peut déclencher une libération compensatoire excessive de glutamate qui peut suractivé d'autres sous-types de récepteurs du glutamate (Moghaddam & Adams, 1998). Cela peut également entraîner des troubles de la neuroplasticité (Olney & Farber, 1995).

De plus, la théorie du dysfonctionnement glutamatergique fonctionne de manière complémentaire à l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, car il existe des liens réciproques entre ces deux systèmes (Vasiliadis, Elie, & Dewar, 1999). Des données convergentes suggèrent également que la dopamine a un rôle modulateur sur la transmission glutamatergique. En conséquence, les changements dans les fonctions de la dopamine peuvent à leur tour affecter l'activité de la NMDA (Jentsch & Roth, 1999).

6.3. GABA (L'acide γ-aminobutyrique)

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau et son implication dans la schizophrénie a été proposée pour la première fois en 1972 (Roberts, 1972). Dans des études post-mortem menées chez des patients atteints de schizophrénie, il a été démontré que l'hypofonctionnement GABAergique de la PFC et de l'hippocampe est l'un des principaux facteurs qui peut contribuer de façon importante à la physiopathologie et aux symptomatologies, notamment sur les symptômes cognitifs, de cette maladie (Lewis, Hashimoto, & Volk, 2005). La diminution de l'expression de GAD67 (l'iso-forme de 67 kDA de glutamate décarboxylase, une enzyme clé dans la synthèse de GABA) est une observation bien reproduite dans le cerveau post-mortem des patients schizophrènes (Gonzalez-Burgos, Hashimoto, & Lewis, 2010). Des diminutions similaires sont également observées dans l'expression de l'ARNm pour le transporteur membranaire GABA (GAT1). Cette protéine est responsable de la recapture du GABA qui est libéré dans les terminaisons nerveuses (Volk et al., 2001). Par conséquent, la densité neuronale et la recapture du GABA sont réduites chez les patients (Benes et al., 1991 ; Lewis & Moghaddam, 2006). Une régulation positive compensatoire de la liaison des récepteurs GABAA et une régulation négative des récepteurs GABAB ont également été signalées (Volk et al., 2002). Une inhibition de la neurotransmission GABAergique peut également contribuer à une altération de l'activité dopaminergique et glutamergique (Lewis, Hashimoto, & Volk, 2005).

6.4. Le Système Endocannabinoïde

De nombreuses données indiquent que les perturbations du système eCB contribuent également à la pathogenèse de la schizophrénie. Dans le cerveau, les plus fortes densités de récepteurs cannabinoïdes 1 (CB1R) se trouvent dans les régions qui ont été impliquées dans la schizophrénie. Cela inclut le CPF, les ganglions de la base, l'hippocampe et le cortex cingulaire antérieur (Mailleux & Vanderhaeghen,1992). En outre, des études post-mortem portant sur le cerveau des patients schizophrènes ont montré une augmentation de la densité de CB1R dans ces régions (Dean et al., 2001) et des études génétiques ont montré des associations entre les polymorphismes du gène codant pour CB1R, (CNR1) et la schizophrénie (Martinez-Gras et al., 2006 ; Ujike et al., 2002). Dans leur étude De Marchi et al. (2003) ont constaté une augmentation significative des quantités d'anandamide, qui est un eCB d'origine naturelle. Ces auteurs ont également signalé des niveaux accrus d'ARNm codant pour l'acide gras amide hydrolase (FAAH), l'enzyme responsable de la dégradation de

l'anandamide (De Marchi et al., 2003). Une élévation des taux de FAAH pourrait être un mécanisme compensatoire pour normaliser les taux d'anandamide dans la circulation. Des concentrations élevées d'anandamide ont également été observées dans le liquide céphalorachidien des patients atteints de schizophrénie (De Marchi et al., 2003). Il est intéressant de noter qu'une autre étude a montré que des taux élevés étaient en corrélation positive avec la gravité des symptômes cliniques chez les patients (Giuffrida et al., 2004 ; Leweke et al., 1999). Le comportement, les données biochimiques et électrophysiologiques démontrent que les cannabinoïdes endogènes sont impliqués dans la régulation de la neurotransmission dopaminergique et de l'activité GABAergique. Encore un autre aspect important pour bien étudier la relation entre le système eCB et la schizophrénie est le rôle supposé de la consommation chronique de cannabis dans le processus de développement de ce trouble, ce qui a conduit à 'l'hypothèse eCB' de la schizophrénie (Muller-Vahl & Emrich, 2008). En résumé, il est clair que la dopamine, le glutamate, le GABA et les systèmes eCB contribuent, en synergie, au dysfonctionnement neurochimique observé chez les patients schizophrènes. Par ailleurs, il est aussi probable que les systèmes de neurotransmission soient affectés par la pathologie de la schizophrénie.

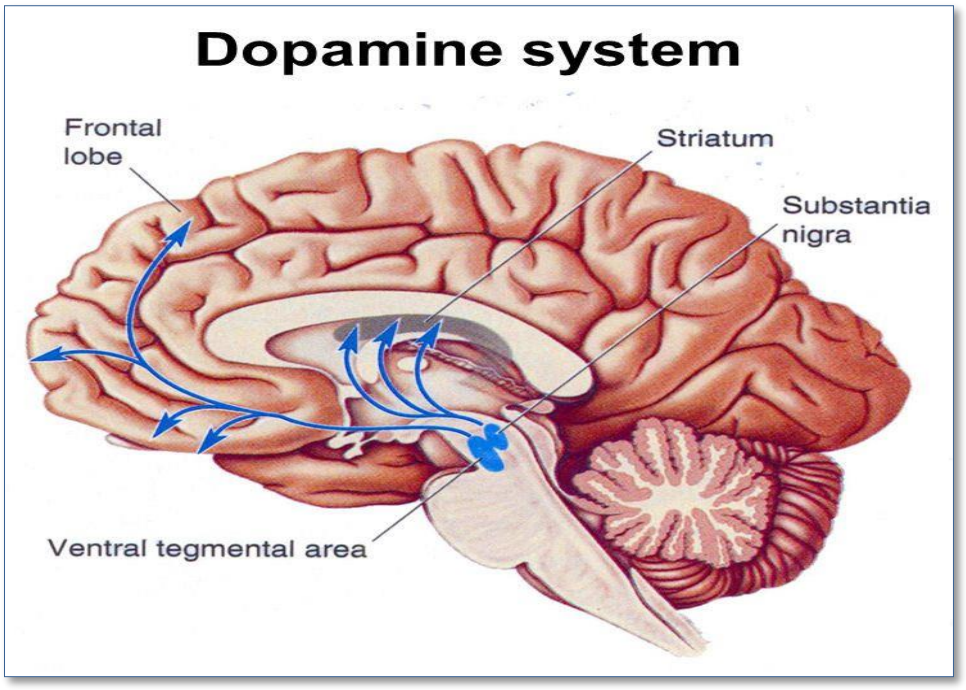


Figure 1 : le système dopaminergique dans le cerveau

7. Traitement

En psychiatrie, le début de la pharmacologie a commencé dans les années 1950 avec la mise au point de la chlorpromazine, un antipsychotique " classique ". Son apparition a favorisé une amélioration spectaculaire des symptômes positifs, réduit la durée d'hospitalisation ainsi que le risque de rechute et de ré-hospitalisation. En général, le mécanisme d'action d'un médicament antipsychotique classique est lié au blocage des récepteurs de la dopamine (Seeman & Lee, 1975). En fait, il existe une forte corrélation entre la puissance de ces médicaments et leur capacité pharmacologique à bloquer le récepteur D2 (Seeman & Lee, 1975). À l'heure actuelle, le traitement de première ligne de la schizophrénie constitue les antipsychotiques " atypiques " de deuxième génération. Cette catégorie de médicaments représente un élément essentiel pour améliorer la prise en charge des symptômes (Beasley et al., 1996 ; Kane et al., 1988), réduire les symptômes extrapyramidaux associés aux antipsychotiques de première génération (Simpson & Lindenmayer, 1997) pour ultimement mener à l'amélioration de la qualité de vie et le fonctionnement des patients schizophrène. La clozapine est le premier antipsychotique atypique approuvé par la FDA et s'est révélée efficace non seulement pour réduire les symptômes positifs de la schizophrénie, mais aussi pour cibler les symptômes négatifs et cognitifs de cette maladie (Lee, Thompson, & Meltzer, 1994 ; Lindenmayer, Grochowski, & Mabugat, 1994). Cette molécule possède un profil pharmacologique unique qui présente une affinité pour les récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques, adrénergiques, histaminiques et muscariniques (Tamminga, 1997). Cependant, malgré l'efficacité remarquable de la clozapine, son usage a été exclusivement réservé aux personnes résistantes au traitement du fait qu'elle est associée à des effets indésirables graves comme l'agranulocytose (Alvir et al., 1993). On trouve également d'autres molécules atypiques comme la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine et la ziprasidone. Ces médicaments sont associés à un ensemble d'effets secondaires spécifiques tels que la prise de poids, le diabète, l'hyperglycémie et la dyslipidémie (Allison & Casey, 2001 ; Goldstein et al., 1999 ; Osser, Najarian, & Dufresne, 1999). Cette classe de médicaments présente une forte amélioration de l'efficacité et de la tolérance, mais un pourcentage important de patients ne présente toujours pas de rémission symptomatique complète. De plus, les symptômes cognitifs restent en grande partie inchangeables, et le rétablissement fonctionnel, bien qu'amélioré, est encore loin d'être optimal. Cependant, la médication seule ne représente pas la solution optimale. Les antipsychotiques sont mieux prescrits en association avec d'autres mesures de soutien psychologique et social, comme la thérapie cognitivo-comportementale

(TCC). Nous espérons que de nouvelles connaissances combinées à de nouvelles technologies permettront d'améliorer le traitement et les résultats en général pour les patients atteints de schizophrénie.



II. Le Cannabis

1. Histoire du cannabis

Le cannabis a une longue histoire qui remonte à plus de 5000 ans. Depuis des siècles, le cannabis est utilisé à des fins thérapeutiques et récréatives. Le premier rapport officiel sur l'usage médicinal du cannabis a été publié en Chine, où il a été recommandé pour traiter le paludisme, la constipation, les douleurs rhumatismales et comme analgésique chirurgical (Mechoulam, 1986). Depuis plus de 4000 ans (Zias et al., 1993), le cannabis est utilisé pour ses propriétés euphorisantes, et les premières histoires évoquent la nature psychotique de cette substance (Iverson, 2000).

Cependant, au cours du XXe siècle, le statu quo du cannabis a changé. L'usage récréatif est maintenant normalisé au point où il est devenu un choix de vie socialement acceptable et est considéré comme une drogue bénigne et non dangereuse.

2. Le cannabis : Qu'est-ce que c'est ?

Le mot "cannabis" est utilisé à l'échelle internationale ; cependant, le cannabis est connu sous plusieurs noms de rues (par exemple : pot, skunk, weed, reefer, Mary Jane, grass, yandi, gunja and dope). La "marijuana" est principalement utilisée aux États-Unis, dérivant du nom mexicain de la plante. On utilisera dans cette thèse le mot 'cannabis'. Le cannabis se rapporte à la plante Cannabis Sativa composée d'un mélange de fleurs, de feuilles et de tiges de chanvre coupées, séchées et moulues.

L'herbe de cannabis contient plus de 421 différents composants, y compris plus de 60 cannabinoïdes, sur lesquels on peut créer une variété de souche, qui ont toutes un type unique de cannabinoïdes (Elsohly, 2002 ; Turner, Elsohly, & Boeren, 1980). Le constituant psychoactif principal du cannabis est le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), ce cannabinoïde est en grande partie responsable des effets physiques et psychiques de la plante (Dewey, 1986). Cependant, les effets du THC ne sont pas isolés, mais peuvent être modulés par d'autres cannabinoïdes tels que le cannabidiol (CBD), qui est un cannabinoide non-psychoactif présent dans plusieurs produits du cannabis (Morgan et al., 2010). On peut également trouver d'autres cannabinoïdes végétaux comme le delta-8 tétrahydrocannabinol, le cannabinol et Δ9 tétrahydrocannabivarin (Iversen, 2008). La concentration de ces cannabinoïdes et des autres varie considérablement d'un produit à l'autre.

La puissance du cannabis est généralement mesurée en fonction de sa teneur en THC qui est très variable. Le type de la plante, son lieu et la saison de culture, ainsi que sa fraîcheur et sa

qualité sont des facteurs déterminants de la qualité du produit de cannabis (Beshay et al., 2007). Dans les années 1960, la teneur en THC était de l'ordre de 1 à 3 %, alors qu'aujourd'hui elle peut atteindre jusqu'à 20 % (Adams & Martin, 1996). On ne dispose actuellement pas de données sur l'évolution du contenu de la CBD (Hall, 2015 ; Hall & Degenhardt, 2009). L'impact de la forte augmentation de la consommation de cannabis devrait être une priorité de recherche.

3. Épidémiologie de la consommation de cannabis

Après le tabac et l'alcool, le cannabis est la drogue récréative la plus consommée dans le monde (Iversen, 2003). Ces taux sont inquiétants étant donné qu'environ 9 % des personnes qui expérimentent le cannabis développeront ensuite une dépendance (Anthony, Warner, & Kessler, 1994 ; Lopez-Quintero et al., 2011). En outre, ce chiffre passe à 17% si le cannabis est utilisé pendant l'adolescence (Johnston, 2014). Bien que le taux de développement de la dépendance au cannabis soit inférieur à celui des autres substances psychoactives (Anthony, Warner, & Kessler, 1994), la forte prévalence de l'usage du cannabis fait qu'un nombre important de personnes souffrent de CUDs. Le nombre de personnes qui cherchent à obtenir un traitement pour usage de cannabis est en augmentation constante (UNODC, 2012) ; cependant, comme pour les autres traitements, la grande majorité des patients qui cherchent de l'aide pour leur consommation de cannabis ne parviennent pas à l'abstinence.

4. Pharmacocinétique du cannabis

Le cannabis est généralement fumé sous forme de joint ou avec une pipe à eau, et il est parfois accompagné de tabac. En général, un joint contient environ 0,5 g à 1,0 g de cannabis. Fumer du cannabis est le mode d'administration le plus populaire car c'est le moyen le plus efficace d'administrer la substance. L'une des raisons c’est que les consommateurs expérimentés peuvent ajuster la dose en modifiant la fréquence et la profondeur de l'inhalation (Iversen, 2008). Le cannabis peut également être ingéré, le plus souvent sous forme de nourriture ou de thé. Bien que la pharmacocinétique du THC varie selon la voie d'administration, cela ne semble pas varier entre les deux sexes (Wall et al., 1983), ni en fonction de la fréquence de l'utilisation (Kelly & Jones, 1992).

Le THC est rapidement absorbé après inhalation de cannabis et il est détectable dans le plasma en quelques secondes. Les pics de la concentration dans le cerveau peuvent se produire en 15 à 30 minutes et leurs effets durent rarement plus de 2 à 3 heures

(Grotenhermen, 2003). En revanche, si le cannabis est ingéré, les taux d'absorption sont plus variables et plus lents avec des pics atténués et plus tardifs de la concentration en THC que par inhalation (1-5 heures) (Ohlsson et al., 1980). Même si l'administration orale peut prolonger les effets du cannabis, cette voie d'administration peut réduire l'efficacité du cannabis d'environ 25 à 30 % par rapport à la dose administrée par inhalation (Perez-Reyes et al., 1991).

Le THC est hautement lipophile et insoluble dans l'eau (Garrett & Hunt, 1974). Il est initialement absorbé par les tissus adipeux, les poumons, le cœur, le foie et le cerveau (Ho et al., 1970). Le THC et d'autres cannabinoïdes sont distribués de façon plus spécifique dans le cerveau, avec des concentrations plus élevées dans les zones néocorticales, limbiques, sensorielles et motrices (Herkenham, 1995).

Le métabolisme initial du THC se déroule dans les poumons et le foie, où il est transformé en 11-hydroxy-Δ9 tétrahydrocannabinol (11-OH-THC) par le cytochrome P450 2C9, 2C19, et 3A4 (Matsunaga et al., 1995). Ce métabolite est de courte durée (Huestis, 2005). Un métabolisme plus important dans le foie transforme ensuite le 11-OH-THC en une série de métabolites inactifs, dont le 11-nor-9-carboxy-THC (THC-COOH), le métabolite le plus abondant dans le plasma et l'urine. Il est principalement éliminé dans l'urine sous forme d'acide glucuronique conjugué (Musshoff & Madea, 2006). Il faut souligner que la demi-vie d'élimination des métabolites du THC est plus longue que celle de la molécule mère (THC). Voir Huestis et al 2005 pour une revue complète. La raison principale de cette élimination progressive du THC la rediffusion lente du THC de la graisse corporelle et d'autres tissus dans le sang (Leuschner et al., 1986).

Les concentrations plasmatiques de THC diminuent rapidement après la fin du temps de fumé en raison d'une distribution rapide dans les tissus. Cela entraîne une augmentation du taux de THC dans les tissus adipeux sur une période de quelques heures à quelques jours (Maykut, 1985). Il est important de noter que les taux résiduels de THC sont maintenus dans l'organisme pendant une longue période après un abus. En conséquence et avec une administration fréquente, le THC peut donc s'accumuler dans l'organisme (Ashton, 1999). Cette accumulation de THC est lentement libérée dans le sang pour être métabolisée en THC-COOH. C'est la raison pour laquelle la durée de détection du cannabis est prolongée. Cela peut contribuer à un type de "tolérance inverse" qui est souvent associé au cannabis (Julien, 2001).

Il est largement reconnu que le sang et, a un moindre degré la salive, constituent la source de mesure la plus précise des substances actives dans l'organisme, alors que l'urine est une source plus longue et moins précise sur le plan quantitatif (Baumgartner, 1989). L'analyse d'urine est le test de dépistage le plus courant pour détecter les substances psychoactives en question. La majorité des tests urinaires détectent le métabolite inactif THC-COOH. Les concentrations supérieures à 50 ng/mL suggèrent un résultat positif dans le cadre de la mise en évidence d'une abstinence récente (Huestis, Mitchell, & Cone, 1995). Il est important de noter que, même si la détection de cannabinoïdes dans l'urine indique une consommation antérieure de cannabis, il est difficile de discerner le moment exact où le THC-COOH a été éliminé par le corps, en raison de sa longue demi-vie dans l'élimination, de l'exposition antérieure au médicament.

Il est important de noter que la présence de cannabinoïdes dans les urines est un indicateur d'une consommation antérieure de cannabis, la longue demi-vie d'élimination du THC-COOH par l'organisme rend difficile la détermination du moment exact de l'exposition antérieure a cette substance. Par exemple, une dose unique de THC peut produire des métabolites mesurables dans l'urine pour une période allant jusqu'à 12 jours (Law et al., 1984). De plus, une élimination complète du THC de l'organisme chez les consommateurs chroniques peut prendre entre deux semaines (Law et al., 1984) et un mois voire plus (Ellis et al., 1985 ; Goodwin et al., 2008). Cependant, des périodes d'élimination encore plus longues ont été documentées chez des personnes qui ont utilisé le produit de façon prolongée et intensive. Ellis et al. (1985) ont rapporté que dans un cas, il a fallu jusqu'à 77 jours d'abstinence à une personne pour produire 10 échantillons d'urine négatifs consécutifs en se basant sur un seuil de 20ng/mL. Ainsi, chez les consommateurs chroniques de cannabis, il est particulièrement difficile de déterminer si un résultat positif pour le cannabis représente une nouvelle consommation de la substance ou une élimination persistante du résidu de THC (Musshoff & Madea, 2006). Pour complexifier les choses, puisque l'élimination urinaire des métabolites ne diminue pas de façon monotone, le dépistage urinaire peut donc fluctuer entre résultats positifs et négatifs pendant plusieurs jours après l'arrêt de la consommation de cannabis (Ellis et al., 1985).

La chromatographie en phase gazeuse par spectrométrie de masse (CG-SM) est une méthode analytique plus coûteuse qui permet de mesurer quantitativement les métabolites des cannabinoïdes. Cette méthode aide à standardiser les concentrations de THC-COOH en créatinine urinaire, ce qui permet de contrôler la différence entre les taux d'hydratation et le

débit urinaire (Lafolie et al., 1991). Un autre avantage de l'utilisation de cette méthode est la prise en note de l'intervalle de temps entre les échantillons d'urine prélevés, Il est possible de déterminer si un nouvel usage de cannabis a été introduit au cours d'une période donnée malgré les taux résiduels élevés de cannabinoïdes (Manno, 1984 ; Schwilke et al., 2011 ; Smith, Barnes, & Huestis, 2009). A cet égard, l'utilisation de ratios calculés à partir d'échantillons d'urine standardisés à la créatinine prélevés à plus de 24 heures d'intervalle (Urine2/Urine1), permettra de distinguer la nouvelle consommation de cannabis de son élimination résiduell. Plus spécifiquement, Manno et al. (1984) ont suggéré que la nouvelle consommation de cannabis se justifiait si le rapport entre la concentration de THC-COOH normalisé en créatinine (ng/mg) d'un échantillon ultérieur et un échantillon antérieur était égal ou supérieur à 1,5 (Manno, 1984). Un nouveau modèle de prédiction publié plus récemment améliore la validité des modèles précédents en tenant compte des concentrations initiales de cannabinoïdes et des temps variables entre les prélèvements urinaires (Schwilke et al., 2011). Ces algorithmes semblent particulièrement utiles pour garantir une abstinence prolongée de cannabis chez les consommateurs chroniques.

5. Le système endocannabinoïde

Le système eCB est l'un des systèmes neuromodulateurs les plus omniprésents dans le cerveau et il est responsable du contrôle homéostatique global de la transmission synaptique. Le système eCB est composé de deux sous-types de récepteurs couplés aux protéines G : les récepteurs cannabinoïdes 1 (CB1R) et les récepteurs les récepteurs cannabinoïdes 2 (CB2R). Le cannabis, les substances liées au cannabis et les eCBs agissent principalement sur ces récepteurs. Le récepteur cannabinoïde fait partie d'une grande famille de récepteurs couplés à la protéine G contenant sept domaines transmembranaires (Glass & Northup, 1999 ; Howlett et al., 1991). CB1Rs sont les récepteurs couplés à la protéine G les plus abondants dans le cerveau humain, avec des densités de 10 à 50 fois supérieures à celles des transmetteurs classiques (c'est-à-dire, récepteurs dopaminergiques ou opioïdes) (Herkenham, 1991). Une densité élevée de CB1R a été documentée dans le striatum, le cortex cérébral et l'hippocampe, corrélée à des effets attribués aux cannabinoïdes sur la perception, la fonction cognitive, la dépendance, la consommation alimentaire et la régulation de la température corporelle (Compton et al., 1993). Une liaison significative a également été trouvée dans le noyau caudé et le cervelet, ce qui correspond aux effets marqués des cannabinoïdes sur le comportement moteur (Sanudo-Pena et al., 2000). La moelle épinière et le tronc cérébral ne présentent qu'une liaison faible (Herkenham, 1991), ce qui explique pourquoi le cannabis n'est pas une

substance mortelle. En revanche, les CB2R sont situées en périphérie et sont localisés dans la rate, le thymus, les amygdales, les mastocytes et les plasmocytes. Ainsi, ces sous-types de récepteurs jouent un rôle immunomodulateur important (Galiegue et al., 1995 ; Lynn & Herkenham, 1994). De plus en plus de preuves suggèrent l'existence d'un troisième sous-type de récepteur cannabinoïde (Baker et al., 2006 ; Begg et al., 2005).

La CB1R est liée à un grand nombre de mécanismes de transduction du deuxième messager dans le cerveau. La face intracellulaire de la CB1R interagit avec la protéine G pour réguler les processus intracellulaires, qui varient en fonction de type de la cellule. La majorité des CB1R sont exprimées au niveau présynaptique. Bien qu'on les trouve sur les neurones inhibiteurs et excitateurs (Auclair et al., 2000 ; Diana et al., 2002), les CB1R sont prédominants sur les terminaisons axonales des neurones GABAergique (Eggan & Lewis, 2007).

La découverte de récepteurs cannabinoïdes spécifiques impliquent la présence de ligands naturels dans l'organisme. En 1992, le premier ligand cannabinoïde endogène qui a été identifié, est l'anandamide (arachidonyléthanolamide) (Devane et al., 1988). L'anandamide se lie aux CB1R et CB2R (Fride ; Iversen, 2008). Il produit des effets similaires à ceux du THC, mais avec une puissance réduite et une durée d'action plus courte. L'anandamide est inactivé par le FAAH ou par un mécanisme spécifique de recapture du transporteur (Di Marzo & Deutsch, 1998). La découverte du 2-arachidonoylglycérol (2-AG), qui est un eCB plus abondant, a eu lieu en 1995 (Mechoulam et al., 1995). On connaît peu de choses sur les enzymes qui mettent fin à son action. Globalement, cela signifie que l'eCbs fonctionne comme un neurotransmetteur biologique. Cependant, contrairement à la plupart des neurotransmetteurs, les eCB sont produits "à la demande", à la suite de stimuli spécifiques et ils sont libérés sans vésicule.

Les endocannabinoïdes agissent comme neurotransmetteurs rétrogrades à des synapses particuliers. Ils sont synthétisés et sécrétés à partir des neurones postsynaptiques lors de la dépolarisation de la membrane, puis ils se déplacent vers l'arrière à travers la fente synaptique pour se fixer aux CB1R qui sont situés dans les neurones pré-synaptiques. L'activation des CB1Rs diminue la production de cAMP et de l'adénylate cyclase au niveau des deux terminaisons nerveuses GABA et glutamate, entraînant une diminution dans la libération du neurotransmetteur du neurone présynaptique (Alger, 2002 ; Ohno-Shosaku & Kano, 2014; Schlicker & Kathmann, 2001). C'est-à-dire que cette dépolarisation post-synaptique provoque

une suppression transitoire de la libération de GABA ou de glutamate. Par conséquent, l'eCB agit effectivement comme une interruption de la transmission synaptique, déclenchant un mécanisme de rétroaction négative qui "calme" les neurones stimulés après excitation (Chevaleyre, Takahashi, & Castillo, 2006 ; Schlicker & Kathmann, 2001 ; Wilson & Nicoll, 2002). En fait, ce système est essentiel au maintien et à la détermination de la plasticité synaptique. De plus (Freund, Katona, & Piomelli, 2003). En plus des travaux de recherche suggèrent que le système eCB joue un rôle extrêmement particulier et fonctionnellement distinct pendant les périodes de développement neurologique, particulièrement à l'adolescence, qui va au-delà de la régulation de la libération des transmetteurs (Bossong & Niesink, 2010). Par conséquent, des changements dans l'activité de l'eCB au cours de cette phase de développement spécifique, induits par les cannabinoïdes exogènes, pourraient entraîner des changements neurobiologiques subtils et persistants qui peuvent affecter aussi bien les fonctions du cerveau que les comportements (Malone, Hill, & Rubino, 2010).

6. Le cannabis et le système endocannabinoïde

Le THC agit comme agoniste partiel du CB1R et du CB2R, pour lesquels il présente une affinité plus ou moins modérée et une faible activité intrinsèque (Compton et al., 1992 ; Pertwee, 1997). Il est possible que le THC pur n'imite pas entièrement les effets du cannabis, qui contient d'autres cannabinoïdes, tels que le CBD, Comme nous l'avons déjà mentionné. En fait, la CBD présente très peu d'affinité pour la CB1R et la CB2R et ne possède pas de propriétés psychoactives (Pertwee, 2008). Bien que le mécanisme d'action moléculaire précis de la CDB demeure incertain (Mechoulam et al., 2007), il a été démontré que cette molécule influence l'activité pharmacologique du THC et donc, les effets du THC peuvent être modulés par sa présence (Pertwee, 2008).

Semblable aux effets des cannabinoïdes endogènes, le THC inhibe la libération des neurotransmetteurs synaptiques par activation des CB1R présynaptique, perturbant ainsi l'équilibre délicat du système eCB (Chevaleyre & Castillo, 2003). L'exposition chronique au cannabis peut entraîner une désensibilisation des récepteurs CB1R (découplage des récepteurs aux protéines G) et une régulation négative (perte de sites de liaison), rendant ainsi les personnes plus tolérantes aux effets centraux et périphériques de la THC (Gonzalez, Cebeira, & Fernandez-Ruiz, 2005). De plus, des perturbations du système eCB, telles que des altérations des niveaux d'eCB dans le cerveau, ou de l'expression de CB1R, ou encore d'origine idiopathique peuvent entraîner une dysrégulation prolongée des fonctions

neurologiques entraînant de lourdes conséquences sur le plan neurobiologique (Bossong & Niesink, 2010). Comme le système eCB joue un rôle important dans le développement neurologique, il est probable que les modifications de la signalisation des eCB induites par des facteurs exogènes à l'adolescence peuvent avoir de profondes conséquences à long terme sur le fonctionnement du cerveau chez l'adulte (Renard et al., 2014).

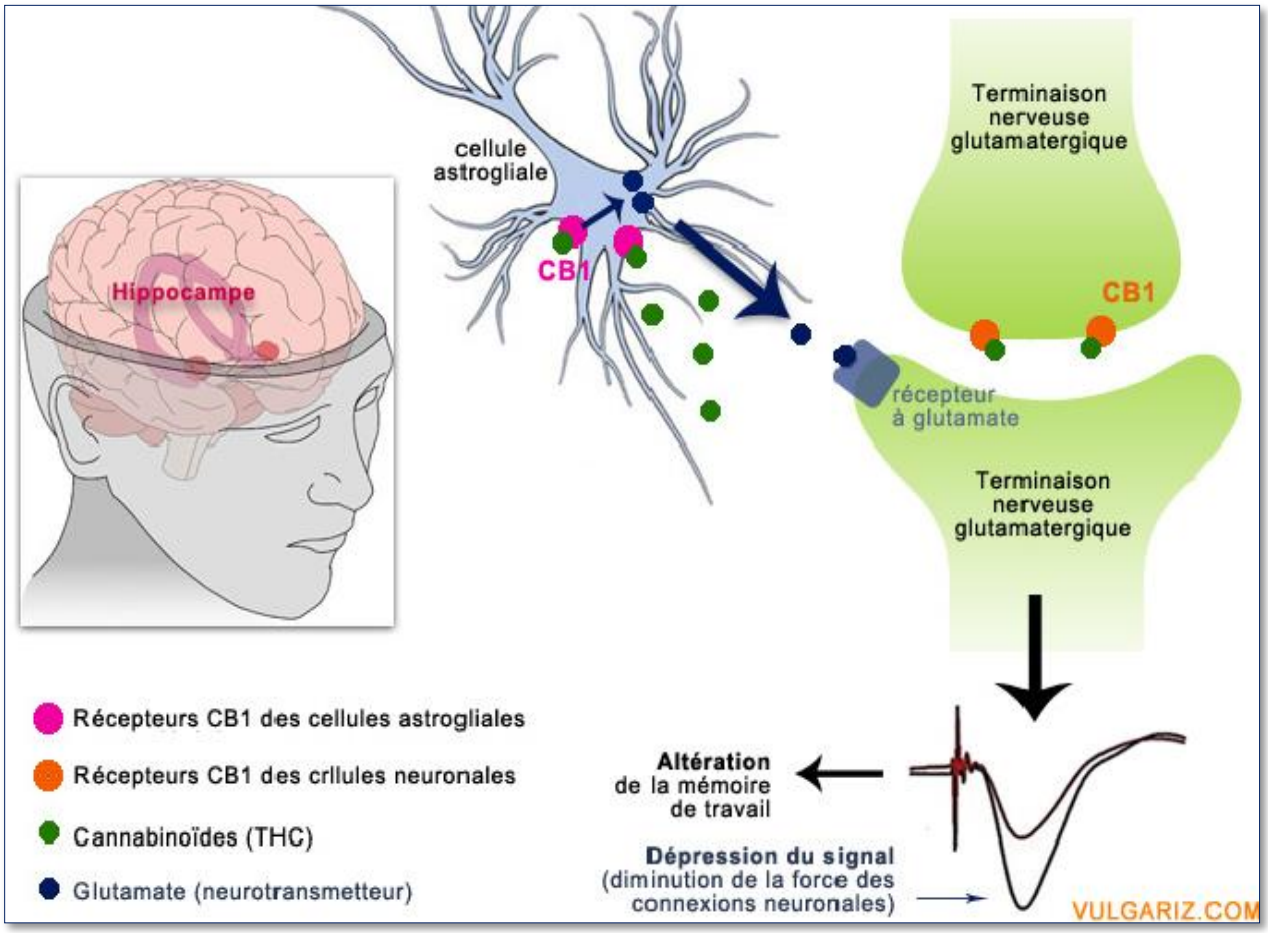


Figure 2 : Mécanisme d'action des cannabinoïdes sur les récepteurs CB1

7. Le cannabis et le système de récompense

Les cannabinoïdes améliorent le processus de récompense du cerveau et les comportements liés à la récompense de la même façon que les autres substances addictives (Gardner & Vorel, 1998). D'une part, on trouve de fortes densités de CB1R dans les structures cérébrales associées au traitement de renforcement, y compris la zone tégmentaire ventrale (VTA), le

noyau accumbens (NAcc) et le PFC (Ameri, 1999 ; Gardner, 2005). On pense que les cannabinoïdes exercent leurs effets directement et indirectement dans le NAcc et la VTA respectivement sur la transmission dopaminergique par les systèmes glutamatergique et GABAergique (Filbey & DeWitt, 2012). Des études menées chez l'animal et chez l'humain indiquent que le THC et d'autres agonistes du CB1R activent le système dopaminergique mésolimbique (Tanda, Pontieri, & Di Chiara, 1997). Par exemple, les micro-injections de THC dans l'AVV postérieure et l'enveloppe postérieure du NAcc ont produit une préférence de place conditionnée chez le rat, ce qui représente un modèle comportemental commun utilisé pour étudier les effets valorisants et aversifs d'un médicament. Il est important de noter que l'antagoniste du cannabinoïde SR141716A bloquant par la suite cet effet y (Zangen et al., 2006) suggère que plusieurs, voir toutes les propriétés psychologiques du cannabis sont médiées par le CB1R (Huestis et al., 2001). Des études ayant démontré que les souris et les rats s'auto-administrent des agonistes du CB1R de façon dose-dépendante appuient également les propriétés positives des cannabinoïdes et leur renforcement (Deiana et al., 2007 ; Fadda et al., 2006). Il est intéressant de noter que ce résultat a été reproduit en milieu clinique. Le cannabis actif a été auto-administré significativement plus fréquemment que le placebo (0 % de THC), et avec une préférence pour les préparations ayant des concentrations de THC plus élevées que les préparations à plus faibles concentrations. (Haney et al., 1997 ; Hart et al., 2001). De plus, des études récentes chez l'humain ont montré que l'administration du THC augmentait la transmission de la dopamine dans le striatum, comme le montre la tomographie par émission de positron (Bossong et al., 2009). De plus, même les indices (visuels et tactiles) associés au cannabis activent le circuit de la récompense (Filbey et al., 2009).

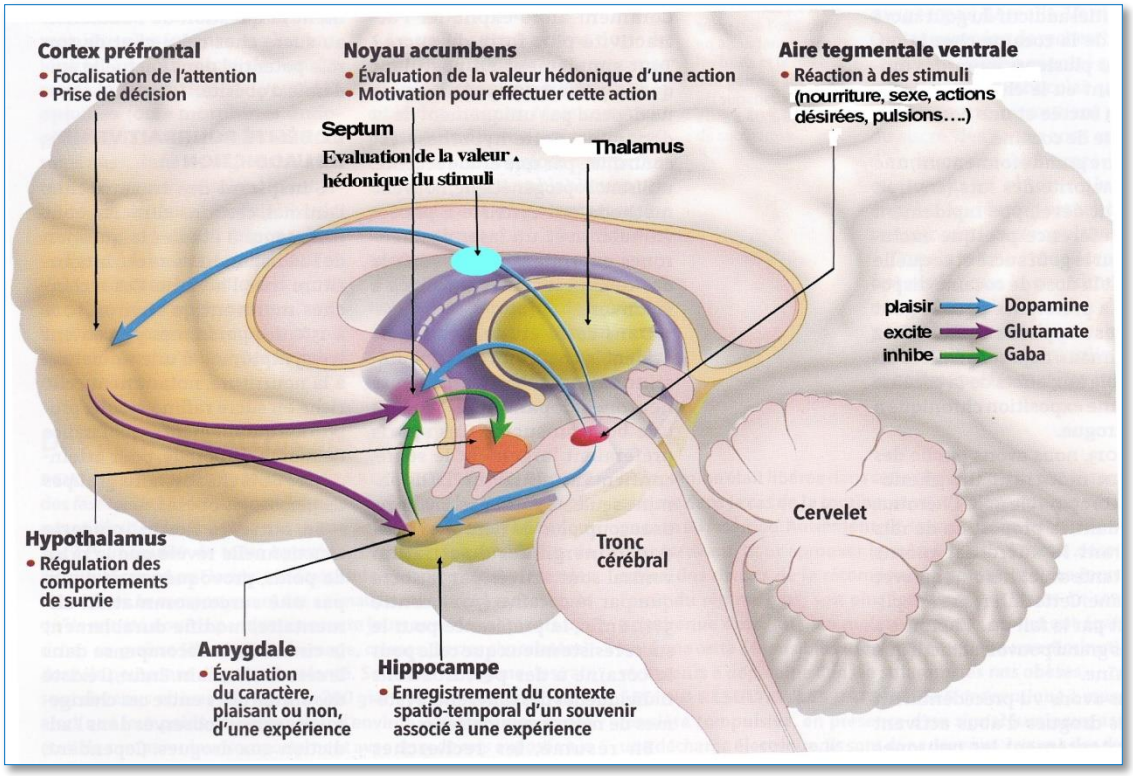


Figure 3 : Le système de récompense de notre cerveau

8. Effets du cannabis

8.1.Effets aigus du cannabis

L'intoxication au cannabis est associée à une euphorie aiguë, à un bien-être accru, à une somnolence, à une relaxation, à des altérations perceptuelles, à des distorsions temporelles et à l'intensification des expériences sensorielles ordinaires (Green, Kavanagh, & Young, 2003). Avec des doses plus élevées, on observe des troubles de la mémoire, de la dépersonnalisation, des altérations de l'humeur, une diminution des habiletés motrices et de la coordination (Jaffe, 1985). Les effets secondaires du cannabis les plus fréquemment observés sont l'anxiété et les crises de panique. De plus, il est fréquent que des utilisateurs naïfs présentent une psychose toxique aiguë (Ashton, 1999 ; Iversen, 2008). Plusieurs sources de données suggèrent que le cannabis (et d'autres cannabinoïdes) peut produire une gamme de symptômes psychotiques transitoires (D'Souza, 2007). Dans une large enquête communautaire, entre 20% et 50% des personnes rapportent des expériences psychotiques transitoires aiguës, y compris la paranoïa, des idées de persécution et des hallucinations pendant leur consommation de cannabis (Green, Kavanagh, & Young, 2003). Il est important de noter que les effets subjectifs du cannabis les

plus souvent observés montrent des chevauchements et des variations importants entre les personnes. La tolérance au cannabis ainsi que le contexte et les perspectives sont des facteurs qui peuvent, en partie, aider à expliquer cette variation (Green, Kavanagh, & Young, 2003).

De plus, le cannabis a des effets physiologiques bien décrits. Par exemple, l'usage de cannabis est associé à une relation dose-dépendante, à une augmentation de la fréquence cardiaque au repos jusqu'à 20-100 % et à une augmentation légère de la tension artérielle (Aryana & Williams, 2007 ; Hart et al., 2001). Chez les personnes vulnérables, le stress supplémentaire du cannabis sur le système cardiovasculaire peut être grave (Jones, 2002 ; Mittleman et al., 2001). Les vertiges ou étourdissements, la sécheresse de la bouche, la sédation, l'amotivation, la faiblesse musculaire, la myalgie et les palpitations peuvent également être ressentis lors d'une consommation aiguë de cannabis (Pertwee, 2007).

8.2.Effets à long terme du cannabis

Plusieurs données indiquent que l'usage fréquent et chronique de cannabis peut être néfaste pour la santé mentale et physique d'une personne. Les effets chroniques de la consommation de cannabis sont associés à un risque accru de développement de troubles psychiatriques comme l'anxiété, la dépression et la schizophrénie (Degenhardt, 2003 ; Degenhardt, Hall, & Lynskey, 2003a ; Kedzior & Laeber, 2014). Il est également probable que la dépendance au cannabis et le sevrage, le syndrome amotivationnel ainsi qu'une déficience cognitive (Anthony, 1994 ; DuPont, 2000 ; Hall & Degenhardt, 2009; Tennant & Groesbeck, 1972). Il est important de noter que ces conséquences sont aggravées lorsqu'elles sont apparues précocement dans la vie. De plus, une forte consommation de cannabis à l'adolescence entraînait également une altération du développement du cerveau, de faibles résultats scolaires et un mauvais développement psychosocial (Volkow, Compton, & Weiss, 2014).

De plus, certaines données suggèrent que la consommation chronique et excessive de cannabis peut entraîner un ensemble d'effets physiques néfastes. Comme pour le tabagisme, la fumée de cannabis contient des produits chimiques nocifs et, puisque les consommateurs ont tendance à inhaler le cannabis plus profondément et plus longtemps que pour le tabac, ils ont a constaté une triple augmentation de la quantité de goudrons et une multiplication par cinq de la teneur monoxyde de carbone qui est absorbé dans les poumons (Wu et al., 1988). Il n'est donc pas surprenant que le cannabis cause des dommages aux poumons, aux voies respiratoires et au système respiratoire en générale (Pletcher et al., 2012). Une forte consommation de cannabis est également associée à une prévalence plus élevée de bronchite

et à une incidence plus élevée d'emphysème par rapport aux personnes non-fumeuses (Ashton, 1999). Bien que certains des constituants de la fumée de cannabis ont été identifiés comme cancérigènes, des résultats contradictoires existent au sujet de la relation entre la consommation excessive de cannabis et le cancer (Pletcher et al., 2012).

9. Trouble lié à l'usage de cannabis

9.1. La dépendance au cannabis

La dépendance au cannabis, telle que définie dans le DSM-IV (APA ; 2000), est un mode de consommation inadapté menant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative et se caractérise par la présence d'au moins trois des manifestations suivantes, survenant à tout moment au cours d'une période continue de 12 mois :

- Tolérance
- Retrait
- Consommation de cannabis en plus grande quantité ou pendant plus longtemps que prévu
- Désir persistant ou efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'usage
- Beaucoup de temps est consacré dans l'obtention, l'utilisation et la récupération du produit
- Activités importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage du cannabis
- L'usage du cannabis est continu bien que la personne soit consciente d'avoir un problème physique ou psychologique

9.2. Abus de cannabis

L'abus de cannabis est défini comme un mode d'usage inadapté qui entraîne une soufrance, cliniquement significative, caractériser par l'une (ou plusieurs) des manifestations suivantes, sur une période de 12 mois :

- Usage répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison
- Usage répétée d'une substance dans des situations ou cela peut être physiquement dangereux
- Problèmes judiciaires liés à l'usage de substances

- Usage de substance malgré des problèmes sociaux ou interpersonnels, persistants ou récurrents causés exacerbés par l'effet de la substance

Les symptômes n'ont jamais satisfait aux critères de la dépendance au cannabis.

Depuis la publication de la quatrième édition du DSM, de nombreuses recherches ont étudié la validité et le rendement des *critères* du troubles liés à *l'*usage des substances selon le manuelle du diagnostique. Aujourd'hui le DSM-V a combiné les deux catégories abus de substance et dépendance à une substance du DSM-IV en une seule catégorie : celle de trouble lié à une substance (TUS). Le trouble lié à une substance mesurés sur un continuum allant de léger à grave. Bien que chaque substance spécifique dans le manuel soit traitée séparément, presque toutes les substances sont diagnostiquées en fonction des critères identiques.
Voici les critères diagnostiques du DSM-5 concernant le trouble d'utilisation du cannabis (TUS) :

Un schéma problématique de l'usage de cannabis conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance qui sont cliniquement significatives, qui se manifeste par au moins deux des éléments suivantes, survenant au cours d'une période de 12 mois :

- Le cannabis est souvent consommé en plus grande quantité ou pendant une période plus longue que prévu.
- Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux pour réduire ou contrôler la consommation de cannabis.
- Une grande partie du temps est consacrée aux activités nécessaires pour obtenir du cannabis, consommer le produit ou à récupérer de ses effets
- Craving, ou désir puissant de consommer du cannabis
- L'usage répété de cannabis entraine des difficultés à remplir ses obligations professionnelles, scolaires ou familiales
- La consommation de cannabis poursuivie malgré des problèmes sociaux ou relationnels persistants ou récurrents susceptibles d'avoir été causés ou exacerbés par le cannabis
- Activités sociales, professionnelles ou récréatives importantes abandonnées a cause de la consommation du cannabis

- Consommation répétée de cannabis dans des situations physiquement dangereux
- La consommation de cannabis poursuivi malgré des problèmes psychologiques ou physiques persistants ou récurrents susceptibles d'avoir été causés ou exacerbés par le cannabis
- Tolérance, définie par l'un des symptômes :

  a. Besoin d'une augmentation marquée de la quantité de cannabis pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré

  b. effet nettement diminué avec la consommation continue de la même quantité de la substance.
- Le sevrage, qui se manifeste par :

  a. Syndrome de sevrage spécifique au cannabis

  b. Le cannabis est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage

Le *craving* pour la substance a été notamment inclus, et l'élément " problèmes d'application de la loi " a été éliminé. Il est important de noter que les critères diagnostiques relatifs au sevrage de cannabis ont été concrétisés et incorporés.
Le sevrage du cannabis est défini comme suit :

- Arrêt de la consommation de cannabis qui a été importante et prolongée (c.-à-d., habituellement quotidienne ou quasi quotidienne sur une période d'au moins quelques mois).
- Au moins trois des signes et symptômes suivants se manifestent au cours d'une période d'environ 1 semaine après l'arrêt d'une consommation forte et prolongé :
- Irritabilité, colère ou agressivité
- Nervosité ou anxiété
- Insomnie
- Diminution de l'appétit ou perte de poids
- Agitation
- Humeur dépressive
- Au moins un des symptômes physiques suivants causant une souffrance cliniquement significative : douleur abdominale, tremblements/tremors, transpiration, fièvre, frissons ou céphalées

Les signes ou symptômes d'une CUD doivent entraîner une souffrance cliniquement significative ou altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants. Les signes ou les symptômes ne peuvent pas être attribués à un autre état pathologique et ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble mentale, y compris l'intoxication ou le sevrage d'une autre substance.

9.3. Risque de dépendance (Le Potentiel Addictif du Cannabis)

Le risque de passer d'un usage récréatif ou occasionnel à un usage problématique est plus faible pour le cannabis que pour les autres substances psychoactives (Anthony, Warner, & Kessler, 1994). Il est estimé qu'environ 9 % des personnes qui ont déjà consommé du cannabis répondent aux critères de la dépendance (critères du DSM-IV) à un moment donné de leur vie. Ce pourcentage est relativement faible en comparaison avec le tabac (32 %), l'alcool (15 %), la cocaïne (16 %) et l'héroïne (23 %). Toutefois, en raison du nombre élevé de personnes qui consomment du cannabis, un grand nombre d'entre eux développeront une dépendance au cannabis (Anthony, Warner, & Kessler, 1994).

Comme pour les autres substances addictives, de multiples facteurs influencent le risque de développer une dépendance. Il a été suggéré que le début précoce de la consommation de cannabis (Silins et al., 2014) ainsi que son usage intensif et chronique augmentent le risque de dépendance à cette substance (Hall, Solowij, & Lemon, 1994). De plus, l'usage intensif de cannabis (c.-à-d. des taux élevés de THC) peut aussi augmenter la susceptibilité à la dépendance au cannabis (Hall, 2001). Enfin, il a été démontré que des facteurs héréditaires influencent la vulnérabilité aux effets du cannabis et au développement de la dépendance (Agrawal & Lynskey, 2006 ; Merikangas et al., 1998). En d'autres termes, des études menées auprès de familles et de jumeaux ont démontré que les facteurs génétiques influencent le risque de développer une dépendance. Dans la littérature, on estime que le pourcentage de variance de l'usage de cannabis causé par des facteurs génétiques oscille autour de 60% (Kendler et al., 2000 ; Verweij et al., 2010).

Des données convergentes suggèrent que les hommes ont des taux plus élevés et une plus grande gravité de la dépendance au cannabis que les femmes (Coffey et al., 2003 ; Fergusson, Boden, & Horwood, 2006). Par conséquent, les femmes sont plus susceptibles de développer une dépendance au cannabis, présentent des symptômes de sevrage plus graves et sont plus susceptibles de rechuter que les hommes (Cooper & Haney, 2014 ; Craft, Marusich, & Wiley, 2013). L'une des raisons qui expliquent ces différences est probablement attribuable à des facteurs hormonaux, puisqu'ils influent fortement sur le fonctionnement du système eCB

(Craft, Marusich, & Wiley, 2013). Des facteurs psychosociaux peuvent également jouer un rôle. Par exemple, les hommes peuvent être amenés à une forte consommation de cannabis en raison de l'usage avec groupe des pairs (amis exercent une influence sur l'individu), facilité d'accès aux substances illicites et parce qu'ils sont moins vulnérables à la stigmatisation perçue associée au fait d'avoir un TUS (Coffey et al., 2000 ; Lex, 1991).

9.4. Sevrage du cannabis

Le syndrome de sevrage au cannabis (CWS), qui a déjà fait l'objet d'une controverse, est maintenant un élément bien documenté, reproduit et accepté de la dépendance au cannabis (Budney & Hughes, 2006). A cette fin, il a été intégré dans la dernière édition du DSM (APA ; 2013).

Le sevrage du cannabis est un phénomène pharmacologique spécifique, dépendant du temps et associé à une constellation de symptômes cliniquement pertinents (Budney, Novy, & Hughes, 1999 ; Copeland, Swift, & Rees, 2001 ; Kouri & Pope, 2000). Dans des études récentes menées sur le traitement, le pourcentage de patients ayant déclaré un sevrage du cannabis varie de 50 % à 95 % (Budney & Hughes, 2006).

En général, les symptômes de sevrage surviennent environ 24 heures après le début du sevrage, atteignent leur pic dans les deux à six jours suivant le début du sevrage, puis diminuent graduellement pendant les trois semaines suivantes (Allsop et al., 2011 ; Budney et al., 2004). Les symptômes de sevrage affectifs et comportementaux, plutôt que physiques, sont le plus souvent signalés et incluent l'irritabilité, l'anxiété, les troubles du sommeil, la baisse d'appétit et les besoins du cannabis (Budney et al., 2003 ; Haney et al., 1999 ; Hart et al., 2001). Bien que ce syndrome ne semble pas avoir de conséquences médicales ou psychiatriques majeures, les symptômes ont un effet cumulatif et la gravité du sevrage du cannabis est comparable à celle du sevrage d'autres substances, comme le tabac (Budney et al., 2008).

Le syndrome de sevrage au cannabis (CWS) a une importance cruciale étant donné que les symptômes peuvent entraver le fonctionnement quotidien normal, causer une détresse importante et être suffisamment inconfortables pour persuader une personne de reprendre le traitement après avoir cessé de fumer, jouant ainsi un rôle important dans le maintien de la dépendance (Allsop et al., 2012 ; Budney et al., 2008 ; Haney et al., 2013b). Des études cliniques et en laboratoire ont démontré que les symptômes de sevrage représentent des facteurs de risque importants de rechute chez les personnes qui essaient d'arrêter de fumer

(Budney et al., 2001 ; Copersino et al., 2006a ; Hart, 2005). Par conséquent, adapter les traitements pour cibler les symptômes de sevrage au cours d'une période de sevrage peut être un mécanisme permettant d'optimiser les résultats du traitement spécifiques pour l'usage de cannabis.

10. Cannabis et cognition

10.1. Usage aigue de cannabinoïdes

De nombreuses preuves confirment les effets extrêmement néfastes de l'intoxication au cannabis sur une large gamme de processus cognitifs. Le dysfonctionnement cognitif induit par le THC semble être plus marqué dans le domaine de l'apprentissage verbal et de la mémoire (Ranganathan & D'Souza, 2006). Plus précisément, on a constaté que les cannabinoïdes altèrent l'encodage, la consolidation et la récupération de l'information verbale et non verbale de la mémoire (D'Souza et al., 2004 ; Ilan, Smith, & Gevins, 2004 ; Lane et al., 2005 ; Morrison et al., 2009).

Par exemple, Hart et al. (2010) ont constaté que l'intoxication aiguë entraînait des troubles importants de la mémoire de travail, alors que les participants qui ont reçu des doses plus élevées de THC fumé (3,9 %) ont pris beaucoup plus de temps pour accomplir les tâches (Hart et al., 2010). D'autres chercheurs ont également signalé une détérioration du rendement de la mémoire à la suite de l'administration aiguë de THC vaporisé (Bossong et al., 2012), de THC oral (Curran et al., 2002b ; D'Souza et al., 2008a) ; et de THC intraveineux (Morrison et al., 2009). De même, l'administration sublinguale de THC a affecté négativement les performances de la mémoire visuo-spatiale (Makela et al., 2006). En outre, en plus des données fournies par Hart et al. (2010), d'autres éléments probants appuient également une relation dose-dépendante entre la quantité de THC administrée et l'ampleur de la perte de mémoire (Curran et al., 2002a ; D'Souza et al., 2008b).

Le déficit de l'attention a également été observé régulièrement avec la consommation de cannabis. D'autres études n'ont rapporté aucun effet sur l'attention sélective auditive et la concentration après l'administration de 20 mg de THC à des utilisateurs réguliers (O'Leary etal., 2007). De même, après avoir ingéré 15 mg de THC, les consommateurs occasionnels de cannabis n'ont montré aucune aggravation de l'attention soutenue par rapport au placebo (Sugarman, Poling, & Sofuoglu, 2011). De plus, d'autres recherches ont effectivement constaté des améliorations significatives de l'attention soutenue et divisée après une dose de THC, relativement aux autres conditions (Haney et al., 1999 ; Hart et al., 2001). En outre, il

est connu que les troubles du contrôle inhibiteur et le traitement se produisent sous l'influence du cannabis. Cela est démontré à travers une variété de modèles et de résultats tels que l'augmentation du temps de réaction d'arrêt, la réponse impulsive ainsi que la diminution de la précision des réponses (Ramaekers et al., 2009 ; Theunissen et al., 2012). Un autre appui provient d'une étude menée en 2005 qui a démontré que l'administration aiguë de THC a entraîné des changements mesurables dans les décisions risquées dans des conditions de laboratoire (Lane et al., 2005). Des preuves contradictoires existent également sur ce point. Deux études ont révélé que le cannabis n'avait aucun effet comportemental sur les habitudes de jeu chez les consommateurs récréatifs de cannabis ou les gros consommateurs (Vadhan et al. 2007).

Les effets aigus du cannabis sur le fonctionnement cognitif est généralement un phénomène bien accepté. Les conclusions contradictoires sont probablement attribuables sans doute aux différences dans les méthodes employées. Une incohérence majeure entre les études est l'historique d'utilisation des substances de l'échantillon de l'étude. C'est important parce que les consommateurs expérimentés de cannabis peuvent être tolérants aux effets d'altération cognitive liée à la consommation de cannabis. Conformément à cette notion, des études ont démontré qu'il n'y a pas d'effet "supplémentaire" d'altération de la fonction cognitive (D'Souza et al., 2008b ; Hart et al., 2001). Il faut mentionner que ces études n'incluaient pas d'échantillons de contrôle ; par conséquent, le niveau de déficience cognitive de ces consommateurs réguliers de cannabis n'a pu être quantifié. Cette situation est en contradiction avec celle des consommateurs peu fréquents ou naïfs qui peuvent être plus sensibles aux effets d'altération cognitive liée à la consommation de cannabis (Morrison et al., 2009).

10.2. Usage Chronique de cannabinoides

Des données convergentes appuient l'idée que l'usage chronique intensif et à long terme de cannabis entraîne un dysfonctionnement cognitif et que ces déficiences persistent au-delà de la période d'intoxication aiguë. La consommation chronique de cannabis est associée avec des déficits de mémoire verbale et d'apprentissage, de la mémoire de travail, d'attention soutenue, de l'intelligence (une diminution du QI), de prise de décision et de traitement inhibiteur (Battisti et al., 2010 ; Harvey et al., 2007 ; Indlekofer et al., 2009 ; Pope et al., 2001 ; Verdejo Garcia et al., 2007). D'autres études n'ont pas trouvé de différences dans les performances en fonction de l'usage prolongé de cannabis (Gruber et al., 2012 ; Harvey et al., 2007 ; Jager et al., 2010). Cependant, ces études démontrent que les consommateurs de

cannabis travaillent " plus fort " pour atteindre des niveaux de performance comparables à ceux de leurs homologues non-consommateurs. Plusieurs études de neuro-imagerie démontrent que les consommateurs de cannabis recrutent des régions cérébrales supplémentaires comme le mécanisme compensatoire, pour atteindre une performance adéquate de la mémoire de travail (Jager et al., 2007 ; Kanayama et al., 2004).

Il est important de souligner que les études susmentionnées permettent probablement de saisir les effets cognitifs résiduels du cannabis ou sont confondus par des symptômes du sevrage. Par conséquent, il est essentiel de déterminer si les déficiences associées à l'usage de cannabis sont de nature transitoire et remédient avec un sevrage prolongée, ou si le dysfonctionnement est irréversible, et permanent. Jusqu'à présent, ce sujet reste controversé. Étant donné que les métabolites de cannabinoïdes restent détectables dans l'urine pendant au moins quatre jours chez les consommateurs modérés (Fraser, Coffin, & Worth, 2002), et sur une période moyenne d'un mois chez les gros consommateurs (Ellis et al., 1985), il faut prévoir des périodes de sevrage suffisantes pour éviter les effets résiduels des cannabinoïdes et évaluer les effets à long terme de l'usage.

Dans leur étude, Pope et al. (2001) ont examiné un échantillon d'anciens gros consommateurs de cannabis (n=45), de gros consommateurs actuels (n=63) et de témoins non-consommateurs (n=72). Les participants ont complété une batterie cognitive compréhensive aux jours 0, 1, 7 et 28 pendant une période de sevrage surveillée. Les résultats ont révélé que les consommateurs actuels ont obtenu de mauvais résultats par rapport aux témoins dans le test de rappel sélectif Buschke, qui permet de mesurer l'apprentissage verbal, le maintien et la récupération en mémoire. Cependant, ces différences n'ont été observées qu'aux jours 0, 1 et 7, et aucune différence significative n'a été détectée au 28ème jour. Les résultats suggèrent que les déficits induits par le cannabis peuvent être corrigés avec au moins un mois de sevrage (Pope et al., 2001). Il est possible que cette étude ait notamment été confondue par l'absence de contrôle du tabagisme, car il y avait un nombre disproportionné de fumeurs de cigarettes dans les trois groupes, mais les témoins ne signalaient aucun usage. Étant donné que le tabac peut influer sur le rendement cognitif (Levin & Rezvani, 2000), il est difficile que l'usage du tabac soit différent d'un groupe à l'autre. Conformément à ces résultats, Fried et al. (2005) ont démontré que, même si l'augmentation de la consommation de cannabis était corrélée à une baisse du QI global, de la vitesse de traitement visuel et de la mémoire immédiate et tardive des consommateurs actuels de cannabis, aucun déficit de ce genre n'était constaté lorsque l'individu restait sans cannabis pour au moins trois mois (Fried, Watkinson, & Gray, 2005).

Enfin, dans une méta-analyse qui comprenait des études dans lesquelles les consommateurs de cannabis avaient maintenu leur sevrage pendant au moins 25 jours, on a signalé que le cannabis n'était pas associé à un dysfonctionnement cognitif chronique (Schreiner & Dunn, 2012).

Cependant, d'autres chercheurs ont affirmé que les déficits cognitifs induits par le cannabis ne sont pas réversibles. Bolla et al. (2002) ont examiné un échantillon de 22 gros consommateurs de cannabis qui ne voulaient pas de traitement et qui ont subi 28 jours de sevrage surveillée (Bolla et al., 2002). L'étude a conclu que les déficits de la mémoire étaient persistants et dépendants de la dose, dans la mesure où des fréquences plus élevées de consommation de cannabis étaient corrélées avec des faibles performances dans les fonctions exécutives, de contrôle inhibiteur et de vitesse psychomotrice. Conformément à ces résultats, une étude menée auprès de consommateurs de cannabis abstinents depuis 6 semaines à 2 ans a révélé que des déficiences importantes persistaient dans les domaines de l'attention sélective et de la concentration (Solowij, 1995). Dans une étude menée auprès d'un échantillon d'adolescents, le fonctionnement cognitif a été évalué chez 31 consommateurs de cannabis et 34 témoins non-consommateurs après ≥23 jours de sevrage contrôlé (Medina et al., 2007). Après avoir contrôlé la consommation d'alcool et les symptômes dépressifs, les adolescents abstinents qui consomment du cannabis ont fait preuve d'une attention moins complexe, de capacités de séquençage, de mémoire verbale et de vitesse psychomotrice moins élevée que les témoins. De plus, une consommation accrue de cannabis au cours de la vie a été associée à une faible performance dans ces domaines cognitifs, même après contrôle de la consommation d'alcool au cours de la vie. De même, Tapert et ses collaborateurs (2007) ont entamé une période de sevrage surveillée de 28 jours chez des adolescents consommateurs de cannabis et ils ont évalué l'inhibition de réponse et la concentration d'oxygène BOLD dans le sang à l'aide de L'IRMf. Après le sevrage, les résultats ont révélé des déficits dans certains domaines cognitifs chez les consommateurs de cannabis, comme la fluence verbale et la mémoire (Tapert et al., 2007). Bien que la performance dans les tâches d'inhibition et d'impulsivité motrice soit restée intacte chez les consommateurs de cannabis, ces personnes ont montré une réponse BOLD accrue lors des essais inhibiteurs et non inhibiteurs d'une tâche aller/aller comparativement aux contrôles (Tapert et al., 2007). Dans la plus grande étude longitudinale prospective à ce jour, Meier et al. (2012) ont signalé que les personnes qui ont débuté leur consommation de cannabis tôt à l'adolescence ne sont jamais parvenues à leur niveau de QI

prévu avant leur exposition après réduction ou cessation complète (>1 an dans certains cas, de consommation).

Au total, les données indiquent que non seulement les troubles cognitifs se développent à la suite d'une consommation prolongée de cannabis, mais aussi les déficits s'aggravent avec l'augmentation du nombre d'années d'utilisation (Bolla et al., 2002 ; Fried, Watkinson, & Gray, 2005 ; Pope et al., 2001). Les déficiences tendent à se développer graduellement et ne peuvent devenir cliniquement significatives et détectables par des tests neuropsychologiques standard qu'après une à deux décennies de consommation de cannabis (Solowij et al., 2002b), ce qui suggère que la durée de la consommation de cannabis est un déterminant important de la déficience cognitive (Solowij et al., 2002b). De nombreuses données suggèrent également que le moment de début d'usage du cannabis est un facteur critique. D'une part, l'usage précoce est associé à une plus grande prédisposition à l'usage persistant et à l'apparition d'une dépendance (Meier et al., 2012). De plus, des changements structurels et fonctionnels spécifiques se produisent dans le cerveau de l'adolescent pour améliorer l'efficacité cognitive, ce qui comprend l'élagage synaptique, l'augmentation de la myélinisation et la maturation des systèmes neurotransmetteurs (Durston et al., 2001 ; Eggan & Lewis, 2007). De plus, les données précliniques démontrent que le pic de CB1R à l'adolescence se situe dans des zones telles que la PFC, l'hippocampe, les ganglions de base et le cervelet (Rodriguez de Fonseca et al., 1993). Par conséquent, étant donné que le neurodéveloppement se poursuit tout au long de l'adolescence, les adolescents peuvent être plus vulnérables et sensibles à certaines conséquences neurologiques associées au cannabis que les adultes, notamment une altération du développement cérébral et des changements cognitifs persistants (Gruber et al., 2012 ; Pope et al., 2003).

Comme pour les études évaluant les effets cognitifs aigus du cannabis, les méthodologies employées dans les études évaluant les effets cognitifs de la consommation de cannabis à long terme varient considérablement. Enfin, la durée de la période de sevrage n'été pas cohérent entre les études. Il s'agit d'un facteur important à explorer dans son ensemble, car les différentes durées du sevrage aideront à caractériser la période de récupération cognitive chez les personnes qui en arrêtent la consommation et à déterminer si et quand la récupération cognitive aura lieu.

11. Consommation concomitante de cannabis et d'autres substances

Des études révèlent que jusqu'à 90 % des consommateurs de cannabis sont également des fumeurs de tabac (Agrawal, Budney, & Lynskey, 2012 ; Amos et al., 2004). Les taux de consommation concomitante d'autres substances comme l'alcool (33,3 45,7%), la cocaïne (37,5-42,9%), les stimulants (30,0-51,7%) et les hallucinogènes (35,6-41,7%) sont plus faibles (Barrett, Darredeau, & Pihl, 2006 ; Richter et al., 2002). Cela suggère que le tabac et le cannabis peuvent posséder des propriétés uniques qui les rendent plus susceptibles d'être utilisés en combinaison que d'autres substances (Agrawal, Budney, & Lynskey, 2012 ; Coffey et al., 2003).

12. Cannabis et Tabac

Des mécanismes neurobiologiques ont été proposés pour expliquer le lien entre le tabac et le cannabis (Rabin & George, 2015). Par exemple, il y a chevauchement dans la répartition des récepteurs nicotiniques et cannabinoïdes dans le cerveau et ces récepteurs (Viveros, Marco, & File, 2006) sont en interaction pour améliorer le renforcement comparativement à celui de chaque substance indépendamment (Valjent et al., 2002). De plus, des études cliniques suggèrent que le tabagisme est responsable d'un nombre plus important de symptômes de dépendance au cannabis (Agrawal & Lynskey, 2009) et que les fumeurs de tabac ont plus de risques de rechute de cannabis que les non-fumeurs (de Dios et al., 2009). La consommation concomitante peut également permettre de contrebalancer les états d'aversion induits par une autre substance (Rabin & George, 2015). La voie d'administration commune (inhalation) (Agrawal & Lynskey, 2009) peut également contribuer à des taux élevés d'une consommation concomitante en favorisant l'utilisation de l'autre substance (Moore & Budney, 2001). La consommation concomitante est préoccupante étant donné que le tabac est un facteur partiel de dépendance au cannabis (Hindocha et al., 2015) et que l'usage du tabac peut entraver les résultats du sevrage chez les personnes qui tentent d'arrêter le cannabis les personnes le cannabis (Haney et al., 2013a).

Il est intéressant de noter que les résultats d'une enquête nationale américaine récente indiquent que La consommation concomitante de cannabis et de tabac a augmenté chez les personnes adultes dans les années 2003-2012 (Schauer et al., 2015). Cette augmentation semble refléter une progression de la prévalence de l'usage du cannabis chez les consommateurs de tabac, plutôt qu'une augmentation de l'usage du tabac chez les

consommateurs de cannabis (Schauer et al., 2015). Par conséquent, à la lumière des politiques en cours pour légaliser le cannabis et des augmentations prévues de la consommation de cannabis, il sera essentiel de surveiller l'usage du tabac en même temps que l'usage du cannabis.

13. Traitement pour l'usage de cannabis

Bien que le cannabis ne soit pas considéré comme une substance addictive, de plus en plus d'utilisateurs de cannabis cherchent à obtenir un traitement pour leur consommation. Environ 25 % des patients qui se présentent pour un traitement d'usage de substances sont ceux qui ont un problème de consommation de cannabis (UNODC, 2012). Il n'existe actuellement aucune pharmacothérapie reconnue ou approuvée pour traiter la dépendance au cannabis. Les traitements actuellement utilisés pour traiter les troubles liés à l'usage de cannabis comprennent des interventions psychosociales. Cependant, seuls ~20% des patients atteignent le sevrage continu (Allsop et al., 2014), soulignant ainsi le besoin de traitements améliorés et plus efficaces.

Dans le contexte des interventions comportementales, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), l'entretien motivationnel, la gestion des situations d'urgence et leurs combinaisons sont les domaines auxquels on accorde la plus grande attention. La TCC vise à fournir les compétences nécessaires pour atteindre le sevrage, prévenir les rechutes et faire face aux divers facteurs de stress et situations à risque élevé. L'entrevue motivationnelle est une approche non conflictuelle qui vise à renforcer la motivation, à réduire la consommation de drogues en atténuant les sentiments ambivalents qui peuvent à leur tour déclencher et renforcer la motivation à modifier les comportements (Miller WR, 2002). Enfin, la gestion des contingences implique l'utilisation systématique de renforts positifs et négatifs, que ce soit monétaires ou sous forme de bons, dans le cadre d'un comportement " cible ".

Les résultats d'une série d'essais cliniques contrôlés pour les CUDs suggèrent que la combinaison de la TCC et du MET rend les taux de sevrage plus élevés par rapport à une option de traitement différé (Budney et al., 2007). Des résultats encore plus probants sont observés lorsque la gestion des contingences fondée sur le sevrage est ajoutée au MET-CBTF. Cinq essais ont démontré des taux améliorés de sevrage du cannabis lors de l'intégration de ces approches (Budney et al., 2000 ; Budney et al., 2006 ; Carroll et al., 2006 ; Kadden et al., 2007 ; Stanger et al., 2009). Une méta-analyse de 46 thérapies psychosociales a révélé que,

bien que toutes les interventions aient été modestement efficaces, aucune d'entre elles n'était particulièrement supérieure aux autres (Waldron & Turner, 2008).

L'établissement et l'acceptation des CWS et une meilleure compréhension du système eCB ont entraîné une augmentation du nombre de médicaments à expérimenter en tant que pharmacothérapies potentielles pour la dépendance au cannabis. De nombreuses études en laboratoire et quelques essais cliniques ont été menés pour examiner les agonistes et les antagonistes des cannabinoïdes ainsi que d'autres approches non cannabinoïdes pour cibler la dépendance au cannabis. Par exemple, dans des conditions de laboratoire, le bupropion, le divalproex et la néfazodone ont aggravé ou n'ont eu aucun effet sur la plupart des symptômes de sevrage du cannabis (Haney et al., 2004; Haney et al., 2003; Haney et al., 2001), tandis que d'autres (mirtazapine et quétiapine) ont sensiblement inversé les perturbations liées au sevrage, mais n'ont pu réduire le taux de rechute (Cooper et al., 2013; Haney et al., 2010). De même, le dronabinol, agoniste synthétique oral du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), a réduit un sous-groupe de symptômes de sevrage sans en altérer la consommation de cannabis (Haney et al., 2004). Notamment, le nabilone, un analogue plus puissant du THC, a réduit de façon marquée les symptômes de sevrage du cannabis ainsi que les taux de rechute sans augmenter simultanément la sédation ou l'intoxication. De plus, parmi ceux qui ont fait une rechute, le nabilone a réduit leur consommation de cannabis (Haney et al., 2013b). Une efficacité supérieure observée avec le nabilone sur le dronabinol peut être dû à sa biodisponibilité plus élevée et à sa plus longue durée d'action. Certaines recherches préliminaires utilisant la N-actetylcystéine, un antioxydant qui a des effets modulateurs sur la transmission glutamatergique, donnent des résultats prometteurs (Bedi, Cooper, & Haney, 2013). La N-acétylcystéine a été évaluée dans le cadre d'une étude randomisée et contrôlée auprès d'adolescents consommateurs de cannabis et elle s'est avérée plus efficace que le placebo pour réduire la consommation de cannabis (Gray et al., 2012). La gabapentine est un analogue alkylé du GABA et une molécule approuvée pour le traitement des crises d'épilepsie et de la douleur neuropathique, et elle s'est également révélée prometteuse pour le traitement de la dépendance au cannabis. Mason et ses collaborateurs (2012) ont démontré que les personnes recevant de la gabapentine (1 200 mg/jour) sur une période de 12 semaines, comparativement au placebo, présentaient des taux réduits de cannabis, mesurés par autoévaluation et par analyse toxicologique urinaire négative. La gabapentine a également réduit les symptômes de sevrage, y compris les symptômes dépressifs, les besoins incontrôlés et le sommeil. En outre, la gabapentine a également été associée à une amélioration

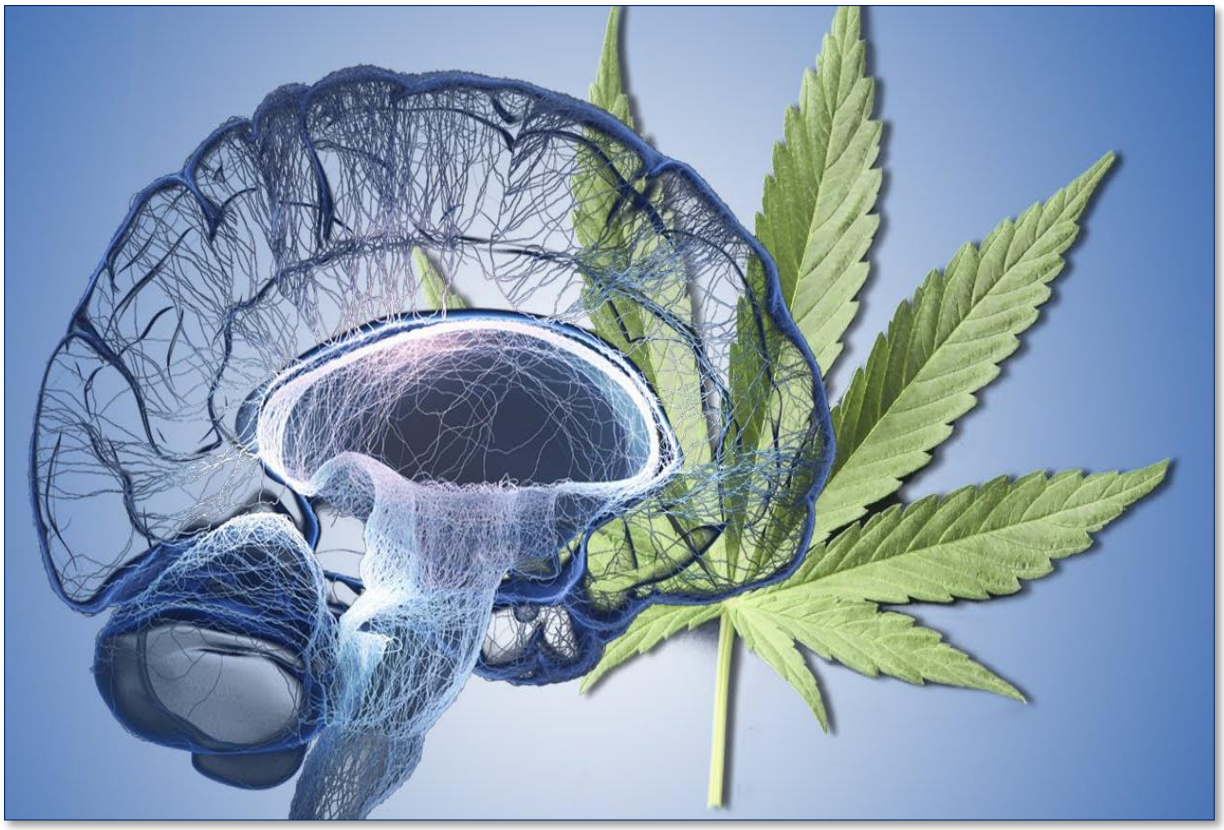
sensiblement plus grande de la performance globale sur les tests de la fonction exécutive. Étant donné que la gabapentine a été associée à un profil d'innocuité acceptable (Mason et al., 2012), suggère qu'il pourrait être l'un des traitements les plus prometteurs pour la dépendance au cannabis étudié à ce jour. Le traitement de la dépendance au cannabis est particulièrement difficile et, malheureusement, la demande de traitement a dépassé de loin l'élaboration de stratégies de traitement efficaces. Il est clair qu'il faut mener davantage de recherches dans le domaine des pharmacothérapies. La mise à l'essai de nouvelles modalités de traitement est critique. L'une des pistes de recherche possibles consiste à mettre à l'essai des modifications apportées aux traitements existants et à mettre à l'essai des combinaisons de traitements existants dans l'espoir que la combinaison de thérapies pourrait accroître leur efficacité.

14. Depistage biologique

Tableau 1 : Dépistage Biologique du THC

	Cannabinole Majoritaire	**Délai maximum de détection**	**Domaine d'intérêt**	**Méthodologies disponibles**
Urines	THC.COOH inactif	Consommation occasionnelle 2 à 7 jours Consommation régulière 7 à 21 jours	Dépistage de consommation	Oui Nombreux tests rapides
Salives	THC (actif)	2 à 10 heures	Dépistage de consommation récente	Non Pas de tests rapides
Sueurs	THC	Très variable	Peu d'intérêt	Non Pas de tests rapides
Cheveux	THC	Infini	Révélation et suivi D'usage	OUI CPG-SM
Sang	THC 11-0H THC (actif) THC-C00H	2 à 10 heures	Confrontation Identification Dosage	OUI CPG-SM

GC –MS : Chromatographie en phase gazeuse-Spectrométrie de masse, THC : Δ 9THC, (in)actif : (dé)pourvu d'effets psychoactifs.



III. Le Lien Entre Usage De Cannabis Et Schizophrenie

1. Cannabis et psychose

Actuellement, il existe plusieurs études épidémiologiques non négligeables sur le lien entre l'usage de cannabis et les troubles psychotiques comme la schizophrénie. Tandis que beaucoup de preuves appuient l'hypothèse selon laquelle le cannabis est une cause majeure de la schizophrénie, cette théorie étiologique demeure un sujet très polémique.

L'une des premières études les plus importante et les plus approfondie à explorer le lien entre l'usage de cannabis et la schizophrénie sur le lien entre l'usage de cannabis et la schizophrénie été sur les conscrits suédois, publiée en 1987 (Andreasson et al., 1987). Les chercheurs ont trouvé que le risque de développer une schizophrénie est 2 fois plus élevé chez les hommes (N = 50 053) qui avaient consommé du cannabis avant l'âge de 18 ans. De même, les personnes qui avaient consommé du cannabis à au moins 50 reprises, étaient six fois plus susceptibles de recevoir un diagnostic ultérieur de schizophrénie. Une analyse plus approfondie de ces données a révélé que le cannabis est effectivement un facteur de risque indépendant de schizophrénie et que cette relation n'est pas médiée par la consommation d'autres substances psychoactives (Zammit et al., 2002). Dans une revue systématique comprenant 7 études de cohortes, Moore et ses collègues (2007) ont signalé un risque accru (Odds ratio = 1,4) de n'importe quel trouble psychotique chez les personnes qui avaient déjà consommé du cannabis (Moore et al., 2007). Cette méta-analyse incluait seulement des études ajustées en fonction de variables confusionnelles comme la consommation d'autres substances, le trait de personnalité, les caractéristiques sociodémographiques, le fonctionnement intellectuel et les autres problèmes de santé mentale.

Des données convergentes suggèrent que l'association entre la consommation de cannabis et le risque de psychose est plus élevée chez ceux qui ont commencé à consommer du cannabis au début de l'adolescence (période critique pour les processus neurodéveloppementale) (Spear, 2000). Par exemple, Arseneault et ses collègues (2002) ont montré que la première prise de cannabis, avant l'âge de 15 ans était associée à un risque plus élevé de développer une schizophrénie à 26 ans, en comparaison avec la première prise de cannabis à un âge ultérieur. Ces résultats ont été répétés dans une étude longitudinale prospective qui a révélé que la consommation de cannabis à l'âge de 18 et 21 ans fait augmenter la survenue de symptômes psychotiques. En outre, les résultats d'une méta-analyse ont conclu que l'âge de la survenue du premier épisode psychotique était environ 2,7 ans plus tôt chez les consommateurs de cannabis que chez les consommateurs d'alcool (Large et al., 2011). L'appui de cette

affirmation, une étude ultérieure qui a tenu compte de la consommation d'autres substances a révélé que l'âge de la première prise était directement associé à l'âge de la survenue du premier épisode psychotique et à l'âge a la première hospitalisation (Galvez-Buccollini et al., 2012). Par ailleurs, il a également été démontré que le cannabis augmente le taux de conversion à la psychose chez les personnes qui présentent un risque clinique élevé de psychose (Kristensen & Cadenhead, 2007). Enfin, une étude réalisée en 2014 suggère qu'une initiation plus précoce du cannabis avec des quantités importantes et une fréquence élevée de consommation, augmentent le risque de psychose (Di Forti et al., 2014).

Une association constante semble apparaitre entre la consommation de cannabis et la psychose, ce qui pourrait être un indicateur d'une relation cause-effet. Les résultats suggèrent que l'usage régulier de cannabis augmente le risque de développer une schizophrénie, et la relation persiste même après la prise en compte des variables confusionnelles potentielles (Bossong & Niesink, 2010) .Le système eCB joue un rôle important dans les processus neurodéveloppementaux et neuromaturaux fondamentaux tels que les changements progressifs et régressifs dans la myélinisation et l'élagage synaptique, ainsi que la neurogenèse (Realini, Rubino, & Parolaro, 2009). Par conséquent, les changements induits par le cannabis dans l'activité d'eCB pendant l'adolescence peuvent entraîner des changements neurobiologiques persistants qui peuvent modifier les circuits neuronaux, les fonctions et le comportement.

Cela conduit à l'hypothèse que les altérations du système eCB induites par le cannabis pendant la période de développement de l'adolescent pourraient représenter un facteur de risque important pour la survenu de la schizophrénie (Malone, Hill, & Rubino, 2010).

Cependant, malgré le lien étroit qui existe entre la consommation de cannabis et la psychose, la plupart des consommateurs de cannabis ne développent pas de psychose. En fait, si le cannabis "cause" la schizophrénie, alors on pourrait s'attendre à ce que l'incidence de la schizophrénie augmente au même rythme que la consommation de cannabis. Étant donné qu'aucune corrélation directe n'est observée (Degenhardt, Hall, & Lynskey, 2003b), la présence d'une troisième variable est suggérée. En d'autres termes, le cannabis peut précipiter la manifestation de la schizophrénie chez les personnes qui sont sensibles à ce trouble en raison de leur vulnérabilité sous-jacente (Henquet et al., 2005 ; van Os et al., 2002). Cette hypothèse est conforme avec le modèle de diathèse-stress de la schizophrénie (Der, Gupta, & Murray, 1990).

Il existe des données suggérant que l'usage de cannabis interagit avec la vulnérabilité génétique sous-jacente peut augmenter le risque de développer la schizophrénie. Par exemple, la catéchol-o-méthyltransférase (COMT) est une enzyme impliquée dans le métabolisme des catécholamines (comme la dopamine) et intervient dans la modulation des réponses cognitives et émotionnelles. Le polymorphisme nucléotidique unique (SNP) du gène COMT le mieux caractérisé consiste en une substitution valine (Val) à méthionine (Met) au codon 108/158., Cette variante est associée notamment à une diminution substantielle de l'activité enzymatique et a été associée à des niveaux accrus de dopamine dans le PFC (Lachman et al., 1996 ; Lotta et al., 1995). Il est intéressant de noter que dans une étude portant sur plus de 800 personnes, Caspi et al. (2005) ont constaté que ceux qui étaient homozygotes pour l'allèle Val présentaient un risque accru de développer un trouble schizophréniforme et de présenter des symptômes psychotiques s'ils avaient pris du cannabis à l'adolescence (odds ratio =10,9) (Caspi et al., 2005). Des variations dans le gène AKT1 ont également été suggérées à interagir avec le cannabis afin d'atténuer les effets de la psychose (Di Forti et al., 2012). En l'absence d'une étiologie bien définie de la schizophrénie, l'identification de ces causes peut aider à élucider la neurophathophysiologie impliquée dans cette maladie.

Dans l'ensemble, cela suggère que la responsabilité génétique sous-jacente de la schizophrénie ne peut s'exprimer que dans le contexte de l'exposition à des facteurs de risque environnementaux pertinents, comme le cannabis. De plus, la dose, la durée de l'exposition et l'âge de la première consommation de cannabis peuvent modérer davantage le risque de développer le trouble.

2. La prévalence de l'usage de cannabis dans la schizophrénie

Les antécédents d'usage de cannabis sont plus fréquents dans la schizophrénie par rapport à la population générale. On a signalé que la consommation au cours de la vie atteignait 64,4 % (Barnes et coll., 2006), cela signifie que le cannabis est la substance illicite la plus consommé par les patients. En comparaison avec les 2 % d'individus estimés dans la population générale, environ 33 % des patients souffrant de schizophrénie et d'autres psychoses sont des consommateurs quotidiens de cannabis (Jablensky, 2000). Une méta-analyse menée en 2010 a montré qu'environ un patient schizophrène sur quatre a reçu un diagnostic de CUD (Koskinen et al., 2010). Les troubles liés à l'usage de cannabis sont fréquents chez les patients les plus jeunes, de sexe masculin et qui présentent un premier épisode psychotique.

3. Mécanismes par lesquels le cannabis peut déclencher des symptômes psychotiques, négatifs et cognitifs

L'intoxication aiguë au cannabis peut produire une série d'effets psychotomimétiques transitoires, de symptômes négatifs et de déficits cognitifs qui ressemblent de façon étonnante aux symptômes associés à la schizophrénie (D'Souza et al., 2004 ; Solowij & Michie, 2007). Tandis que les mécanismes biologiques exacts par lesquels l'exposition aux cannabinoïdes augmente le risque de développer un trouble psychotique demeurent inconnus, plusieurs hypothèses ont été avancées dans ce domaine.

Une anomalie dans la transmission de la dopamine, particulièrement dans les régions striatales, est considérée comme une anomalie courante et importante qui peut expliquer la présence de symptômes psychotiques chez les schizophrènes (Davis et al., 1991 ; Howes & Kapur, 2009). Il existe de multiples sources de données impliquant et associant l'administration de cannabinoïdes et le fonctionnement dopaminergique. D'une part, il existe des interactions étroites entre le système dopaminergiques et endocannabinoide (Tanda, Pontieri, & Di Chiara, 1997). Par conséquent, les données indiquent que les récepteurs CB1R et les récepteurs de la dopamine (D1 ou D2) sont co-localisés dans plusieurs régions du cerveau (Hermann, Marsicano, & Lutz, 2002), et peuvent interagir au niveau de la transduction du signal de la protéine G/adénylyl cyclase dans ces régions (Meschler & Howlett, 2001). Une stimulation excessive des CB1R induite par le cannabis peut entraîner une augmentation de : la synthèse, la libération, le aux d'activation des neurones, du nombre et/ou de l'affinité des récepteurs et du taux de renouvellement de la dopamine (Banerjee, Snyder, & Mechoulam, 1975 ; Pertwee, 2005). Il est également prouvé que le cannabis exogène perturbe le système eCB, ce qui entraîne une transmission dopaminergique excessive dans le tractus mésolimbique (Cheer et al., 2004 ; Diana, Melis, & Gessa, 1998). Étant donné que la transmission de la dopamine dans la région mésolimbique a été associée à une aggravation transitoire des symptômes positifs (Laruelle & Abi-Dargham, 1999), cela explique l'augmentation des symptômes psychotiques due au cannabis chez les personnes sains et consommateurs de cannabis cela qui peut également expliquer la sensibilité accrue des patients schizophrènes aux effets psychotomimétique du cannabis (D'Souza et al., 2005 ; D'Souza et al., 2004).

Les effets psychostimulants du cannabis ont également été expliqués à l'aide d'une théorie de la "saillance anormale" dans laquelle le THC conduit à une augmentation des faits étranges

qui sont souvent mal interprétées (Kapur, 2003). On pense que la libération chaotique et stimulus indépendante de la dopamine dans le cerveau est liée à l'apparition de symptômes psychotiques. Le déclenchement intempestif des neurones dopaminergiques lors d'un simple événement quotidien de la vie, entraîne une augmentation de l'attention et a une attribution motivationnelle excessive à ces stimuli non pertinents (Kapur, 2003). Les hallucinations et les délires peuvent donc provenir d'explications cognitives de ces expériences altérées. Les neurones GABA exprimant CB1R jouent un rôle déterminant dans l'orchestration de la synchronisation des cellules pyramidales dans l'intervalle de fréquences gamma (40 Hz) (Hoffman et al., 2001 ; Traub et al., 1996) et ces oscillations arbitrent les processus perceptifs et cognitifs. L'activation des CB1R présynaptique sur les neurones de l'hippocampe GABAergique induisent une diminution de la libération de GABA (Freund, Katona, & Piomelli, 2003), entraînant une réduction de la puissance des oscillations du réseau hippocampique (Hajos et al., 2000). De tels événements perturberont la synchronisation de l'activité des cellules pyramidales et interféreront avec la consolidation de la mémoire et les mécanismes normaux de contrôle, provoquant à la fois des symptômes cognitifs et psychotiques (D'Souza, Sewell, & Ranganathan, 2009 ; Hoffman & Lupica, 2000 ; Wilson & Nicoll, 2002). L'administration de cannabis est également associée à des changements dans d'autres mesures neurophysiologiques qui peuvent, en partie, faciliter ces symptômes, y compris la suppression de la P50, l'inadéquation négative et le potentiel du P300 (Gallinat, Rentzsch, & Roser, 2012).

La projection de dopamine mésocorticale du VTA à la PFC est intégrale pour le fonctionnement intact de la PFC (Tzschentke, 2001). Bien que l'administration aiguë de cannabis puisse augmenter fortement le métabolisme et la libération de la dopamine corticale frontale (Jentsch et al., 1997), l'exposition répétée au cannabis peut déclencher un changement adaptatif qui diminue la libération de dopamine dans la PFC, mais pas dans les autres zones riches en dopamine comme le NAcc ou le striatum dorso-latéral (Verrico, Jentsch, & Roth, 2003). Cela fournit un mécanisme plausible pour comprendre comment l'usage chronique de cannabis peut induire une symptomatologie cognitive et négative. Les symptômes négatifs sont associés à des perturbations dans les réseaux frontaux ainsi que dans les régions striatales (Bloomfield et al., 2014). On pense également que les irrégularités de transmission dopaminergique induites par le cannabis sont médiatrices de symptômes négatifs. Par exemple, une étude récente a examiné l'association de la capacité de synthèse de la dopamine avec l'Apathy Evaluation Scale chez 14 grands consommateurs de cannabis. Une corrélation

inverse significative est apparue entre la capacité de synthèse de la dopamine (mesurée par [18F]-DOPA PET scan) et l'apathie, qui présente une caractéristique clé du " syndrome amotivationnel " (Bloomfield et al., 2014). Il est intéressant de noter que des données probantes suggèrent qu'il existe un niveau optimal d'activité dopaminergique pour la cognition intacte, de sorte qu'un excès ou une très faible activité dans le PFC peut compromettre la performance cognitive, particulièrement la mémoire de travail (Goldman-Rakic, 1995 ; Goldman-Rakic, Muly, & Williams, 2000).

Généralement, ces mécanismes neurobiologiques confirment l'existence d'un lien de causalité entre la consommation de cannabis et développement ultérieur de symptômes semblables à ceux de la schizophrénie. L'abondance des travaux de recherches sur le lien étroit entre l'usage de cannabis et la schizophrénie a mené à la proposition d'une "hypothèse cannabinoïde" de schizophrénie (Muller-Vahl & Emrich, 2008).

4. Le cannabis exacerbe-t-il les symptômes de la schizophrénie ?

Étant donné la gamme d'effets indésirables que le cannabis exerce sur le fonctionnement du cerveau et son rôle dans la précipitation d'un trouble psychotique, on peut intuitivement s'attendre à ce que le cannabis exacerbe davantage les symptômes positifs, négatifs et cognitifs chez les patients atteints de schizophrénie. Toutefois, la question de savoir si l'exposition au cannabis présente un impact négatif sur les résultats cliniques est une question clé qui sera abordée dans les autres parties.

5. Hypothèse d'automédication

L'automédication est une théorie souvent proposée pour expliquer les taux élevés de consommation de cannabis chez les patients schizophrènes. L'hypothèse de l'automédication postule que les patients consomment des substances pour soulager les symptômes associés la phase initiale de la maladie (c.-à-d. dépression, anxiété, symptômes négatifs) ou atténuer les effets secondaires des médicaments utilisés pour traiter cette maladie (Khantzian, 1985). Néanmoins, les données existantes ne soutiennent pas fortement cette hypothèse (Chambers, Krystal, & Self, 2001). Par exemple, un argument important contre la causalité inversée (ou rétro-causalité) est "l’effet d'ordre". C'est-à-dire que la consommation de cannabis survient souvent avant l'apparition des symptômes psychotiques et le diagnostic de schizophrénie, plutôt que l'inverse (Degenhardt et al., 2007 ; Linszen, Dingemans, & Lenior, 1994). En outre, la consommation de cannabis est associée à une exacerbation des symptômes psychotique

plutôt qu'à un soulagement symptomatique (D'Souza et al., 2005 ; Linszen, Dingemans, & Lenior, 1994). De plus, une étude a montré que les fluctuations quotidiennes des symptômes positifs, négatifs et dysphoriques n'étaient pas influencées par l'ampleur de la consommation de cannabis chez les patients schizophrènes (Hamera, Schneider, & Deviney, 1995). D'autres données proviennent d'une étude de cohorte menée en Grèce qui a examiné l'hypothèse de l'automédication en vérifiant si les expériences psychotiques subtiles comportant un élément de détresse auraient des associations plus fortes avec le cannabis que les expériences psychotiques sans détresse. Les résultats ont confirmé l'existence d'une association plus fortes entre le cannabis et les expériences psychotiques sans détresse, rendant l'automédication une explication improbable (Stefanis et al., 2004). Finalement, une étude longitudinale menée sur les raisons de la consommation de cannabis chez les patients, a également conclu qu'il y a peu de preuves à l'appui de cette théorie. Les données indiquent que les patients ayant subi un premier épisode à chaque moment au cours du suivi d'un an, ont indiqué que 'l'amélioration psychologique' était la principale raison de leur consommation de cannabis, suivie par des raisons sociales (Kolliakou et al., 2015). Ces motifs ont été considérés comme plus importants que les motifs liés au soulagement des symptômes positifs et/ou à l'atténuation des effets secondaires associés aux médicaments antipsychotiques. En résumé, il existe peu de preuves à l'appui des effets bénéfiques du cannabis utilisé come automédication pour soulager les symptômes de la schizophrénie.

6. Évolution clinique, symptômes positifs et négatifs

Plusieurs études transversales ont montré que la consommation de cannabis est l'un des principaux indicateurs d'une rechute psychotique chez les patients schizophrènes (Linszen, Dingemans, & Lenior, 1994). La non-observance thérapeutique et l'efficacité amoindrie des médicaments antipsychotiques ont également été associées à la consommation de cannabis chez les personnes atteintes de schizophrénie (Barrowclough et al., 2013 ; Bowers et al., 1990 ; Swartz et al., 2008). Selon d'autres études transversales, les consommateurs de cannabis présentent des symptômes psychotiques et positifs plus graves que les non-consommateurs (Addington & Addington, 2007). Conformément à ces résultats, une méta-analyse des études transversales de Yucel et al. (2012) a montré que les premiers consommateurs de cannabis ayant un premier épisode et les patients présentent des scores de symptômes positifs plus élevés que les patients non-consommateurs. Il est intéressant de noter que d'autres études transversales ont signalé des symptômes désorganisés moins graves et une atténuation des

symptômes négatifs chez les consommateurs comparativement aux non-consommateurs de cannabis (Bersani et al., 2002 ; Compton, Furman, & Kaslow, 2004).

En 2008, Zammit et ses collègues ont examiné de façon systématique 13 études longitudinales pour déterminer la force d'association entre la consommation de cannabis et les résultats cliniques (Zammit et al., 2008). L'étude a conclu que la consommation de cannabis était constamment associée à une augmentation des taux de rechute, de ré-hospitalisation, de diminution de l'observance du traitement et de mauvais fonctionnement psychosocial. L'étude a conclut que l'usage de cannabis était systématiquement associé à des taux élevés de rechutes, de ré-hospitalisation, d'une non-observance thérapeutique et de mauvais fonctionnement psychosocial. Les associations entre la consommation de cannabis et les symptômes psychotiques et les autres scores psychopathologiques étaient plus variables. Seulement trois études (sur les 8 incluses) présentaient des signes d'association entre la consommation de cannabis et une aggravation des symptômes positifs (Caspari, 1999 ; Degenhardt et al., 2007 ; Grech et al., 2005) alors qu'une seul une étude a signalé une association entre le cannabis et une diminution des symptômes négatifs (Horcajadas, 2002).

Depuis 2008, de nombreux chercheurs ont tenté de comprendre la relation complexe entre le cannabis et la psychopathologie. Foti et al. (2010) ont étudié la relation entre l'usage du cannabis et l'évolution de la schizophrénie sur une période de 10 ans après la première hospitalisation en psychiatrie. Les auteurs ont observé que les consommateurs de cannabis présentent des symptômes psychotiques plus dépressifs et plus graves, cette dernière relation semblant bidirectionnelle. Autrement dit, l'exposition au cannabis prédit la gravité de la psychose, et les personnes qui présentent des symptômes psychotiques plus graves étaient plus susceptibles de consommer du cannabis à l'avenir (Foti et al., 2010). Dans une autre étude, plusieurs profils de consommation de cannabis ont été identifiés dans un large échantillon de patients diagnostiqués pour un trouble psychotique (N = 678), et l'impact de la consommation de cannabis sur les résultats cliniques et fonctionnels a été évalué (van der Meer et al., 2015). Il a été établi que les consommateurs chroniques présentent les deux symptômes positifs et généraux, des rechutes psychotiques, et un mauvais fonctionnement global que les non-consommateurs et les consommateurs qui ont arrêté l'usage cannabis. En particulier, les données suggèrent également que l'impact négatif du cannabis pourrait être réversible du fait que des améliorations ont été observées lorsque les patients ont cessé de prendre du cannabis (van der Meer et al., 2015). Des données plus récentes suggèrent que, chez les patients ayant un premier épisode, le degré de d'usage cannabis ne semble pas

associé aux hallucinations, délires, et symptômes négatifs ou fonctionnement quotidien, alors que ceux qui ont diminué ou arrêté leur consommation de cannabis ont éprouvé une amélioration plus marquée de leurs symptômes cliniques au cours d'une période de suivi d'un an, par rapport aux consommateurs réguliers et non-consommateurs (Stone et al., 2014).

En revanche, Barrowclough et al (2013) n'ont signalé aucune association entre les changements de dose de cannabis et les changements de gravité des symptômes positifs, même lorsque les patients ont arrêté l'usage. Toutefois, l'absence d'association peut être due à un usage confondant des autres substances. Bien que les tendances de la consommation de cannabis puissent avoir changé, il n'est pas certain que la consommation d'alcool ou d'autres substances illicites a suivi une trajectoire similaire et a ainsi pu prévenir ou masquer une amélioration symptomatique. Par ailleurs, d'autres études n'ont pas appuyé l'existence d'une relation entre le cannabis et la symptomatologie. Une étude prospective a démontré que les patients qui présentent une co-morbidité schizophrénie/usage de cannabis ont été hospitalisés plus souvent que ceux qui ne consomment pas de cannabis, alors que les deux groupes ne présentent aucune différence sur le plan de la gravité des symptômes psychopathologiques (van Dijk et al., 2012). De même, une consommation importante de cannabis a été associée à une altération du fonctionnement psychosocial, mais elle n'a pas été corrélée avec la gravité des symptômes psychotiques (Barrowclough et al., 2013). D'autres études longitudinales ont également omis d'établir un lien entre la consommation de cannabis et la symptomatologie clinique, dont la dépression (Degenhardt et al., 2007 ; Faber et al., 2012 ; Gonzalez-Pinto et al., 2011 ; Stirling et al., 2005).

Globalement, les recherches menées à ce jour au sujet des effets de la consommation de cannabis sur les résultats cliniques de la schizophrénie, présente une image confuse en raison de l'incohérence des résultats rapportés (Zammit et al., 2008). Les raisons de ce manque de résultats cohérents peuvent être dues à une variabilité méthodologique entre les études, à l'absence de contrôle d'un grand nombre de variables confusionnelles associées à de mauvais résultats et à la consommation de cannabis (c.-à-d. sexe, facteurs sociodémographiques, observance thérapeutique). En outre, la majorité des études ne portaient pas sur la consommation importante et chronique de cannabis, mais plutôt sur la consommation modérée ou irrégulière et la majorité des études ne comprennent pas des méthodes biochimique de la consommation de cannabis (ou de l'absence de consommation chez les non-consommateurs). Peu d'études ont été ajustées en fonction de la gravité de la maladie et le niveau de fonctionnement, mais la majorité d'entre eux ne se sont pas adaptés à la

consommation d'alcool ou d'autres drogues illicites (Zammit et al., 2008). De plus, étant donné que les taux d'attrition dans les études de cohortes sont généralement plus élevés chez les sujets qui souffrent de problèmes de santé mentale plus graves et chez ceux qui ont un trouble lié a l'usage de substance (TUS), alors que les résultats des données longitudinales peuvent sous-estimer l'impact réel du cannabis (Zammit et al., 2008). Des études adéquatent et bien contrôlée en laboratoire sont nécessaire.

En 2005, D'Souza et al, ont mené une étude importante de laboratoire pour déterminer les effets du THC chez des patients schizophrènes qui son rarement exposés préalablement au cannabis. Les résultats ont révélé une augmentation du score de la PANSS par rapport aux symptômes positif et généraux. Il est intéressant de noter que les scores négatifs de la PANSS augmentent de manière dose-dépendante. Les participants ont été plus émoussés, moins communicatifs, moins spontanés (D'Souza et al., 2005). Bien que cette étude présente clairement les effets aigus du THC, il est difficile de déduire les effets d'une consommation chronique et à long terme de cannabis à partir d'une telle approche.

7. Symptômes cognitifs

Bien que les troubles cognitifs soient inhérents à la schizophrénie (Keefe, Eesley, & Poe, 2005), le rôle modérateur du cannabis sur les fonctions cognitives chez les patients reste incertain. Il est indispensable de comprendre cette relation dans la mesure où ces déficiences représentent des cibles raisonnables pour le traitement afin d'améliorer les résultats fonctionnels (Green, 1996).

A ce jour, cette thèse a examiné les preuves qui montrent l'influence du cannabis sur les processus neurodéveloppementaux, ainsi que le fonctionnement neurochimique et son rôle de catalyseur dans le développement de la schizophrénie. Théoriquement, on peut donc s'attendre à ce que le cannabis exacerbe le dysfonctionnement cognitif chez les patients schizophrènes. Cependant, une méta-analyse récente a révélé de meilleures fonctions cognitives chez les patients schizophrènes consommateurs de cannabis par rapport au non-consommateurs (Rabin, Zakzanis, & George, 2011 ; Yucel et al., 2012). Il faut signaler que l'ampleur d'effet observé se situait dans une fourchette de faible à moyenne (0,00-0,67). De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer ces effets procognitifs paradoxaux. Premièrement, les cannabinoïdes sont capables d'améliorer directement les performances cognitives en augmentant le flux sanguin, les processus métaboliques et la neurotransmission dans la PFC (Cohen, Solowij, & Carr, 2008 ; Coulston, Perdices, & Tennant, 2007a ; Jentsch et al., 1997).

Bien que cette théorie puisse aider à expliquer les effets aigus du cannabis sur les fonctions cognitives, elle ne contribue pas à soutenir les effets à long terme associés à l'administration chronique et fréquente de cannabis (Verrico, Jentsch, & Roth, 2003). Des études cliniques et non cliniques ont également montré que le cannabis peut avoir des propriétés neuroprotectrices et neurodégénératives, qui peuvent exercer un effet positif sur les fonctions cognitives (Hampson et al., 2000 ; Jiang et al., 2005).

Au contraire, la plupart des scientifiques conviendraient qu'un meilleur fonctionnement cognitif chez les patients consommateurs du cannabis est un phénomène primaire, et non un résultat de la consommation de cannabis. En d'autres termes, les patients présentant une comorbidité de CUD peuvent appartenir à un sous-groupe de schizophrénie qui englobe un meilleur ajustement prémorbide et un meilleur quotient intellectuel, ainsi qu'un pronostic global (Dixon et al., 1991 ; Ferraro et al., 2013). Ces consommateurs de substances peuvent posséder des aptitudes sociales qui leur permettent de naviguer dans les milieux de drogue et leur permettent de faciliter aussi bien l'achat que l'acquisition de substances illégales (Arndt et al., 1992). Ces caractéristiques ont été associées à une meilleure cognition sociale et à des capacités cognitives plus importantes chez les personnes schizophrènes (Arnold et al., 2015 ; Silverstein, Mavrolefteros, & Close, 2002). Toutefois, cette théorie ne concerne peut-être pas spécifiquement le cannabis, mais elle peut s'étendre à toutes les substances illicites en général. Il a également été proposé que les performances cognitives préservées des patients consommateurs du cannabis soient moins vulnérables à la psychose et ils représentent une trajectoire de développement dans laquelle l'usage de cannabis est nécessaire pour déclencher une psychose (Schnell et al., 2009). Par conséquent, dans le contexte de la consommation de cannabis, les personnes qui développent une psychose présentent souvent un meilleur fonctionnement cognitif en raison d'une diminution des facteurs de risque neurodéveloppementaux ainsi qu'une meilleure pronostique par rapport aux personnes qui développent le trouble à partir d'une voie étiologique différente (Leeson et al., 2011 ; Loberg et al., 2014). En d'autres termes, le cannabis peut faciliter la transition vers une psychose qui ne se serait peut-être pas autrement survenue. D'autres études ont démontré que les patients qui ont consommé du cannabis présentent moins de signes neurologiques légers (Ruiz-Veguilla, Callado, & Ferrin, 2012) et des IRM plus intactes (Cunha et al., 2013) que ceux qui n'en ont pas consommé.

Les preuves que le fonctionnement cognitif est supérieur chez les patients consommateurs du cannabis sont plus nombreuses que le nombre d'études qui ont démontré les effets négatifs de

la consommation de cannabis sur le fonctionnement cognitive chez les schizophrènes, mais les données relatives à l'effet d'une nouvelle aggravation est considérable. Par exemple, une étude importante de laboratoire a été mené par D'Souza et al. (2005) a déterminé les effets du THC par voie intraveineuse en utilisant un plan « double aveugle », randomisé et les contrôles placebo. Les effets des trois doses de 0 mg, 2,5 mg et 5 mg de THC ont été comparés chez 13 patients schizophrènes stabilisés et 22 témoins sains. Les évaluations cognitives ont débuté 30 minutes après la prise de THC ou du placebo. Les patients atteints de schizophrénie ainsi que les témoins sains présentaient des troubles de la mémoire verbale et de l'attention liés à la dose, comparativement aux patients sous placebo. De plus, le groupe de schizophrènes a obtenu des résultats inférieurs au groupe de témoins dans ce domaine, ce qui a fait la preuve d'une sensibilité accrue face aux effets du THC sur la cognition. Ces résultats concordent avec ceux d'autres études qui rapportent des troubles de la mémoire verbale et de l'attention chez les patients consommateurs du cannabis comparativement à ceux qui n'en consomment pas (Lev-Ran et al., 2012). Une autre étude effectuée sur un échantillon de patients avec un premier épisode psychotique, a révélé que l'abus de cannabis est associé aux déficits de la prise de décisions, sans altération de la mémoire de travail et des fonctions exécutives (Mata et al., 2008). Dans une autre étude, la consommation de cannabis a été associée à des déficits cognitifs sociaux. Cependant, d'autres résultats cognitifs étaient indépendants des profils d'usage de cannabis (Sanchez-Torres et al., 2013). D'autres études confirment également l'absence dune différence significative entre les patients consommateurs et non consommateurs du cannabis (Bahorik, Newhill, & Eack, 2013 ; Scholes & Martin-Iverson, 2010 ; Sevy et al., 2007). Power et al. 2015 ont postulé que toute association observée entre le cannabis et la cognition pourrait s'expliquer par des facteurs de confusion résiduels. Dans leur étude auprès de 1237 patients ayant reçu un diagnostic de trouble psychotique, ils ont constaté qu'il n'y avait aucune différence dans le rendement cognitif actuel entre les non-consommateurs de cannabis et ceux avec des antécédents de consommation ou de dépendance de cannabis, après avoir contrôlé l'âge et l'âge au début de la maladie (Power et al., 2015). Cependant, il faut noter que l'étude n'a évalué qu'un nombre limité de domaines cognitifs (QI prémorbide et traitement de l'information). En accord avec cette notion, et après ajustement du fonctionnement prémorbide, Ringen et al. (2013) ont constaté que la présence de cannabis dans les urines n'était pas associée avec le niveau du fonctionnement cognitif.

Les études examinées dans ce document présentent des méthodologies très différentes et un grand nombre de ces études ne tiennent pas compte statistiquement des variables

confusionnelles potentielles. Il n'y a clairement pas de cohérence entre les études et il existe même un manque de cohérence interne entre les études (c.-à-d. entre les participants). Les facteurs suivants représentent des sources potentielles de variabilité et expliquent probablement les résultats contradictoires rapportés dans la littérature.

8. Définition d'un consommateur de cannabis

L'approche dans laquelle les consommateurs et les non-consommateurs de cannabis sont caractérisés dans ce document est diversifiée et variée. Plusieurs chercheurs définissent les consommateurs de cannabis en fonction des normes de diagnostic du DSM dans lequel tous les participants inscrits sont diagnostiqués par un trouble CUD (DeRosse et al., 2010; Kumra et al., 2005; Schnell et al., 2009). Toutefois, de nombreuses études ont caractérisé l'échantillon de consommateurs de cannabis selon des paramètres de tranche simples et arbitraires. Les critères d'inclusion de certaines études concernant le groupe des consommateurs de cannabis varient entre une consommation hebdomadaire au cours de la dernière année (Mata et al., 2008), et une consommation minimale de 0,5 g par jour au cours des deux dernières années (Jockers-Scherubl et al., 2007). Alors que d'autres études ont défini leurs groupes de consommateurs à travers une approche binaire. En d'autres termes, les participants ont été classés comme consommateurs ou non consommateurs sans aucun autre critère d'affinement (Scholes & Martin-Iverson, 2010). Toutes les autres variables (telles que l'impact sur le fonctionnement, la quantité de cannabis, la fréquence ou la durée de la consommation) n'ont pas été prises en compte.

Le groupe consommateurs-naïfs de cannabis de référence a été plus homogène d'une étude à l'autre. Dans la plupart des études, ils ont été définis comme une absence de diagnostic du DSM CUD. Cependant, l'utilisation de ce terme seul peut être trompeuse, car il est susceptible d'inclure les usagers occasionnels de cannabis et les usagers plus réguliers ou intensifs, dont le fonctionnement n'est pas perturbé (DeRosse et al., 2010). Jockers-Sherubl et al. (2007) ont résolu cette faille en précisant que les sujets non-consommateurs n'ont pas pu consommer du cannabis plus de cinq fois au cours de leur vie. Ce critère a été adopté par d'autres depuis lors (Schnell et al., 2009).

Le point le plus troublante et le plus problématique de ce manque de cohérence est la manière dont certains auteurs ont défini un " consommateur ", qui correspond à celle dont d'autres études ont défini leur groupe non-consommateurs. Par exemple, Ferraro et al. (2013) ont examiné le QI pré-morbide chez les patients ayant déjà consommé du cannabis en d'autres

termes, les patients qui ont consommé du cannabis au moins une fois. Pourtant, de tels critères seraient utilisés pour classer plusieurs non-consommateurs entre d'autres études (Jockers-Scherubl et al., 2007 ; Rabin et al., 2013 ; Yucel et al., 2012).

La pratique consistant à combiner les consommateurs actuels et anciens de cannabis pour former un groupe de consommateurs, semble constituer la règle plutôt que l'exception dans ce document. Cela pouvait être particulièrement préoccupant, surtout étant donné que le cannabis peut déclencher l'apparition des troubles cognitifs aigus, résiduels et à long terme (D'Souza et al., 2005 ; Pope et al., 2001). Dans une méta-analyse menée par Yucel et ses collaborateurs (2012), les auteurs ont constaté que la fonction cognitive supérieure observée chez les patients consommateurs de cannabis a été largement déterminée par des études comprenant des échantillons ayant un antécédent d'usage au cours de la vie plutôt qu'un usage récent ou actuel (Yucel et al., 2012). Par conséquent, étant donné que ces études sont transversales, il peut s'avérer utile et avantageux d'analyser les consommateurs de cannabis au cours de leur vie en fonction des consommateurs actuels ainsi que ceux qui ont des antécédents d'usage du cannabis. Selon les théories susmentionnées, on s'attendrait à ce que consommateurs récent et anciens, montrerait une amélioration des performances cognitives par rapport aux patients non-consommateurs.

9. Nicotine

Le tabagisme et la consommation de cannabis sont des facteurs de co-morbidité chez les patients schizophrènes (Aad et al., 2012). Le cannabis est la substance illicite la plus consommée par les consommateurs de tabac (Smart & Ogborne, 2000), et similairement, l'usage du tabac est souvent concomitant chez les consommateurs réguliers de cannabis (Amos et al., 2004). Des mécanismes neurobiologiques ont été avancés pour expliquer le lien solide entre le cannabis et le co-usage du tabac. Étant donné que le tabac est la substance illicite la plus couramment consommée par les patients schizophrènes, on peut s'attendre à ce que des associations analogues entre le cannabis et le tabac s'étendent tabac s'étendent à cette population. À l'appui de cette affirmation, une étude de Margolese et al. (2004) a révélé que les patients souffrant de troubles concomitants d'usage de substances, y compris le cannabis, ont été plus susceptibles de fumer des cigarettes (88,9 %) que ceux qui présentent uniquement un diagnostic de schizophrénie (49,6 %) (Margolese et al., 2004). D'autres études portant directement sur la comparaison entre les consommateurs et non-consommateurs de cannabis schizophrène ont également signalé une consommation moyenne de cigarettes au quotidienne

plus élevées dans le premier groupe que dans le deuxième (Jockers-Scherubl et al., 2007 ; Schnell et al., 2009 ; Sevy et al., 2007). De même, une autre étude a révélé que la proportion de fumeurs est plus élevée chez les patients consommateurs de cannabis comparativement aux non-consommateurs (Scholes & Martin-Iverson, 2010).

Il a été démontré que la nicotine, l'un des composants psycho-actifs du tabac, possède des effets pro-cognitifs chez les patients atteints de schizophrénie, ce qui explique que le tabagisme est associé à une meilleure performance cognitive (Adler et al., 1993 ; Sacfco et al., 2005). Étant donné que les fumeurs de tabac sont susceptibles d'être surreprésentés au sein du groupe des consommateurs de cannabis par rapport à celui des non-consommateurs, il est donc indispensable de mener des études sur le contrôle du tabagisme. Toutefois, bien que peu d'études ont tenu un contrôle de l'usage de cigarette dans leurs analyses (Jockers-Scherubl et al., 2007 ; Sanchez-Torres et al., 2013 ; Schnell et al., 2009), la plupart des études n'en ont pas tenu compte (DeRosse et al., 2010 ; Kumra et al., 2005 ; Mata et al., 2008; Stirling et al., 2005; Yucel et al., 2012). Dans une étude menée par Scholes et al. (2010), le nombre quotidien de cigarettes était étonnamment plus élevé chez les non-consommateurs de cannabis schizophrènes, cela peut toutefois résulter de leur définition de "consommateur de cannabis".

10. Abstinence

Une autre source cruciale de variation entre les études est la période écoulée entre la dernière consommation de cannabis et la réalisation d'un test cognitif. Selon cet intervalle, certaines études visent à évaluer l'impact de l'intoxication aiguë au cannabis (D'Souza et al., 2005), le sevrage ou les effets persistants et résiduels de l'exposition chronique a cette substance (Jockers-Scherubl et al., 2007 ; Schnell et al., 2009). Coulston et al. (2007) et DeRosse et al. (2010) ont exigé que les patients doivent s'abstenir de consommer du cannabis pendant au moins 24 heures avant le test afin de saisir la fenêtre étroite entre l'état d'intoxication et le sevrage (Budney et al., 2003). De plus, certaines études ne rapportaient pas s'il y avait eu ou non une interruption de la consommation de cannabis (Loberg & Hugdahl, 2009 ; Sevy et al., 2007 ; Stirling et al., 2005). En effet, ces études évaluent les différents phénomènes associés à la consommation de cannabis. Les chercheurs devraient bien définir les effets du cannabis qu'ils tentent de déterminer, la vérification biochimique, ainsi que l'autodéclaration, qui est essentielles à la fiabilité et à la validité des résultats.

11. Le sexe

La revue de la littérature suggère que les sujets atteints de troubles psychotiques avec comorbidité addictives sont majoritairement de sexe masculin (Kavanagh et al., 2004), et ce phénomène de répartition selon le sexe s'étend également aux TUS (Koskinen et al., 2010). On pense également que les hommes manifestent une apparition plus précoce de la schizophrénie, une aggravation de la maladie, des troubles cognitifs plus importants ainsi qu'un Fonctionnement pré-morbide plus grave que chez les femmes (Goldstein et al., 1994). Étant donné que le groupe de non-consommateurs de cannabis est majoritairement de sexe féminin alors qu'il existe des profils symptomatiques différents chez les deux sexes, ce qui montre l'importance de la prise en compte du sexe dans ces études.

12. Comorbidité de l'usage de substance

La poly-toxicomanie est fréquente chez les personnes souffrant de schizophrénie, tandis que d'autres substances psychoactives comme l'alcool, la cocaïne, les stimulants et les hallucinogènes sont associées à une altération du fonctionnement cognitif. C'est pour cela qu'il faut prendre en considération la présence d'une comorbidité de l'usage de substances. C'est pour cela qu'il faut prendre en considération la présence d'une comorbidité de l'usage de substances. A ce jour, une grande partie des recherches menées n'ont pas pris en compte les effets de la co-utilisation (Mata et al., 2008 ; Sevy et al., 2007 ; Stirling et al., 2005 ; Yucel et al., 2012), ce qui empêche donc de lier ces effets cognitifs à une substance spécifique.

IV. PROTOCOLE DE L'ETUDE

I. OBJECTIFS

La comorbidité cannabis-schizophrénie constitue un obstacle additionnel dans la prise en charge des patients schizophrènes, tandis qu'elle peut être perçue comme une opportunité non négligeable, pour la mise au point d'une stratégie thérapeutique adéquate. De fait, la problématique actuelle en termes de soins est ce genre de compartimentation entre l'équipe qui est en charge des patients schizophrènes et celle qui est en charge des toxicomanes. Les deux ignorent les travaux de l'autre, et chacun d'eux se croit incapable dans le domaine de l'autre. Une telle circonstance est souvent source de controverse : bien que les professionnels en psychiatrie prescrivent fréquemment des médicaments, les intervenants en toxicomanie ont tendance à rejeter ce genre de solution. Les patients qui présentent une comorbidité addictive se trouvent donc victimes d'un suivi inadapté et inadéquat, alors que les divers services excluent généralement ces patients et ne leur offrent pas la possibilité d'être suivis de façon appropriée. Les objectifs de notre étude sont les suivants :

Objectifs de l'étude

- Identifier les facteurs déterminant de l'usage de cannabis chez les patients schizophrènes hospitalisé à l'hôpital psychiatrique Ibn al Hassan de Fès.
- Comparer les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques d'un groupe de patients schizophrènes hospitalisé consommateurs et non consommateurs de cannabis.
- Décrire les caractéristiques liées a l'usage de cannabis chez la population de notre étude
- Déterminer la prévalence de l'usage de substance particulièrement le cannabis chez les patients schizophrènes hospitalisé.
- Confirmer ou réfuter l'usage de cannabis à l'aide d'une analyse toxicologique urinaire

- Analyser les facteurs de risques socio-économiques, culturels, environnementaux, associés à la consommation du cannabis chez les patients schizophrènes ;
- Identifier les groupes vulnérables à la consommation du cannabis par la mesure des associations entre les facteurs de risques et la consommation actuelle du cannabis ;
- Comparer le degré de sévérité de la maladie en utilisant les instruments valides, et fiables utilisés mondialement dans les études de santé mentale.

II. METHODES

1. Design de l'étude

Etude transversale à visée descriptive (la prévalence de l'utilisation du cannabis, les caractéristiques sociodémographiques des malades, les données cliniques) et analytique (les facteurs de risque, comparer les caractéristiques et les scores des échelles entre cas positifs et négatifs au test du cannabis). Durée de l'étude : 1 an, du 27 mai 2013 au 26 mai 2014. Lieu de l'étude est l'hôpital de psychiatrie Ibn Al Hassan, CHU Hassan II, Fès.

2. Population cible et échantillonnage

- Population cible : Patients schizophrènes adultes hospitalisés dans les services de psychiatrie à l'hôpital Ibn Al Hassan.
- Echantillonnage : La moyenne des nouveaux cas de patients schizophrènes hospitalisés entre 2009 et 2012 a été de 400, avec une prévalence attendu de 50%, un seuil de confiance à 95% , et un degrés de précision de 5%, nous avons estimé la taille à n=384 malades, nous avons ajouté 10% de non répondant la taille finale est de 422 ce qui correspond à la moyenne annuelle des nouveaux cas, ainsi nous avons opté pour une collecte exhaustive qui inclue tous les patients hospitalisés durant un an.

3. Définition de cas

Tout patient adulte, ancien ou nouveau cas, hospitalisé dans les services de psychiatrie de l'hôpital Ibn Al Hassan de Fès pour schizophrénie (les formes : paranoïde, désorganisée, catatonique, résiduelle, indifférencié) ou pour des troubles schizo-affectifs, et ayant été testé positif à la delta-9-THC par le laboratoire de toxicologie.

4. Critères d'inclusion

- Les patients schizophrènes hospitalisés durant la période de l'étude entre le 27mai 2013 et le 26 mai 2014 ;
- L'âge entre 18 ans et 65 ans ;
- Les patients présentant Les formes de schizophrénie suivantes : paranoïde, désorganisée, catatonique, résiduelle, indifférenciée, et les troubles schizo-affectifs ;
- Les prélèvements des urines sont réalisés dans un délai de 7 jours pour le cannabis et avant les 48h pour toutes les drogues (comme la cocaïne ou l'héroïne) ;

- Le prélèvement urinaire est réalisé une seule pour chaque patient ;

5. Critères d'exclusion

- Malade non consentant, non coopérant ;
- Les patients avec une comorbidité neurologique ou psychiatrique autre que les troubles dépressifs ;
- Les patients hospitalisé deux ou plusieurs fois pendant la période de l'étude.

6. Instruments et mesures

6.1. Données sociodémographiques

Les Variables démographiques, notamment l'âge et le sexe, statut matrimonial, mode de vie sociale (seul, en famille), enfants (présent, absent), niveau d'instruction (jamais scolarisé, primaire, secondaire, universitaire), ATCD d'incarcération, activités professionnelles (Régulière, irrégulière, absente), Niveau socio-économique (Bas (<2300 Dh ; Moyen (entre 2300 et 10000 Dh), Elevé (>10000 Dh)), lieu de provenance, et le milieu).

6.2. Données cliniques et thérapeutiques

Les variables cliniques, notamment l'âge au début de la schizophrénie, Ancienneté de la maladie, Nombre d'hospitalisations depuis le début de la maladie, durée moyenne d'hospitalisations : en jours, Type de trouble schizophrénique, Type de traitement (Classique (1ère génération), atypique (2ème génération), ATCD d'arrêt spontané du traitement.

6.3. Données liées à l'usage de cannabis et autres substances

Les antécédents de consommation de cannabis ont été consignés pour tous les patients.Les variables cliniques, notamment l'âge au début de la consommation du cannabis, tentative d'arrêt, dernier usage de cannabis (si arrêté), durée de consommation en année, ATCD d'usage de substance pour (cannabis, tabacs, cocaïne, héroïne, colle, psychotropes trouvé dans le dossier médical), voie d'administration (snifé, fumé, IV, Oral, sublingual), Notion d'usage du cannabis dans l'entourage, fréquence de la consommation (journalière, fréquente/occasionnelle), quantité consommée.

6.4. Analyse Toxicologique urinaire

Toutes les analyses d'urine ont été effectuées au Centre hospitalier Hassan II de Fes, département de laboratoire d'analyse médicale, service de Toxicologie. Un échantillon d'urine a été recueilli chez chaque dans un flacon ECBU. Les prélèvements urinaires sont conservés à +4°C et un test de dépistage quasi immédiat a été effectué au laboratoire de Toxicologie de CHU Hassan II. La confirmation de la consommation du cannabis : se fait par la détection des métabolites du cannabis (le Delta-9 tétrahydrocannabinol) dans les prélèvements d'urines des patients, collectées dans les services de psychiatrie et adressés au laboratoire du CHU Hassan II de Fès. L'analyse du laboratoire concerne aussi les autres drogues (Cocaïne, Morphine (Héroïne), Amphétamines, Méth-amphétamines, MDMA, Benzodiazépines, Barbituriques, TCA) à la recherche de la polyconsommation, par deux techniques :

- Test immuno-chromatographique rapide, méthode qualitative qui permet la détection des drogues et de leurs métabolites dans l'urine à un seuil de 50ng/l
- Test immuno-essai enzymatique homogène qui permet l'identification des drogues sur analyseurs OLYMPUS, La limite de détection descend à 25 ng/ml

6.5. Les échelles psychométriques

6.5.1. Echelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS)

Le PANSS est un entretien de diagnostique structuré de 30 items évaluant l'absence ou la gravité des symptômes de schizophrénie sur trois sous-échelles : symptômes positifs (items P1 à P7, y compris les hallucinations, les délires et la désorganisation conceptuelle), symptômes négatifs (items N1 à N7, y compris l'émoussement affectif, le retrait social et émotionnel, le manque de spontanéité) et symptômes psychopathologiques généraux (items G1 à G16, notamment les manières et attitudes, les pensées inhabituelles et le manque d'insight). Chaque item est noté sur une échelle allant de 1 (absent) à 7 (extrême), avec des items qui comprennent l'effet comportemental des symptômes ainsi que leur gravité. Le PANSS a été utilisé uniquement chez les patients. Il a été utilisé pour évaluer la stabilité des patients au dépistage ; pour être admissibles, les participants doivent avoir un score total inférieur à 70. Le PANSS a ensuite été utilisé pour évaluer l'évolution des symptômes au cours du sevrage.

6.5.2. Echelle de dépression Calgary (CDSS)

Le CDSS est un questionnaire semi-structuré conçu pour évaluer la gravité des symptômes dépressifs chez les personnes atteintes de schizophrénie. Il compense la présence de symptômes négatifs et d'effets secondaires extrapyramidaux des médicaments chez les patients. Le CDSS est une mesure composée de 9 items cotés de 0 (absent) à 3 (grave). Un score total >4 suggère la présence d'une dépression mineure, alors que les scores >7 indiquent une dépression majeure. Le CDSS n'a été utilisé que chez des patients.

6.5.3. Echelle d'Impulsivité de Barratt *(BIS-10)*

Le BIS est une mesure d'impulsivité largement utilisée. Il comprend 30 items qui sont notés de façon à produire six facteurs de premier ordre (attention, motricité, maîtrise de soi, complexité cognitive, persévérance et impulsivité d'instabilité cognitive) et trois facteurs de second ordre (attentionnel, moteur et impulsivité non planifiée).
Barratt décrit 3 dimensions :
- Impulsivité motrice : agir en dehors de la réflexion et incarner la dimension comportementale de l'impulsivité (action sans réflexion)
- Impulsivité cognitive : la rapidité de la prise de décision cognitive. Elle se caractérise par les difficultés potentielles éprouvées par les sujets au cours des tâches intellectuelles.
- Impulsivité non planifiée : manque d'anticipation et d'orientation vers l'avenir. Elle consiste à évaluer une dimension impulsive présumée indépendante de l'anxiété sans évaluer les dimensions de la personnalité rapprochée telles que la recherche de sensations, le sens du risque et l'extroversion.

6.5.4. Medication Adherence rating Scale (MARS)

Le MARS est une échelle d'observance thérapeutique. Il est constitué de 10 items à laquelle les sujets répondent oui/non. Les questions concernent le comportement du patient par rapport à son traitement, d'une part, et les conceptions suggestives du traitement, d'autre part. Les trois principales composantes de la variance sont mises en évidence

- La partie comportementale de l'observance ;
- L'attitude du patient à l'égard de la prise de médicaments ;

- Effets secondaires liés à l'attitude du patient à l'égard des psychotropes

Le résultat est représenté par un score total se situant entre 0 et 10. Un score élevé signifie un degré d'observance plus élevé, alors qu'un score général inférieur à 5 indique que les patients présentent une mauvaise observance thérapeutique.

6.5.5. Echelle d'impressions cliniques globales (CGI)

Le CGI est une échelle d'évaluation en 3 items qui mesure la gravité de la maladie (CGIS), l'amélioration ou le changement global (CGIC) et la réponse thérapeutique. Les parties de l'instrument portant sur la gravité et l'amélioration de la maladie sont utilisées plus fréquemment que la partie portant sur la réponse thérapeutique, que ce soit dans le contexte clinique ou en recherche.

Le CGI est évalué sur une échelle de 7 points, l'échelle de gravité de la maladie utilisant une gamme de réponses allant de 1 (normal) à 7 (parmi les patients les plus gravement malades). Les scores CGI-C vont de 1 (très nettement améliorés) à 7 (considérablement s'aggraver.).

Les évaluations de la réponse au traitement devraient tenir compte à la fois de l'efficacité thérapeutique et des effets indésirables liés au traitement et varier entre 0 (amélioration marquée et aucun effet secondaire) et 4 (inchangé ou pire et les effets secondaires sont plus importants). Chaque élément du CGI est coté séparément ; l'instrument ne fournit pas une note globale.

6.5.6. Echelle d'évaluation globale du fonctionnement (EGF)

L'EGF est un outil numérique (de 0 à 100) qui permet aux cliniciens et aux médecins psychiatres d'évaluer subjectivement le fonctionnement social, professionnel et psychologique des adultes (p. ex. la mesure dans laquelle un client répond adéquatement aux divers défis de sa vie). L'EGF n'est pas utilisé pour identifier les déficiences dues à des limites physiques ou environnementales. Le score EGF indique sur une échelle de 1 à 100 le degré auquel le fonctionnement psychosocial du patient est perturbé par des symptômes psychopathologiques.

6.5.7. Mini-International Neurosychiatric Interview (M.I.N.I.)

La MINI est une courte interview de diagnostique structuré, Co-développé par des psychiatres et cliniciens aux Etats-Unis et en Europe, pour le DSM-IV et l'ICD-10, sur des Troubles psychiatriques, avec une durée d'administration d'environ 15 minutes. Il a été conçu pour

répondre au besoin d'une interview psychiatrique structurée courte mais précise pour les essais cliniques multicentriques et les études épidémiologiques et comme une première étape dans le suivi des résultats dans un contexte clinique hors recherche. Le MINI est divisé en 15 modules identifiés par des lettres de (A) à (P) : dans notre étude 2 modules ont été explorés : (K) concerne les troubles liées à une substance non alcoolique (dépendance, abus de substance actuels), et (P) pour les troubles de la personnalité antisociale (pour la vie entière).

7. Procédure de la collecte des données

Pour chaque patient nous avons rempli une fiche d'exploitation et les questionnaires d'évaluations de la gravité des troubles psychiatriques sont remplis interviewé par l'équipe du service de psychiatrie (1 doctorante et 2 résidentes), la collecte des urines et l'analyse de dépistage des métabolites des substances (cannabis et autres drogues) a été réalisé par la doctorante et une équipe du laboratoire de toxicologie,

L'analyse statistiques ont été effectuées par le service d'épidémiologie de la faculté de médecine de Fès. Nous avons complété les données en consultant les dossiers des malades, les registres du laboratoire. Nous avons utilisé Excel 2007 et SPSS-21 pour l'analyse statistique des données.

8. La logistique de l'étude

Le matériel d'analyses, Flacons pour prélèvements des urines, les Kits de dépistages, ont été fourni par le laboratoire du CHU Hassan II, la quantité nécessaire est définie selon la taille de l'échantillon réparti sur toute la durée de l'étude.

9. Considérations étiques

- L'équipe des enquêteurs constituée de deux résidentes et une doctorante était tenu d'expliquer à chaque patient individuellement le type et l'objectif de l'enquête.
- Le consentement éclairé des patients se fait par écrit.
- Un code est attribué à chaque Malade, et le traitement des données a été réalisé dans l'anonymat.
- L'étude n'expose Le malade à aucun risque durant les différentes étapes de son déroulement, la saisie des données des patients ne contient pas son identité, seul le code attribué antérieurement qui est utilisé pour chaque enregistrement.

10. Analyses Statistiques

L'analyse statistique des données à été effectué par le logiciel Package for the Social Sciences (SPSS pour IBM) version 21.0. Tous les tests étaient bilatéraux et le niveau de signification a été fixé à $p < 0,05$.

Dans un premier temps nous avons procédé à une description de la population des cas en fonction des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques. Des tests t indépendants et des tests de chi carré ont été utilisés pour comparer les groupes en fonction des variables sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques à l'aide des corrélations de Pearson Product Moment. Les différences entre les groupes ont été analysées à l'aide de tests t-tests

Dans un deuxième temps une analyse univariée a été faite à la recherche dune association entre l'usage de cannabis et les différentes variables explicatives.

Dans un troisième temps nous avons recherché, par un modèle de régression logistique binaire multivariée, les facteurs explicatifs les plus associés à l'usage de cannabis.

V. RESULTATS

I. Analyse descriptive

1. Caractéristiques sociodémographiques des patients

1.1 Age

L'âge moyen de notre population était de 33 ans (± 9,1 ans), avec une prédominance de la tranche d'âge comprise entre 18 et 25 ans.

1.2 Sexe

90,1% (n=363) des patients étaient de sexe masculin avec sexe ratio sex-ratio m/f de 9,1 (Figure 4)

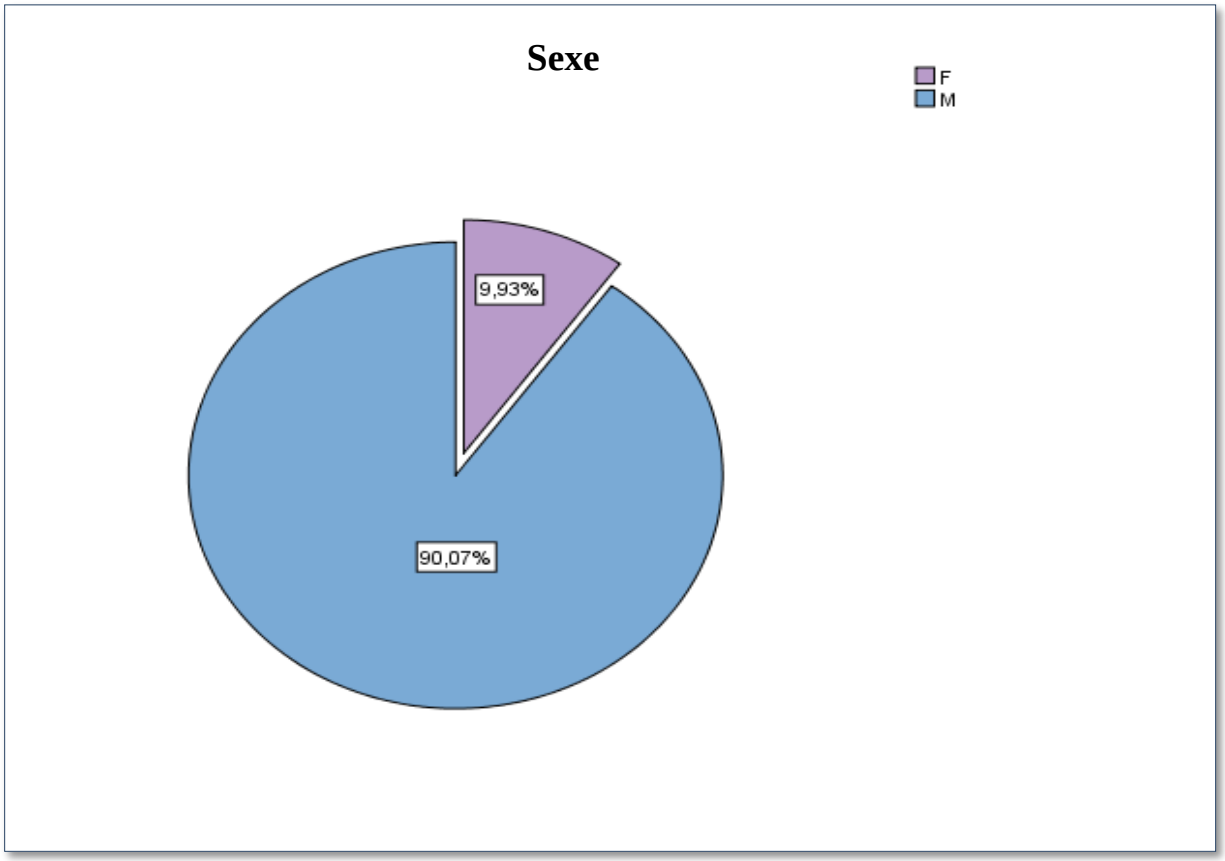


Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe

1.3 Statut professionnel

72,7 % des patients (n=393) étaient sans emploie. (Figure 5)

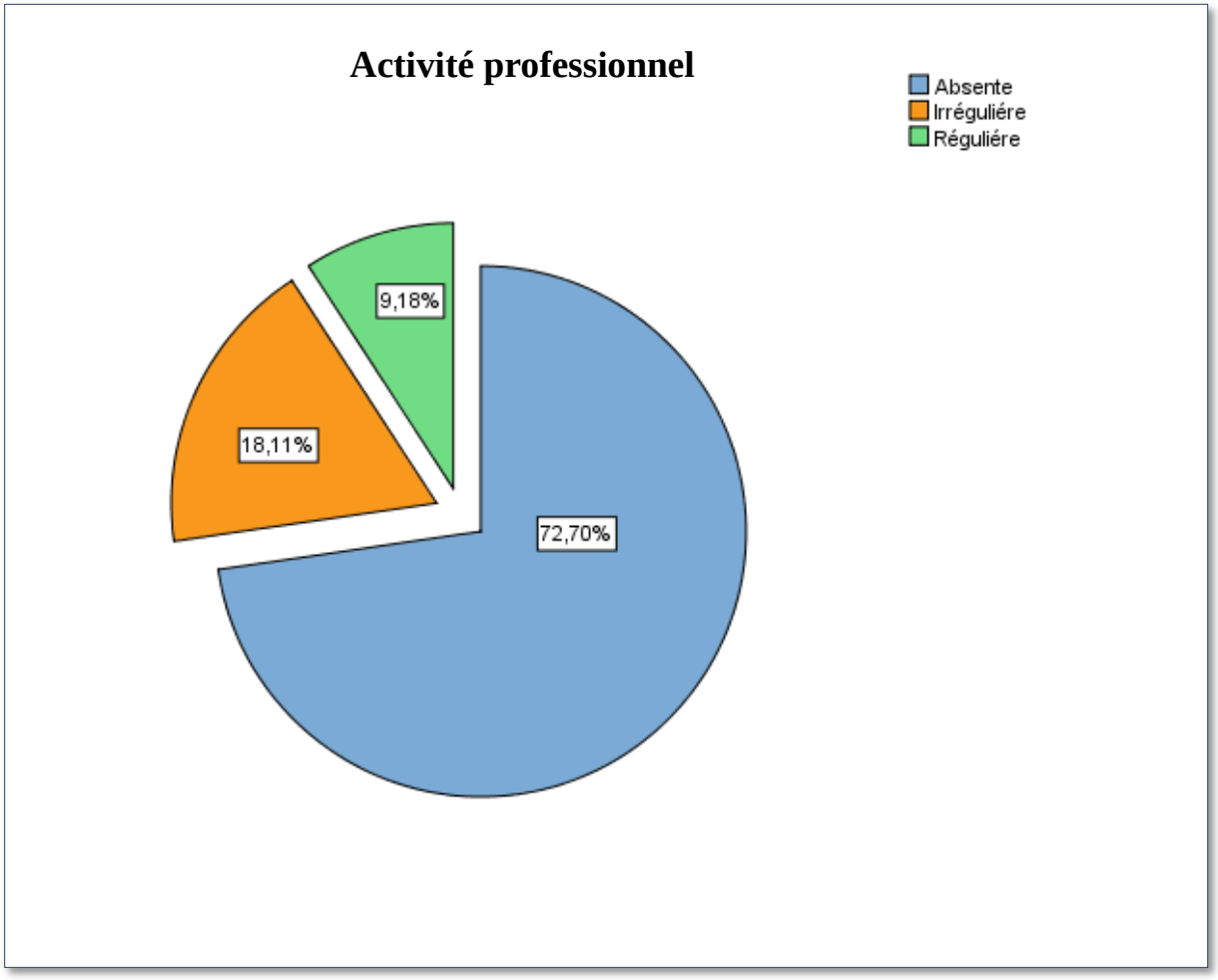


Figure 5 : Répartition des patients le statut professionnel

1.4 Niveau économique

88,1% (n= 355) des patients avaient un niveau socioéconomique bas inferieur à 2300 DH (Figure 6)

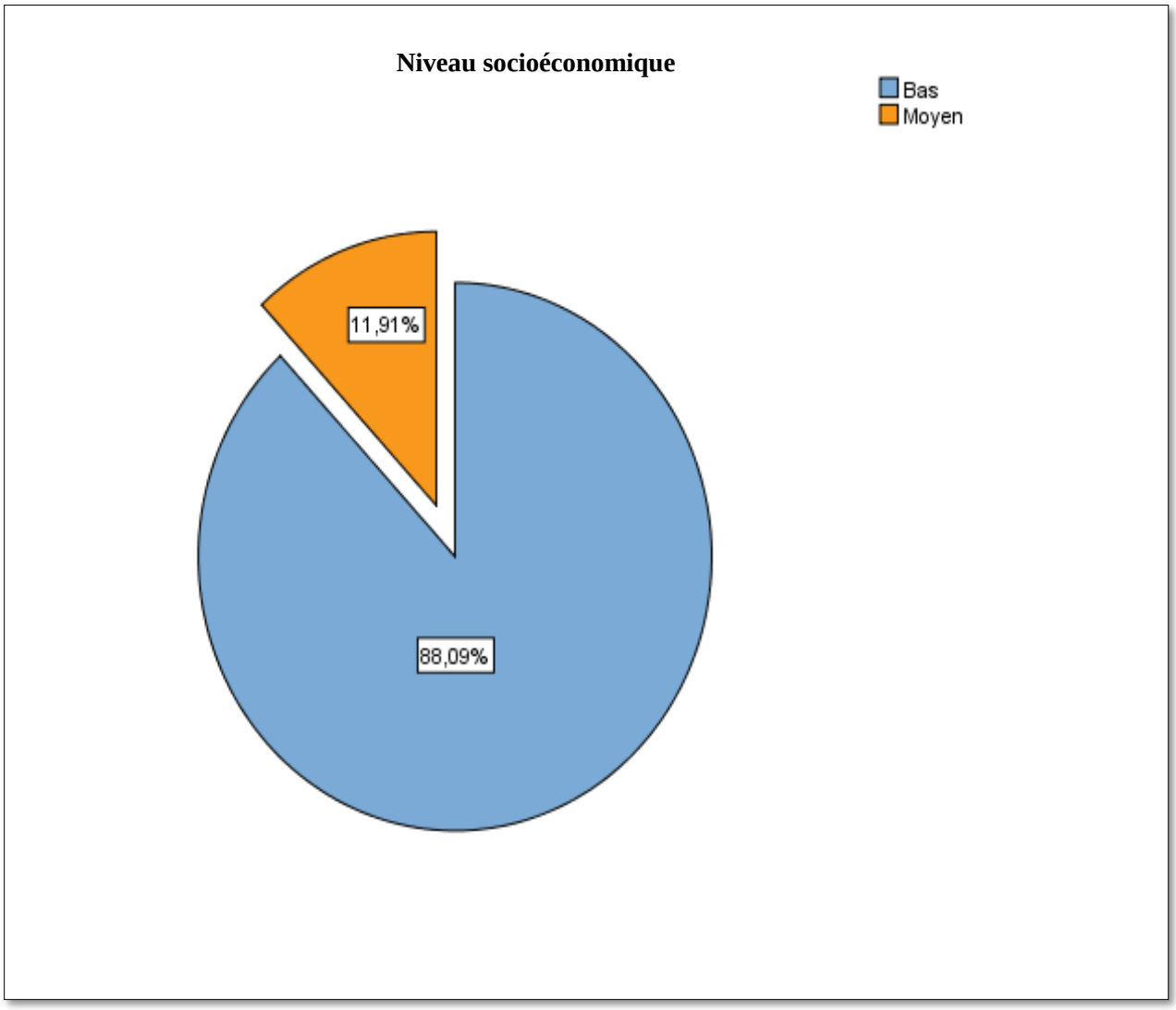


Figure 6 : Répartition des patients le statut professionnel

1.5 Vie sociale

84,6% des patients (n= 341) Avaient une vie en famille. (Figure 7)

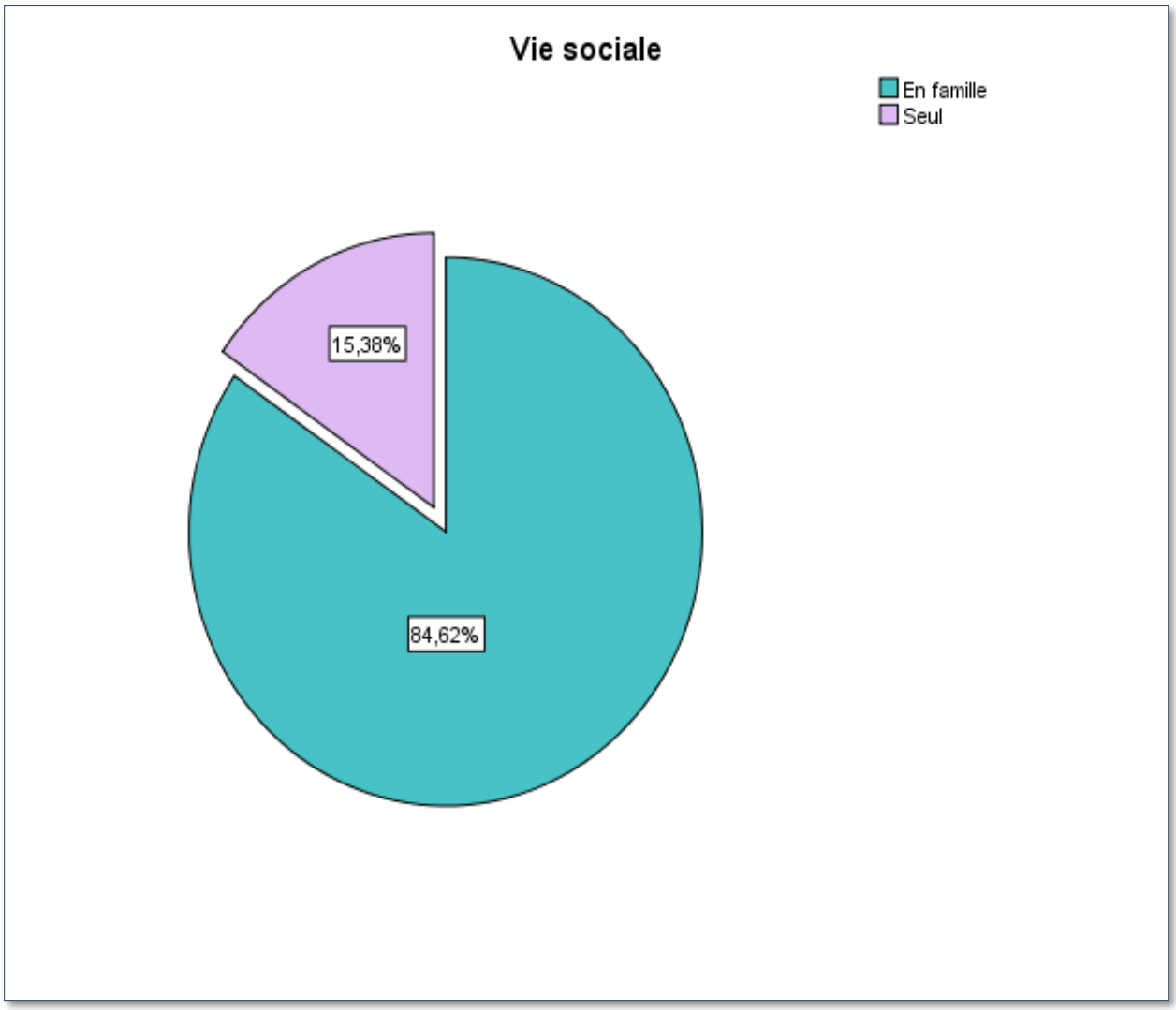


Figure 7 : Répartition des patients selon la vie sociale

1.6 Le statut matrimonial

76,2 % (n=307) des patients sont célibataires. (Figure 8)

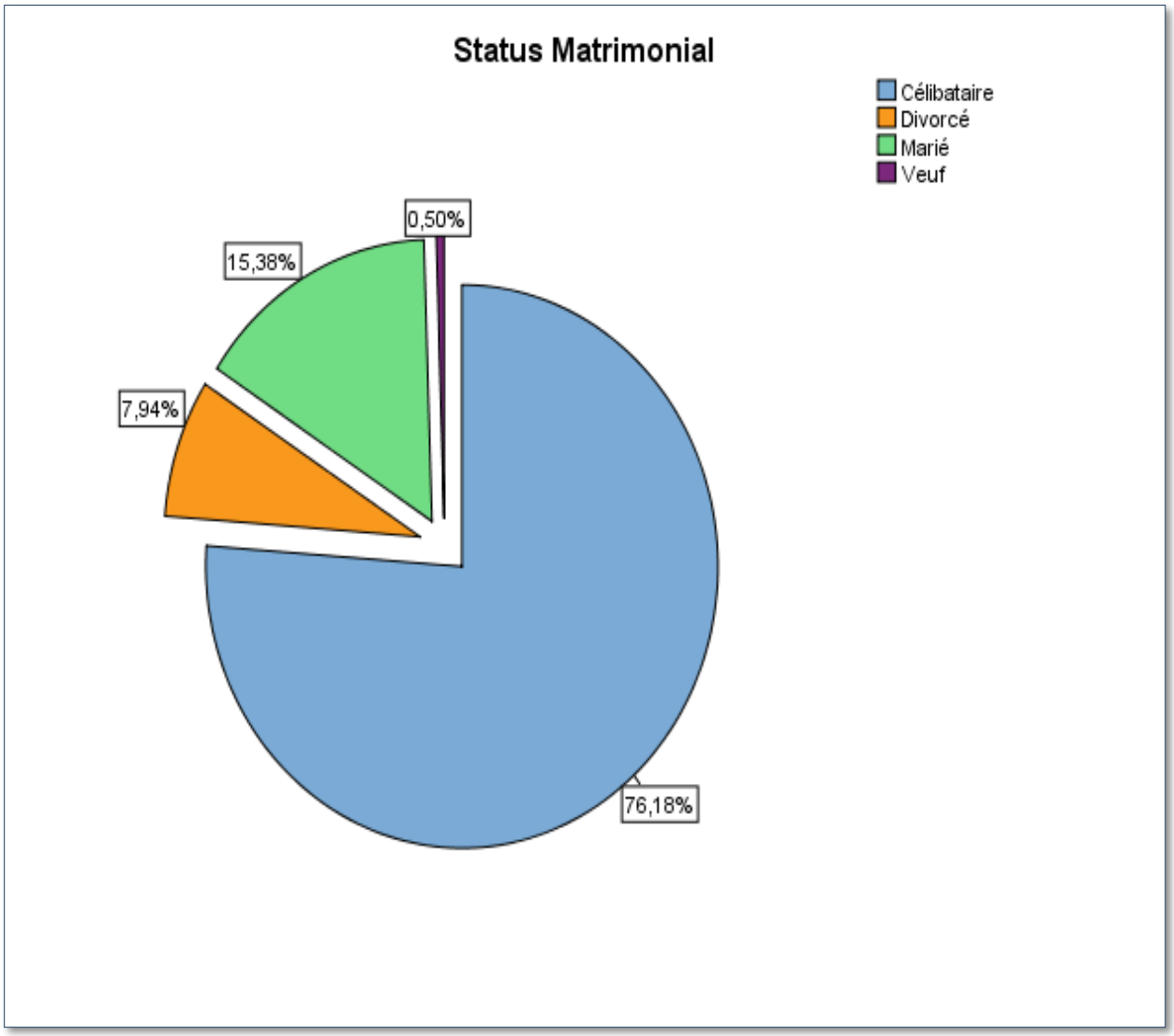


Figure 8 : Répartition des patients selon le statut matrimonial

1.7 Niveau d'instruction

A peut prés 41% des patients avariaient un niveau scolaire secondaire. (Figure 9)

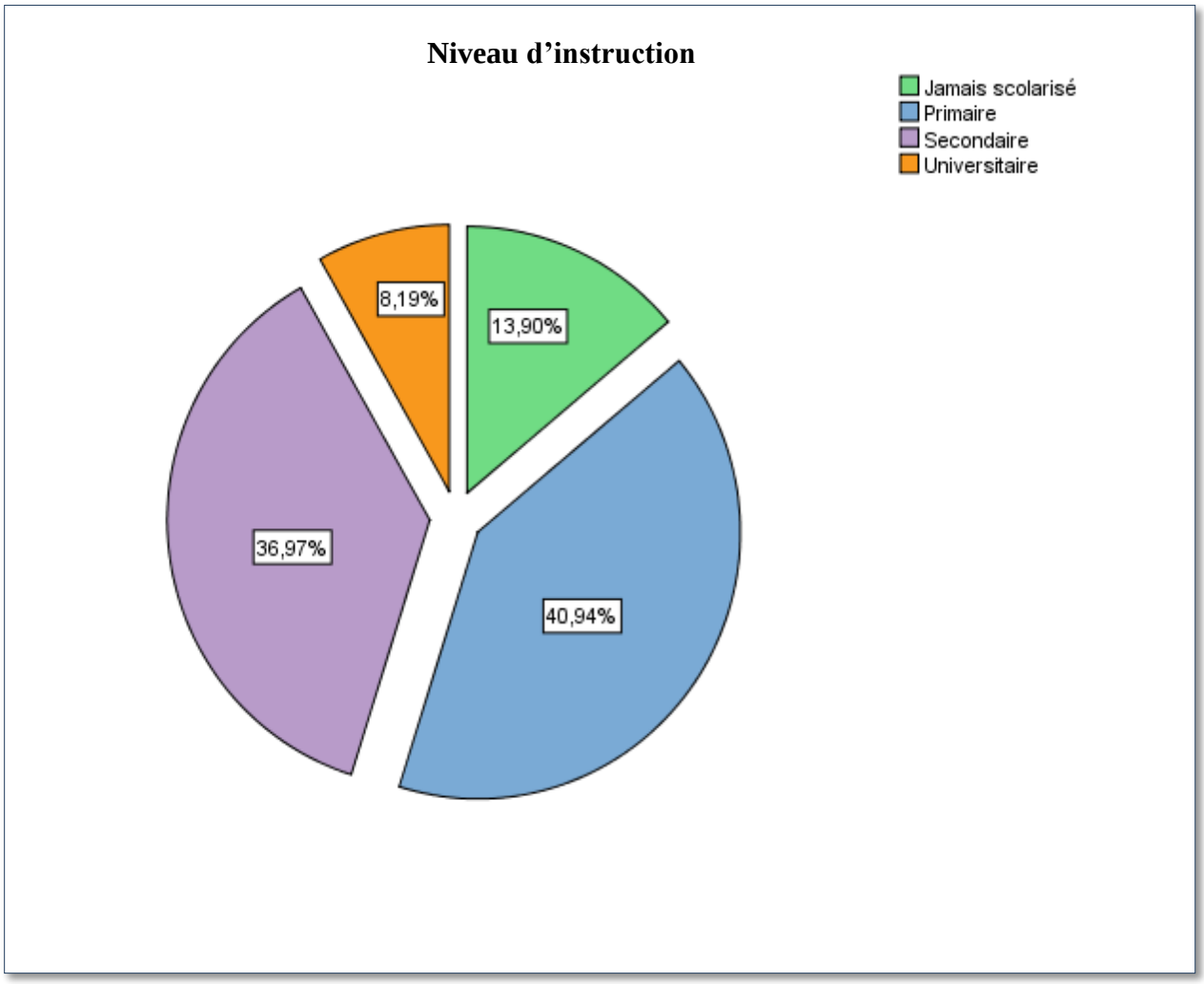


Figure 9 : Répartition des patients selon le niveau d'instruction

1.8 Origine géographique

Les 2/3 des patients (n=105) étaient d'origine rurale. (Figure 10)

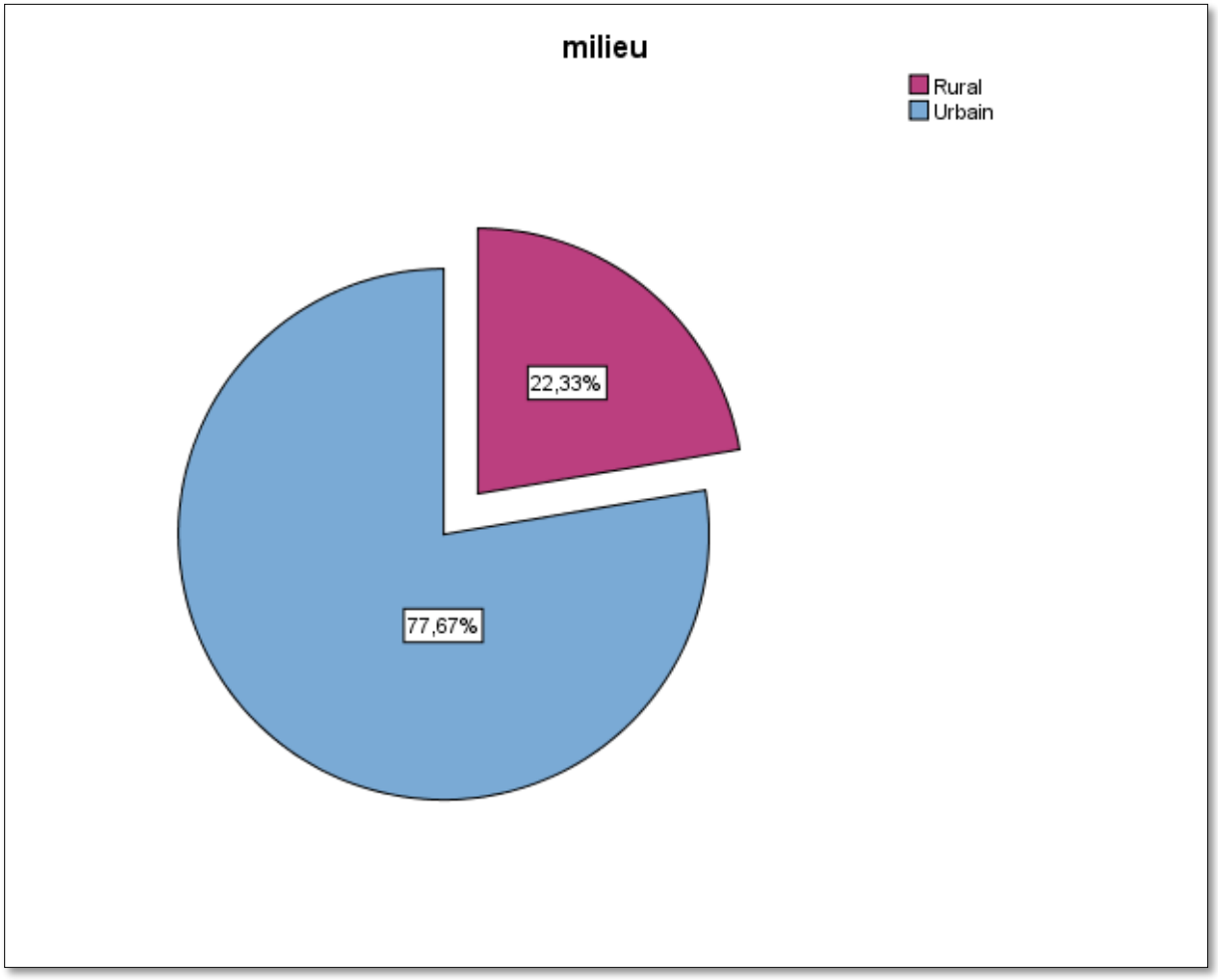


Figure 10 : Répartition des patients selon l'origine géographique

1.9 Lieu de provenance

La majorité des patients sont en générale d'origine de la région de Fès- Boulmane.

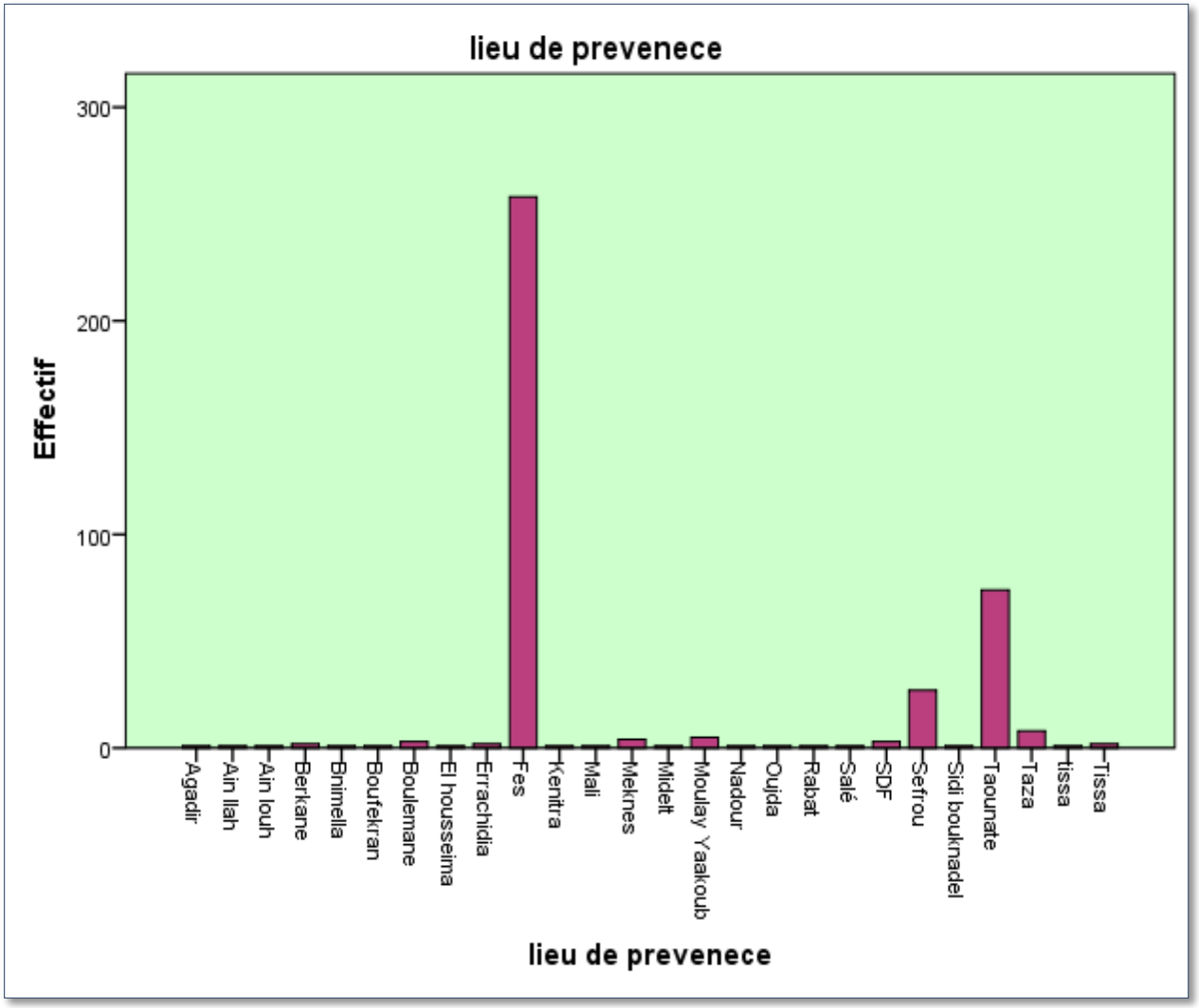


Figure 11 : Répartition des patients selon le lieu de provenance

1.10 Antécédent d'incarcération

76,9% des patients avaient un antécédent d'incarcération (figure 12)

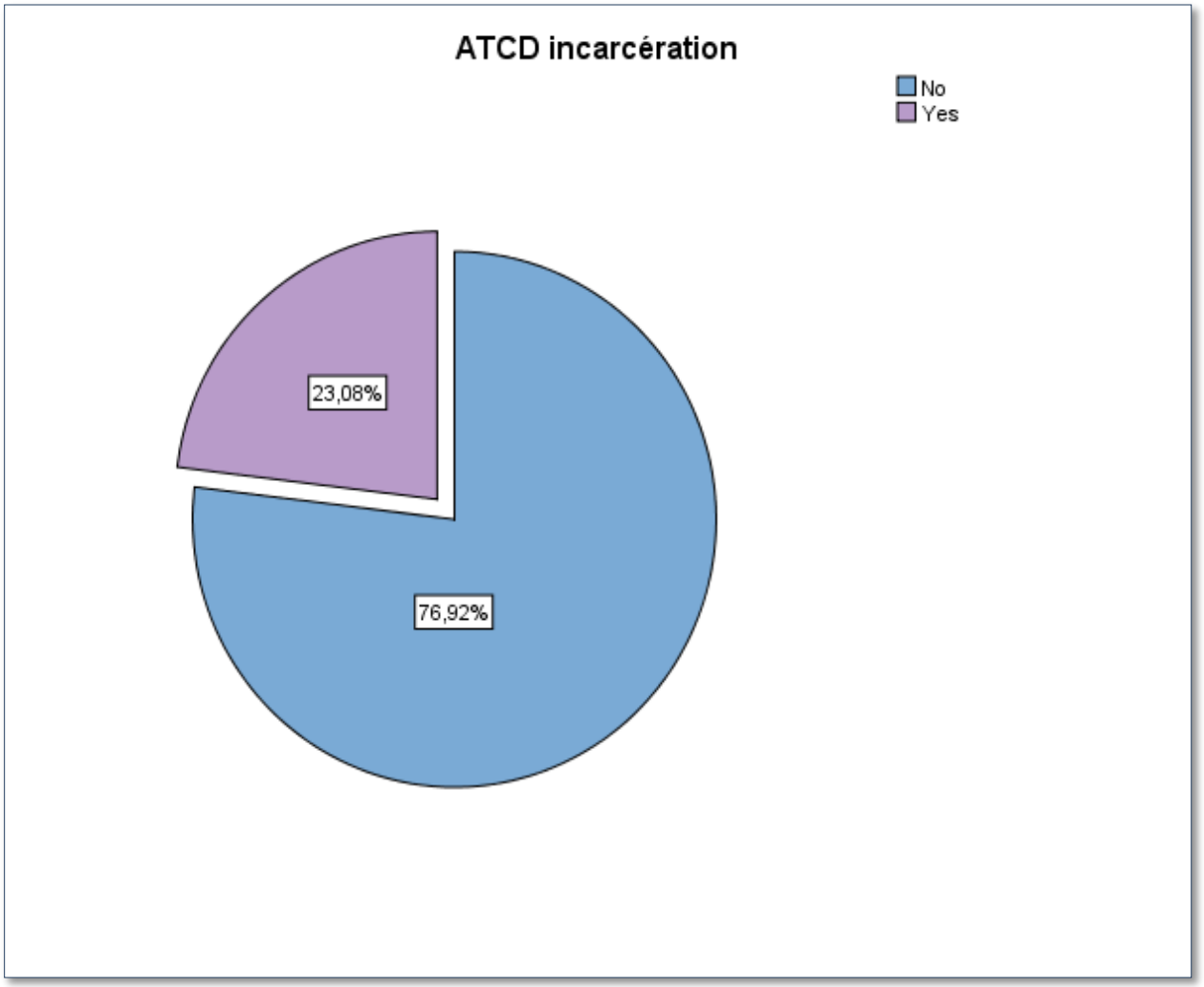


Figure 12 : Répartition des patients selon l'antécédent d'incarcération

2. Caractéristiques Cliniques et thérapeutiques

2.1 Type de trouble

La majorité des patients (n= 250) présentent une forme paranoïde de la schizophrénie suivaient par la forme désorganisé. (Figure 13)

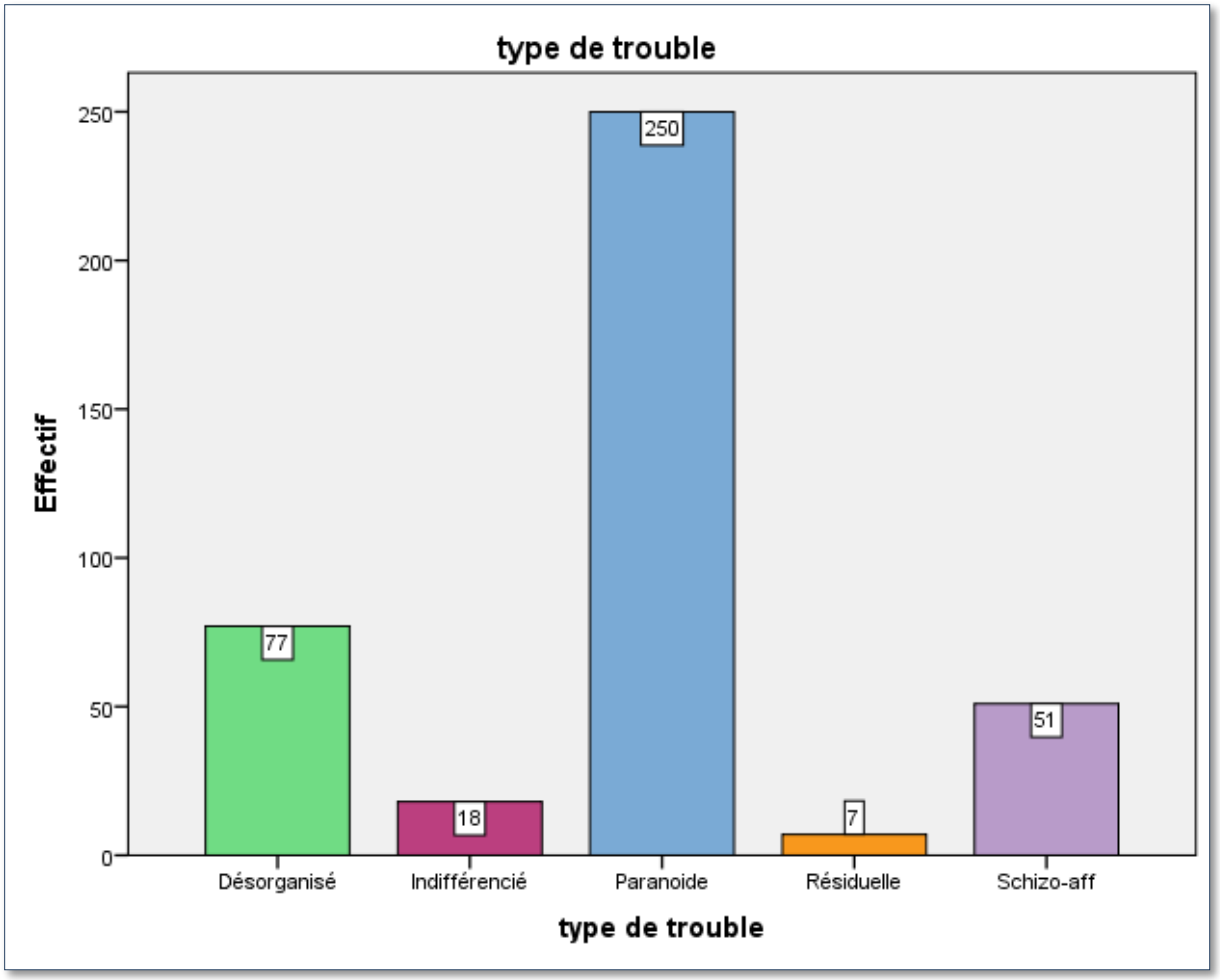


Figure 13 : Répartition des patients selon le type la forme clinique de la schizophrénie

2.2 Traitement utilisé

89,3% des patients étaient sous traitement antipsychotique classique. (Figure 14)

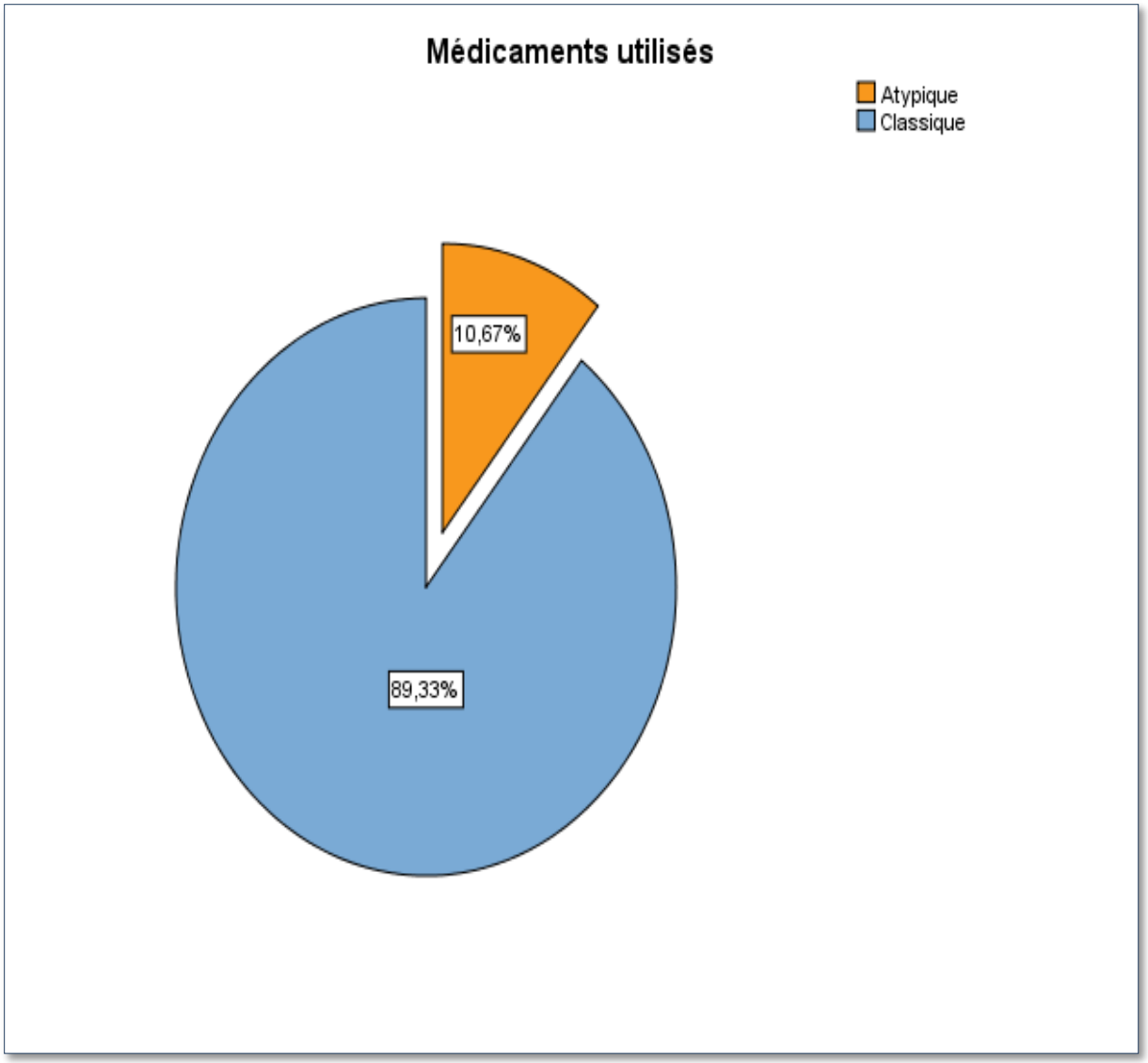


Figure 14 : Répartition des patients selon l'antécédent d'incarcération

2.3 Antécédent d'arrêt du traitement

La majorité 93,80 % des patients schizophrènes présentent un antécédent d'arrêt du traitement. (Figure 15)

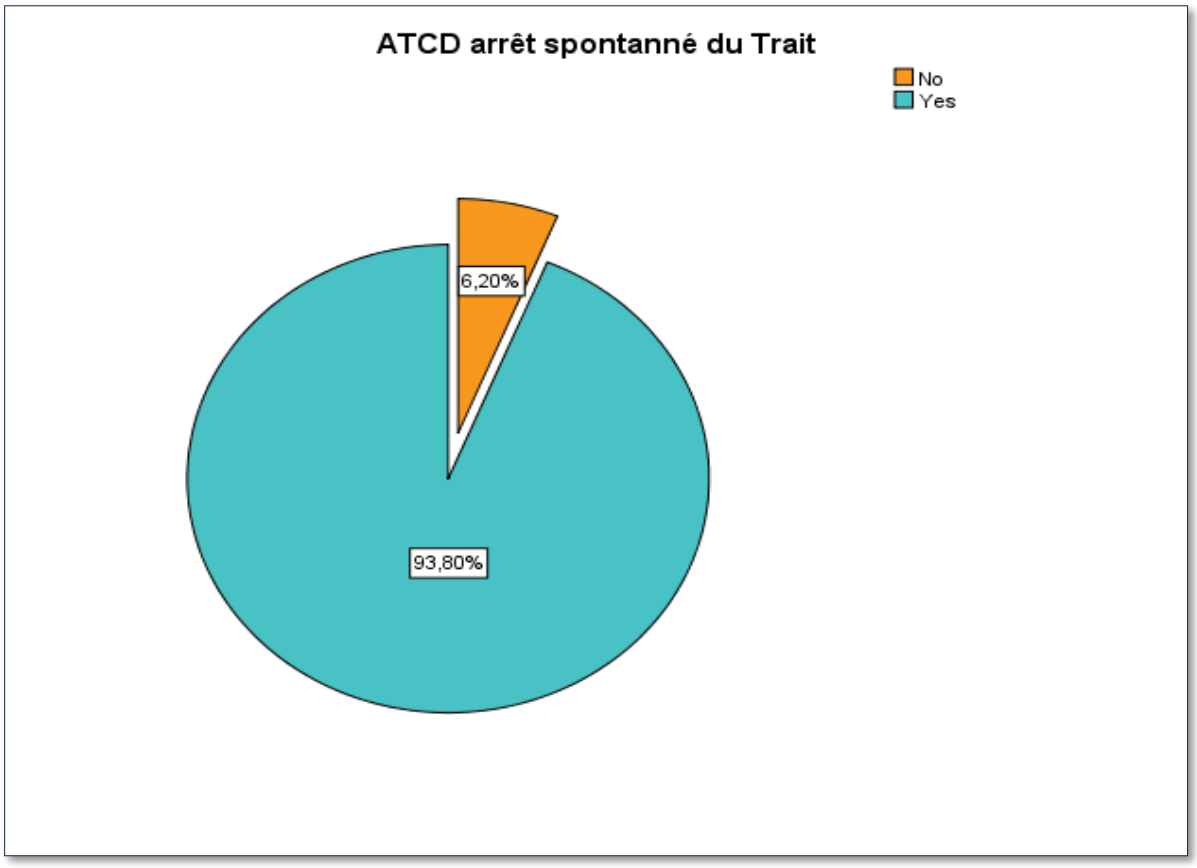


Figure 15 : Répartition des patients selon l'antécédent d'arrêt du traitement

3. Prévalence de substances

3.1 Prévalence de l'usage de substances en générale

Le tabac (76,6%) et le Cannabis (67,9 %) présentent les substances les plus utilisées par les patients schizophrènes hospitalisés de notre étude (Figure 16).

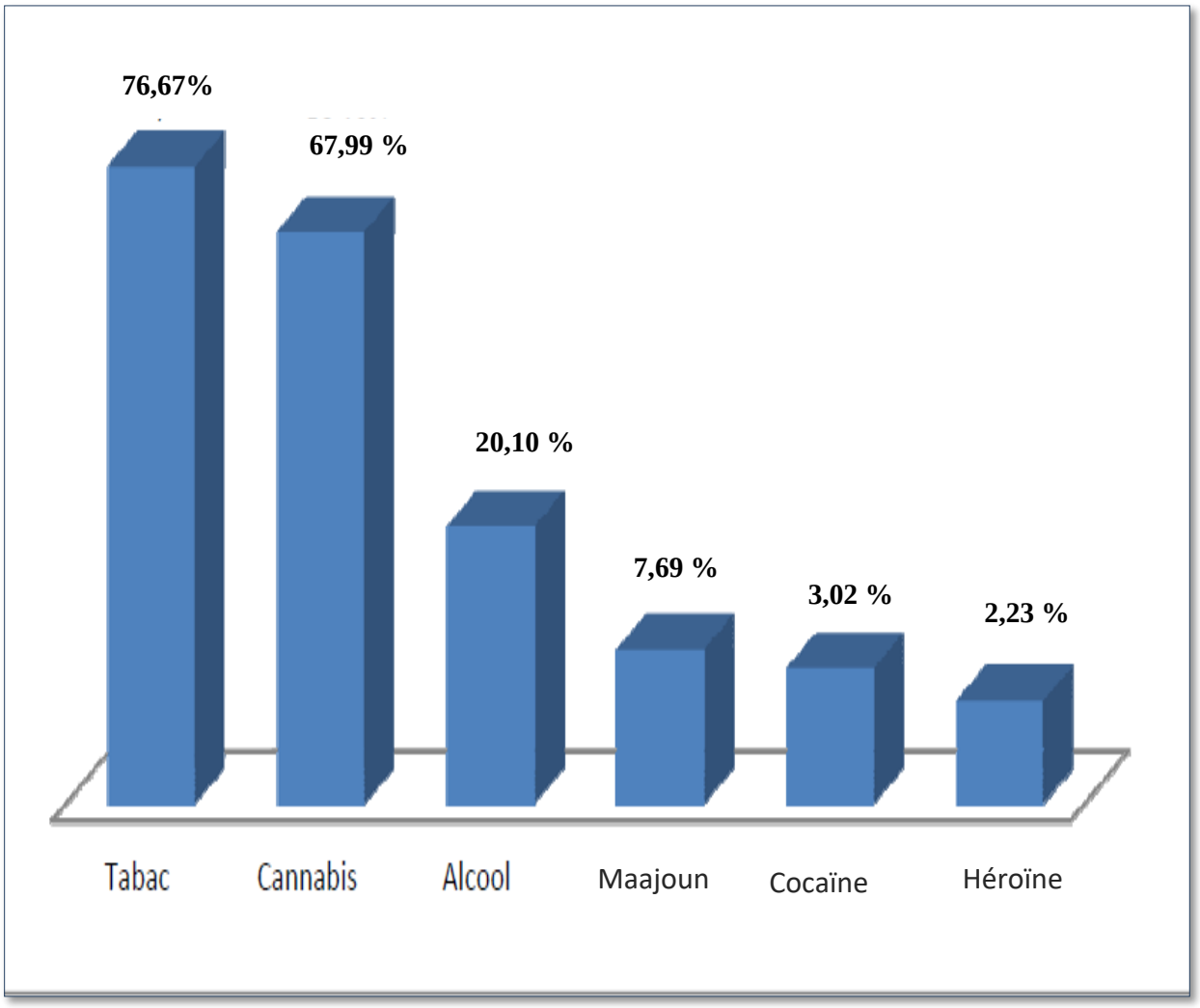


Figure 16 : Répartition des patients selon les substances psychoactives consommées

3.2 Prévalence de l'usage de cannabis confirmé par analyse toxicologique

La prévalence de l'usage de cannabis chez les patients schizophrènes de notre étude, selon l'analyse toxicologique urinaire, est de 49% (n=198). (Figure 17)

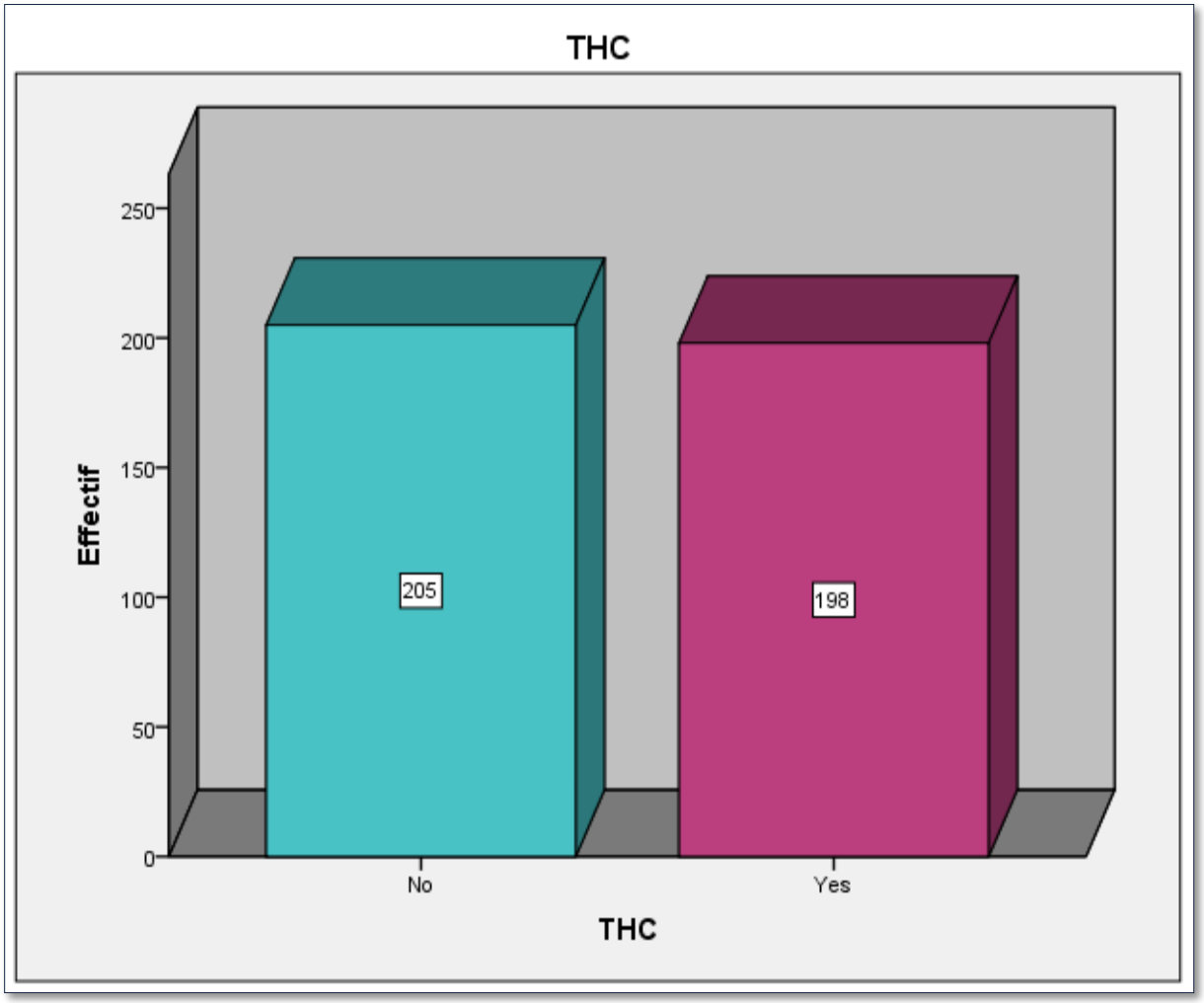


Figure 17 : Répartition des patients selon l'usage de cannabis

II. Analyse univariée

1. Corrélation entre l'usage de cannabis et les caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée

On constate une différence significative entre les deux groupes de schizophrènes consommateurs et non consommateurs de cannabis selon l'âge (p <0,001). Toutefois, l'usage de cannabis paraît plus fréquent dans la classe de la population la plus jeune. L'âge moyen est de 31,71 ± 8,54 ans pour les usagers schizophrènes de cannabis et de 34,35 ± 9,47 ans pour les non-usagers schizophrènes.

1.1 Rapport entre l'usage de cannabis et le sexe

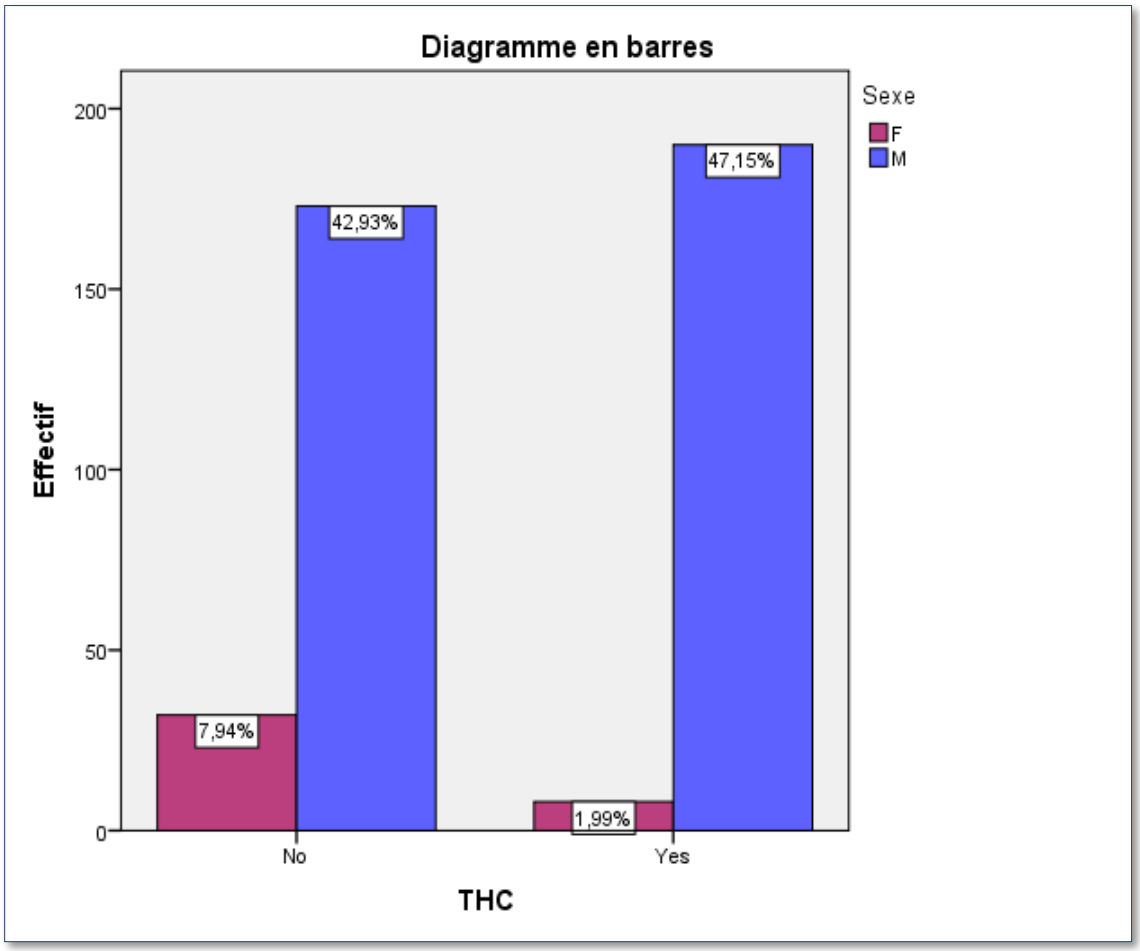


Figure 18 : Corrélation entre la consommation de cannabis et le sexe

La majorité des deux groupes de patients schizophrènes sont de sexe masculin, mais l'effectifs d'hommes est plus élevé dans le groupe des patients consommateurs, soit 52,3% pour 20% de femmes, contre 47,7% d'hommes pour 80% de femmes pour les patients non-consommateurs. On remarque une corrélation significative entre les deux groupes de schizophrènes consommateurs et non consommateurs de cannabis ($P<0,001$).

Il faut souligner que ce résultat est fondé sur une population de patients hospitalisés et que, dans la majorité des cas, les statistiques hospitalières appuient la prédominance masculine, bien que le sexe ratio soit de dans la psychose schizophrénique.

On ne pense pas que nous sommes loin de la réalité, car l'accès aux substances toxiques est plus facile pour les hommes que pour les femmes.

1.2 Corrélation entre l'usage de cannabis et le niveau d'instruction

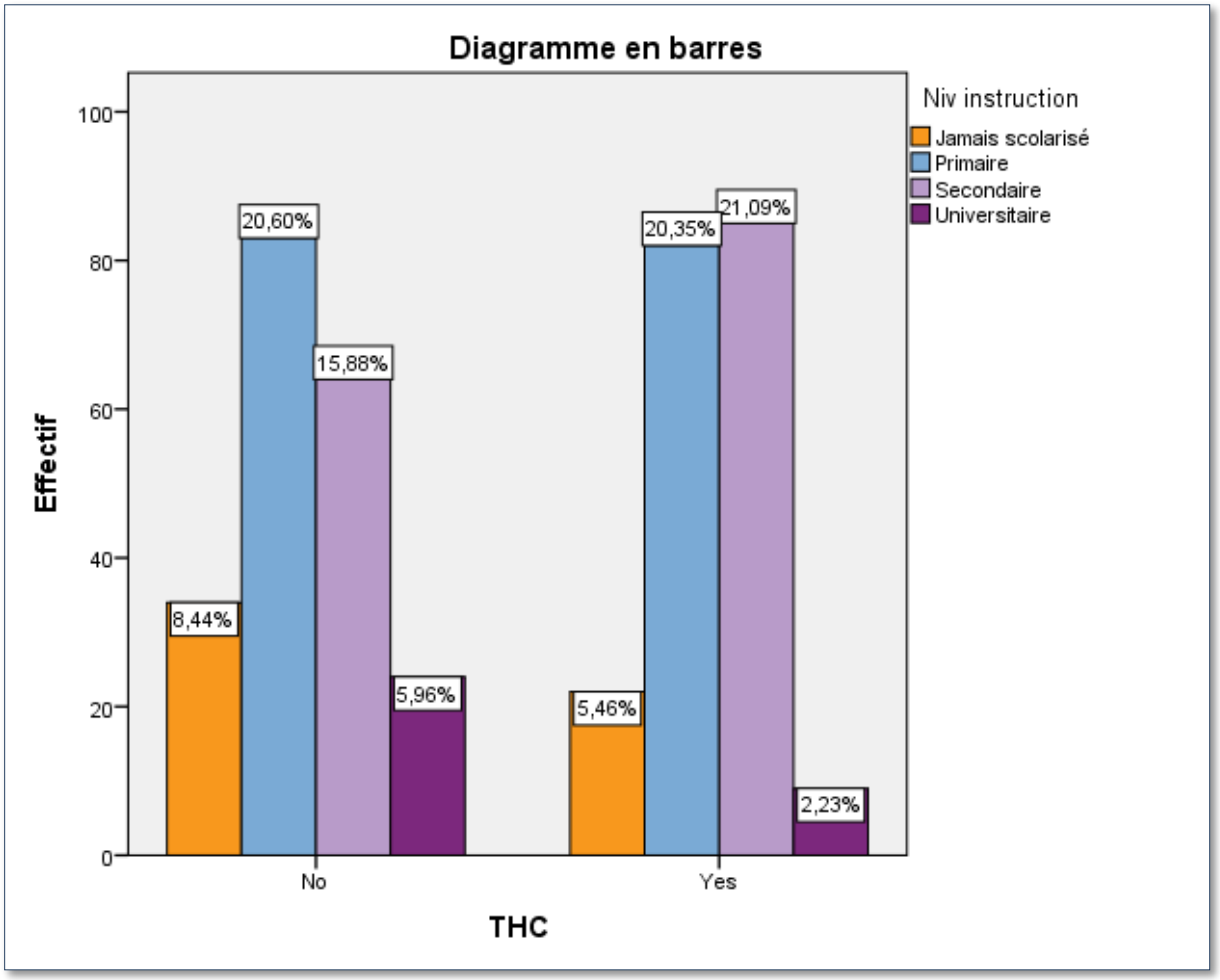


Figure 19 : Corrélation entre la consommation de cannabis et le niveau d'instruction

On ne constate aucune différence significative entre les deux groupes de schizophrènes consommateurs et non consommateurs de cannabis concernant le niveau scolaire (p=0,352). Ces patients ont signalé un double obstacle, celui de la déstabilisation psychologique et celui de l'incapacité à se débarrasser de la prise de substances psychoactives.

1.3 Rapport entre l'usage de cannabis et le milieu de provenance

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes des patients schizophrènes en ce qui concerne l'origine géographique (p=0,229) . (Figure 20)

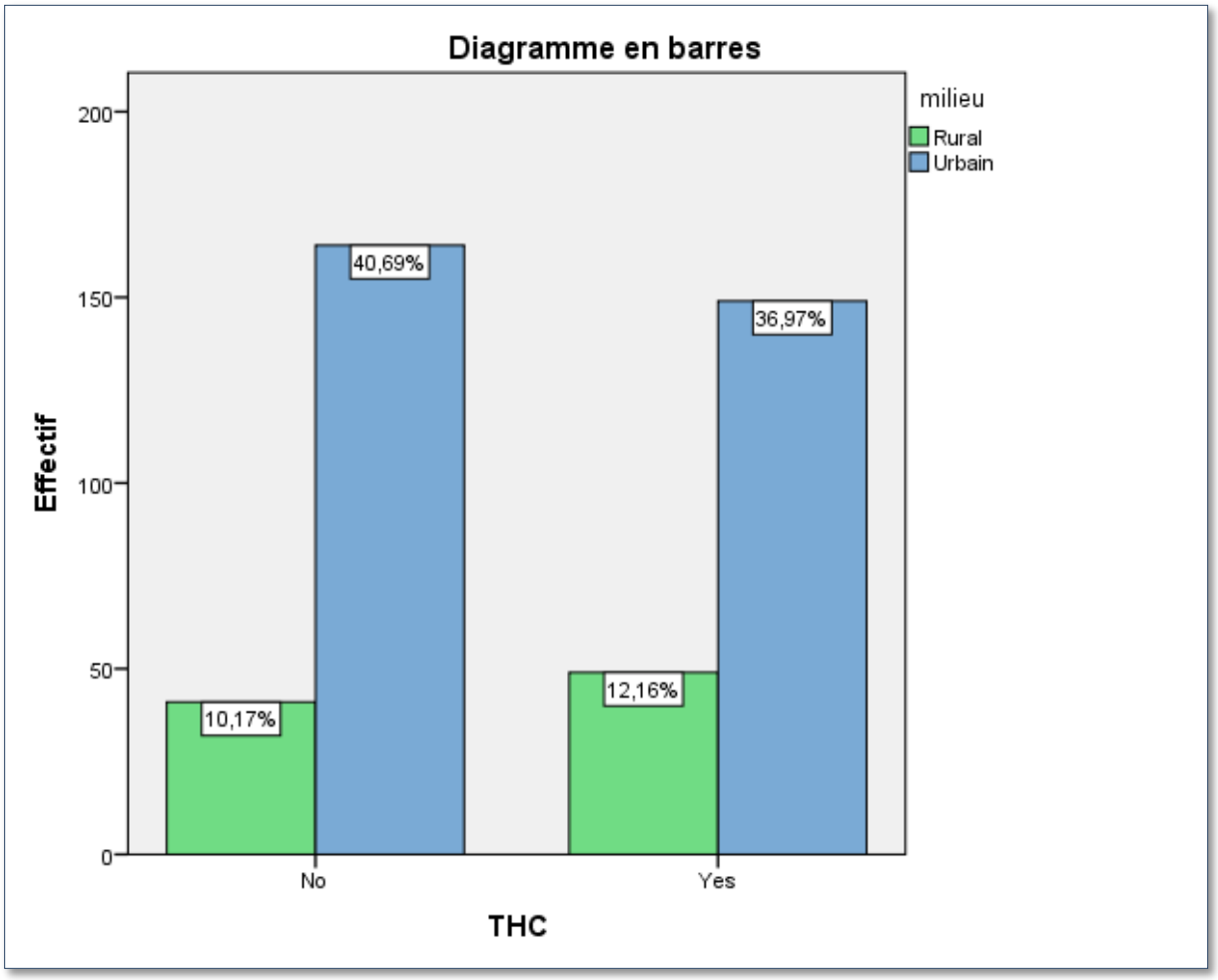


Figure 20 : Corrélation entre la consommation de cannabis et le milieu de provenance

1.4 Corrélation entre l'usage de cannabis et le statut marital

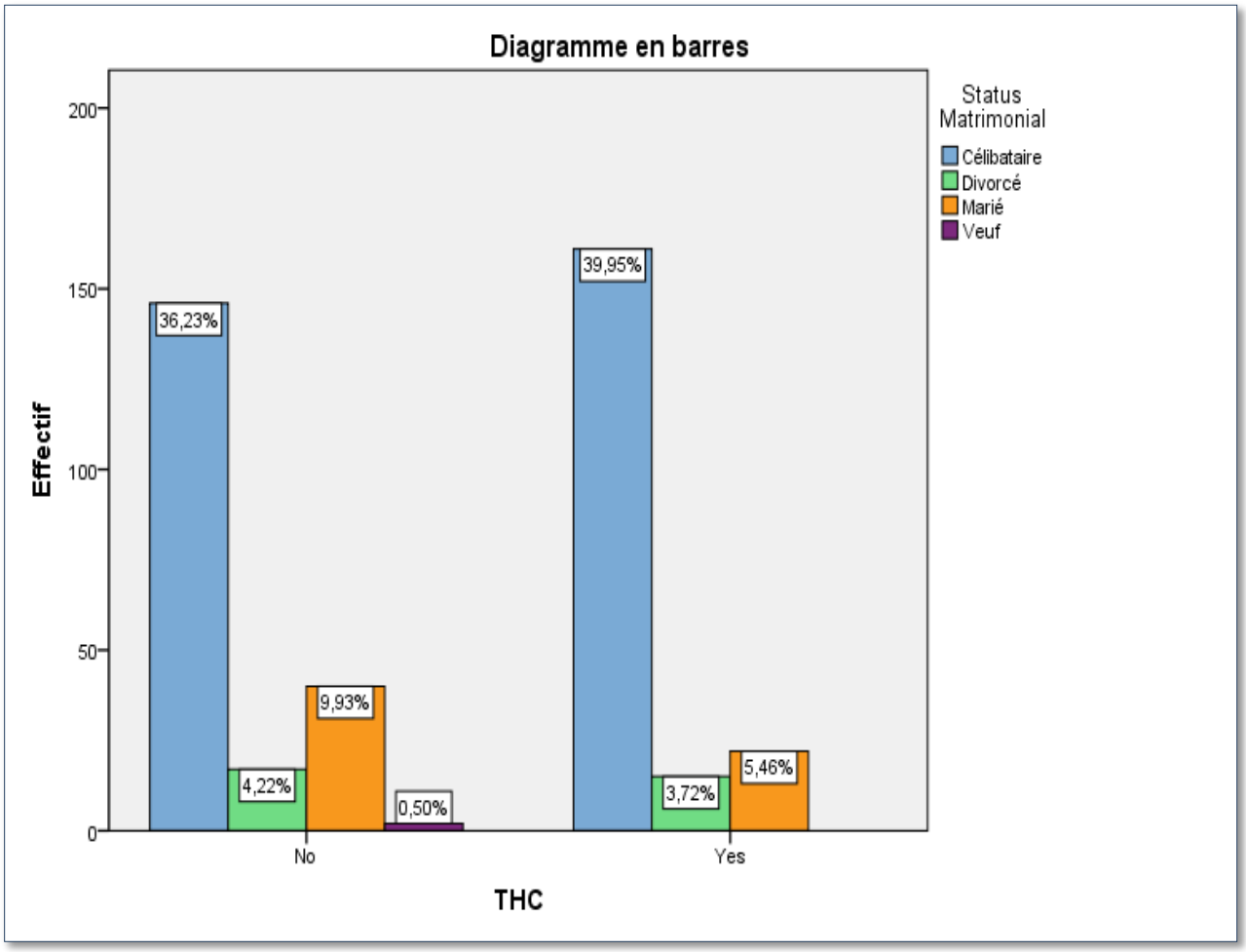


Figure 21 : Corrélation entre la consommation de cannabis et le statut marital

Il existe une différence significative entre les deux groupes des patients schizophrènes en ce qui concerne l'état matrimonial (p=0,04).

Dans les deux groupes, les patients célibataires sont majoritaires, avec 39,95 % des schizophrènes consommateurs de cannabis contre 36,23% des schizophrènes non consomment de cannabis.

La schizophrénie seule représente un facteur de désocialisation qui empêche les patients d'entrer en relation avec le sexe opposé.

1.5 Corrélation entre l'usage de cannabis et l'activité professionnelle

Il n'existe pas de différence significative concernant l'activité professionnelle chez les deux groupes de patients consommateurs et non consommateurs de cannabis (p= 0,815).

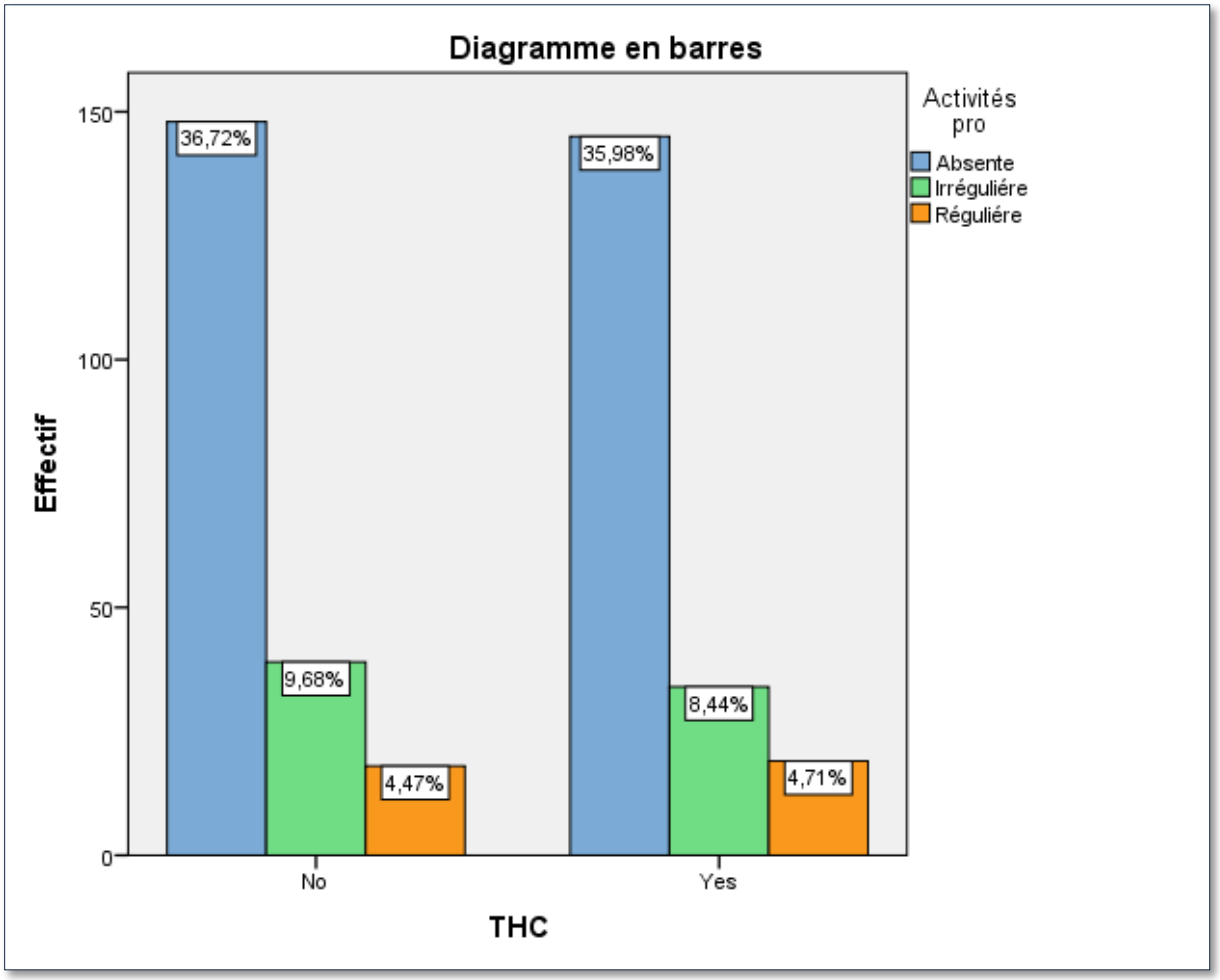


Figure 22 : Corrélation entre la consommation de cannabis et le statut professionnel

1.6 Corrélation entre l'usage de cannabis et le niveau économique

Il n'existe pas de différence significative concernant le niveau économique chez les deux groupes de patients consommateurs et non consommateurs de cannabis (p= 0,760).

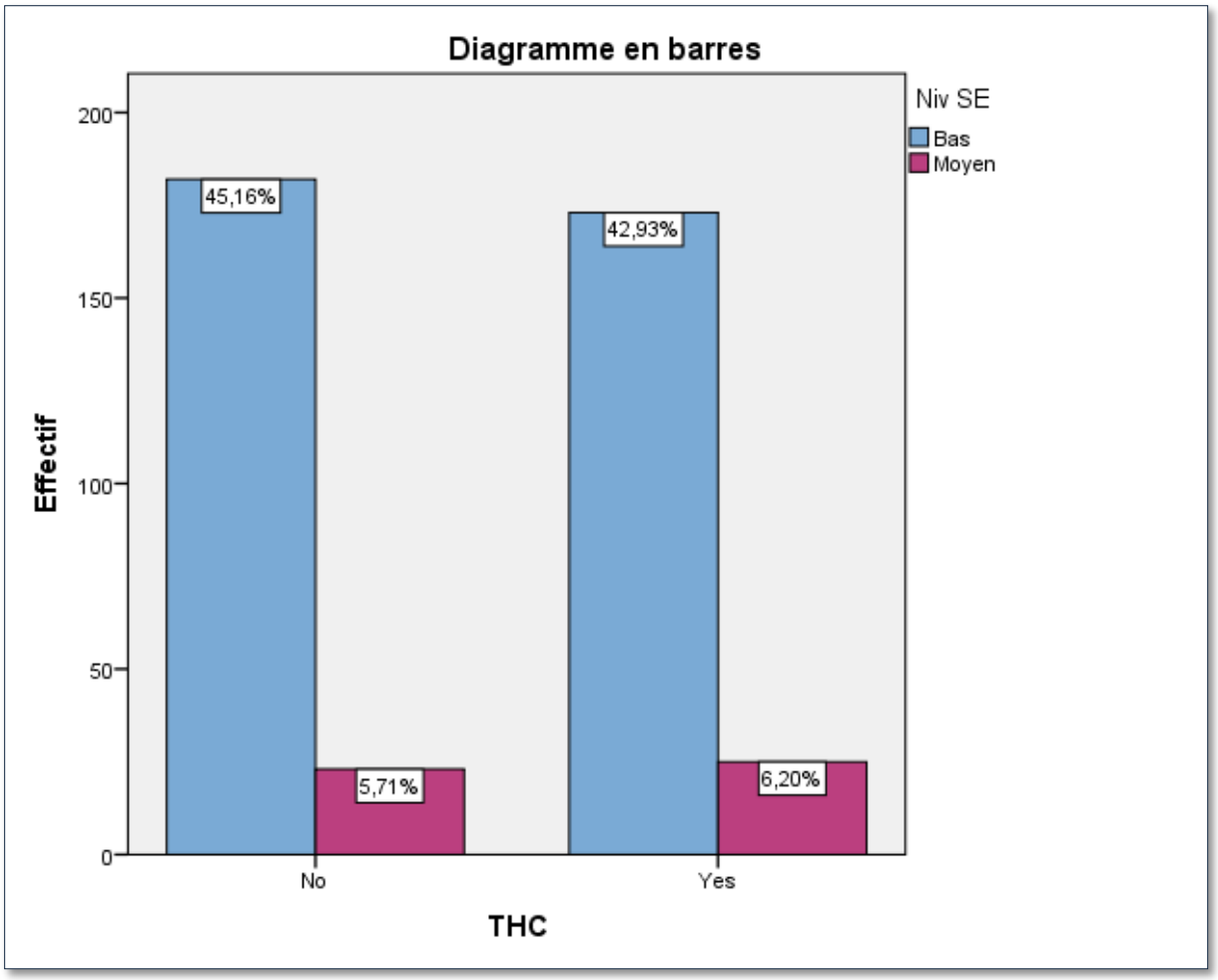


Figure 23 : Corrélation entre la consommation de cannabis et le niveau économique

1.7 Corrélation entre l'usage de cannabis et le statut juridique

Il n'existe pas de différence significative concernant le niveau économique chez les deux groupes de patients consommateurs et non consommateurs de cannabis (p= 0,857).

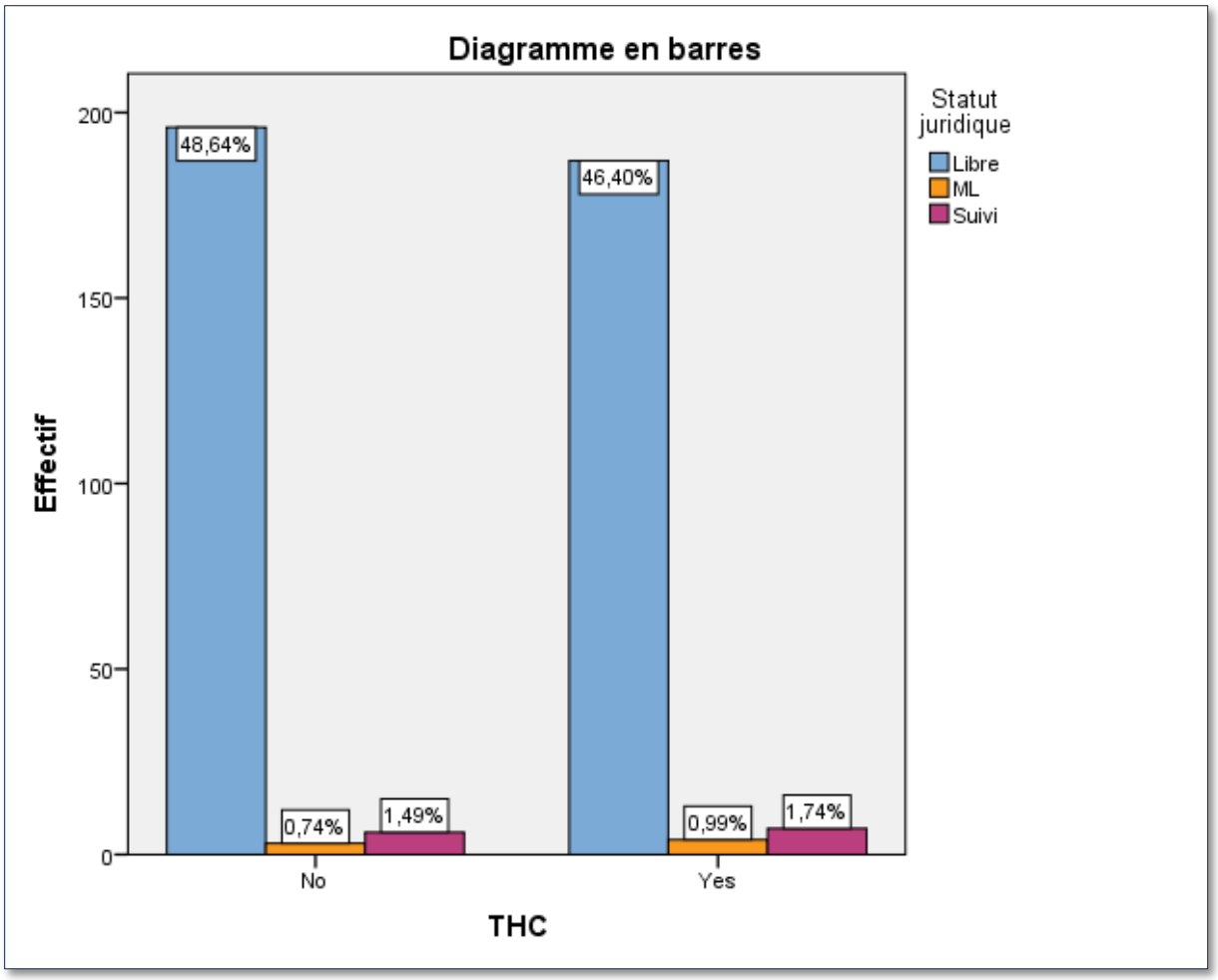


Figure 24 : Corrélation entre la consommation de cannabis et le statut juridique

1.8 Corrélation entre l'usage de cannabis et l'antécédent d'incarcération

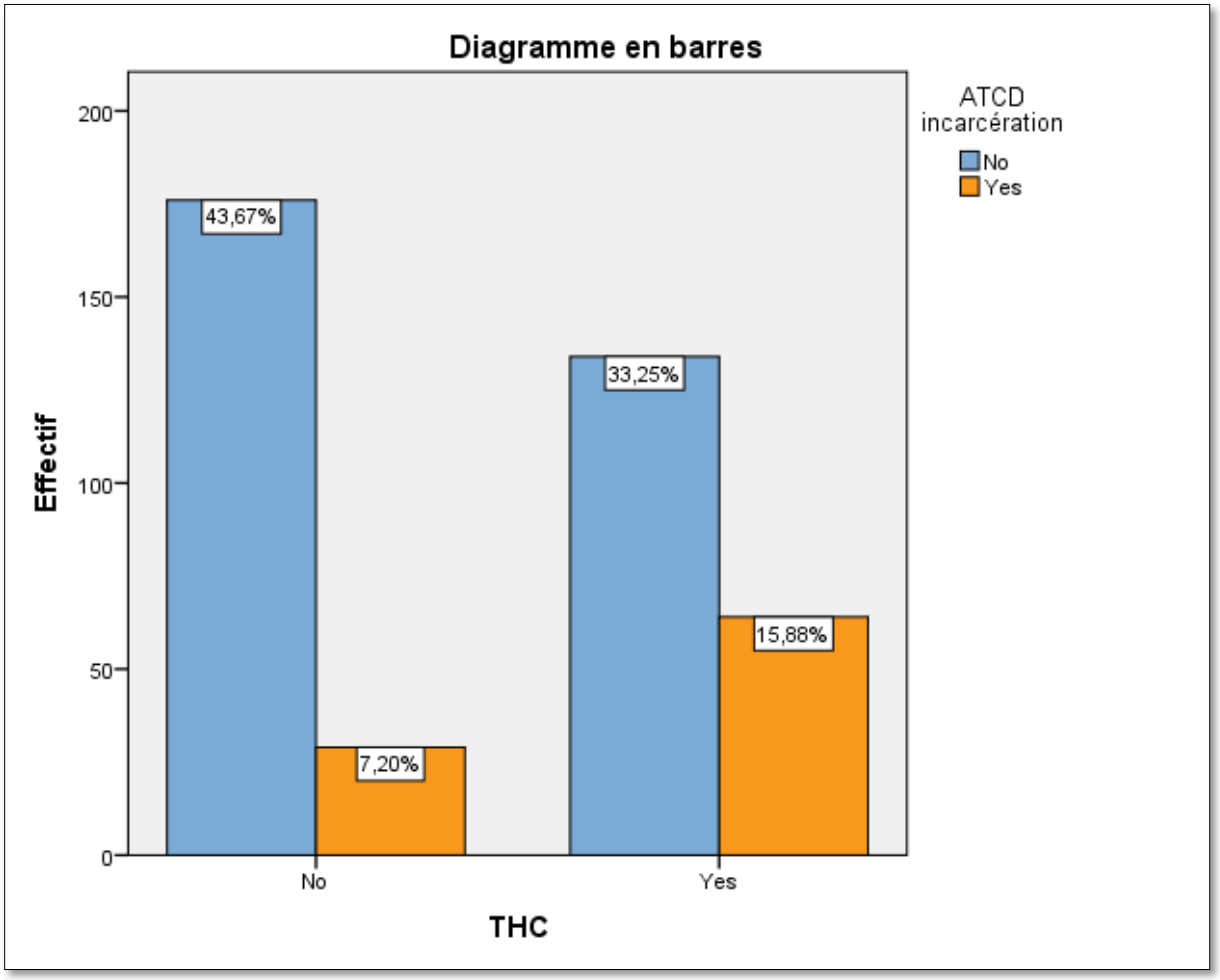


Figure 25 : Corrélation entre l'usage de cannabis et l'antécédent d'incarcération

Il ya une différence significative en ce qui concerne les antécédents d'incarcération des deux Deux groupes de patients consommateurs et non consommateurs de cannabis ($p<0,001$).

Les patients consommateurs de cannabis présentent plus d'antécédents d'incarcérations avec un pourcentage de 68,6% contre 31,2% pours les patients non-consommateurs.

1.9 Corrélation entre l'usage de cannabis et la situation familiale

Il n'existe pas de différence significative concernant la situation familiale chez les deux groupes de patients consommateurs et non consommateurs de cannabis (p= 0,126).

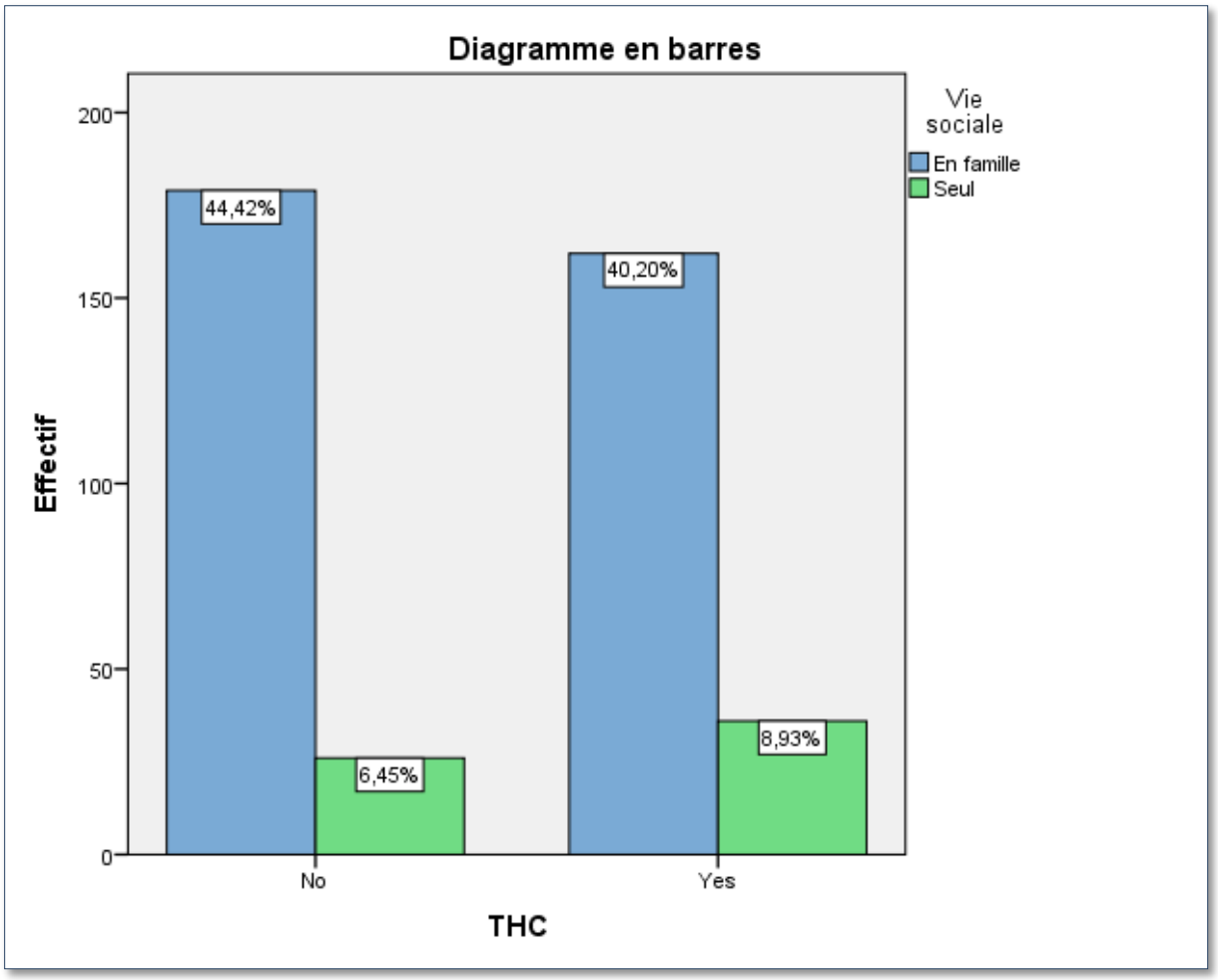


Figure 26 : Corrélation entre l'usage de cannabis et la situation familiale

Tableau récapitulatif 2 : Comparaison entre l'usage de cannabis et les caractéristiques sociodémographiques.

Variables	**Patients nonusers of cannabis (N=205)**	**Patients users of cannabis (N=198)**	***P***
	N (%)	**N (%)**	
Age (mean, SD)	34.93 ± *9.47*	31.71 ± *8.54*	0,000
Sexe			
Male	173(47.7)	190 (52.3)	0,000
Female	32 (80.0)	8 (20.0)	
Statute marital			
Célibataire	146 (47.6)	161 (52.4)	0,043
Marié	40 (64.5)	22 (35.5)	
Divorcé	19 (55.9)	15 (44.1)	
Enfant			
Pas d'enfant	167 (49.1)	173 (50.9)	0,102
Avec enfant	38 (60.3)	25 (39.7)	
Situation de vie			
Seul	179 (52.5)	162 (47.5)	0,126
En famille	26 (41.9)	36 (58.1)	
Educations			
Jamais scolarisé	34 (60.7)	22 (39.3)	0,262
Primaire	82 (50.0)	82 (50.0)	
Secondaire	88 (48.4)	94 (51.6)	
Occupation			
Avec travail	148 (50.5)	154 (49.5)	0,815
Sans travail	57 (51.8)	53 (48.2)	
status economique			
Bas	182 (51.3)	173 (48.7)	0,760
Moyen & haut	23 (47.9)	25 (52.1)	
Environment			
Rural	163(52.8)	146 (47.2)	0,229
Urban	41 (45.6)	49 (54.4)	
ATCD Dd'incarcération			
Non	175(56.6)	134 (43.4)	0,000
Oui	29 (31.2)	64 (68.8)	

2. Corrélation entre l'usage de cannabis et les caractéristiques cliniques et thérapeutique

2.1 Corrélation entre l'usage de cannabis et le type de Schizophrénie

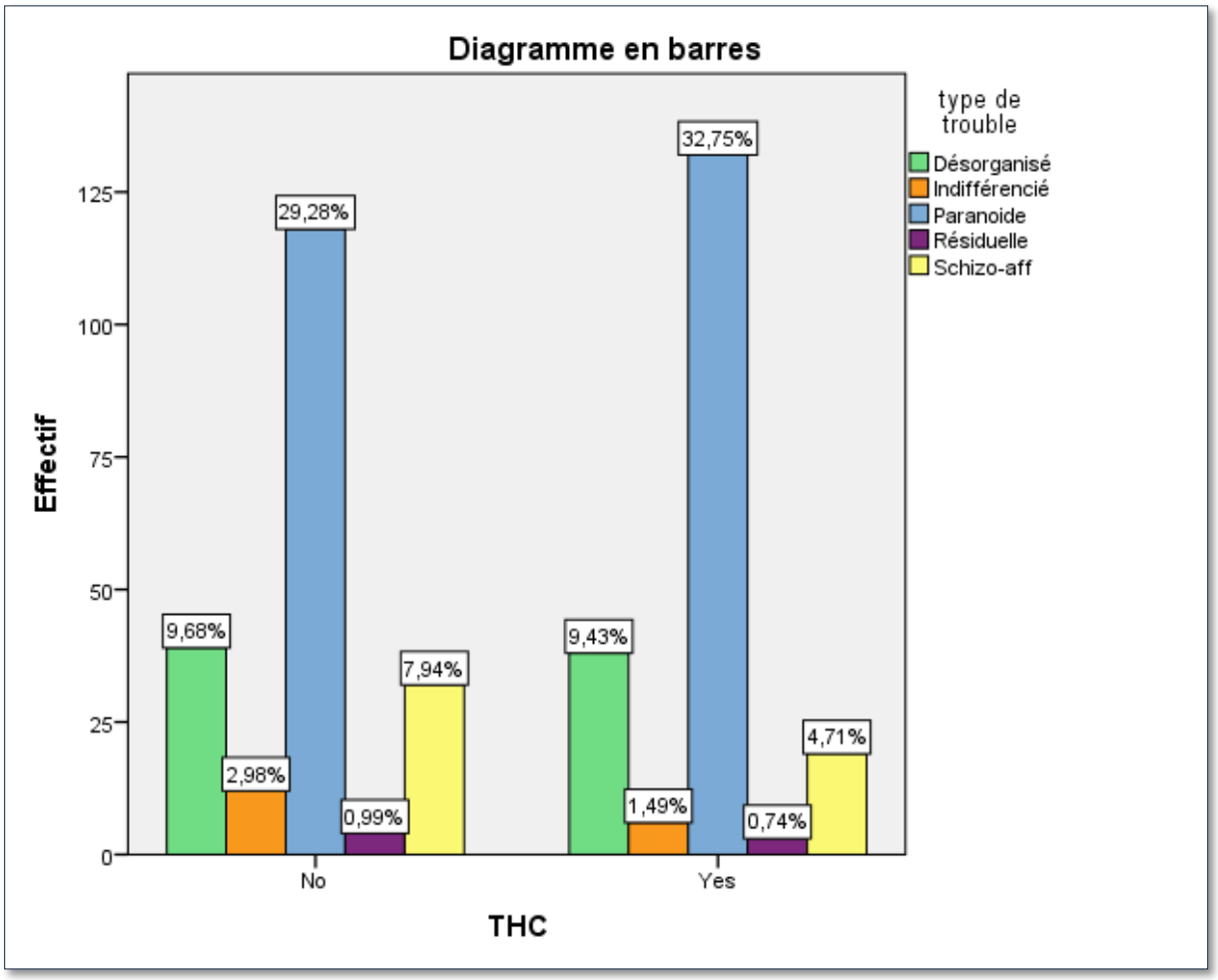


Figure 27 : Corrélation entre l'usage de cannabis et type de trouble

Il n'y pas de différence significative dans les deux groupes des patients consommateurs et non consommateurs de cannabis en ce qui concerne le type de la schizophrénie fréquente avec un pourcentage de 32,75% pour les patients consommateurs de cannabis, versus 29,28% pour les non-consommateurs.

Ces résultats appuient l'hypothèse psychotomimétique du cannabis (hallucination, délire …).

2.2 Corrélation entre l'usage de cannabis et le type traitement

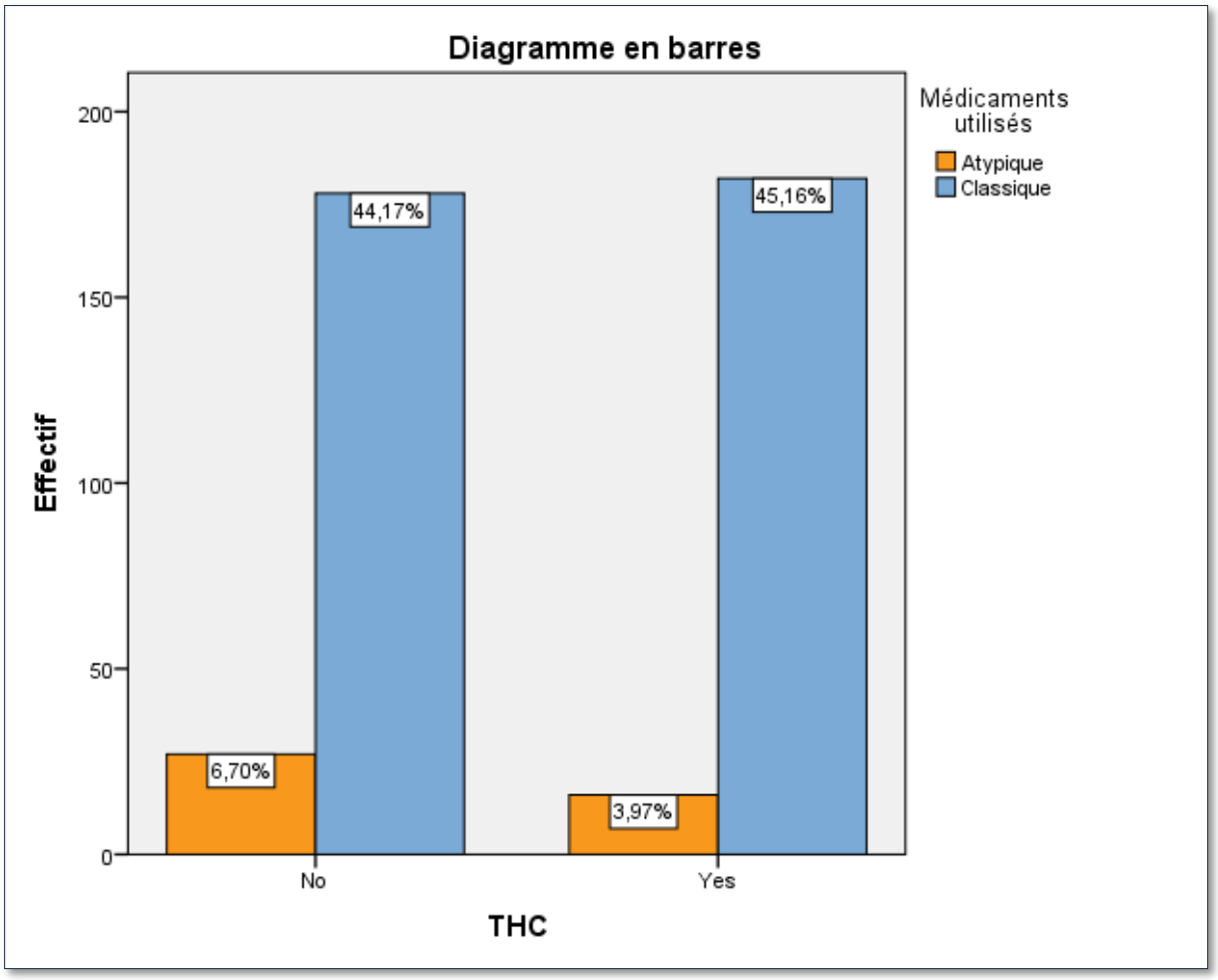


Figure 28 : Rapport entre l'usage de cannabis et type de traitement

Il n'y pas de différence significative dans les deux groupes des patients consommateurs et non consommateurs de cannabis en ce qui concerne le traitement antipsychotiques classiques (p= 0.102).

La majorité des patients schizophrènes sont sous neuroleptiques classiques avec un pourcentage de 45,16% pour les patients consommateurs de cannabis, versus 44,17% pour les non-consommateurs.

2.3 Corrélation entre l'usage de cannabis et antécédent d'arrêt du traitement

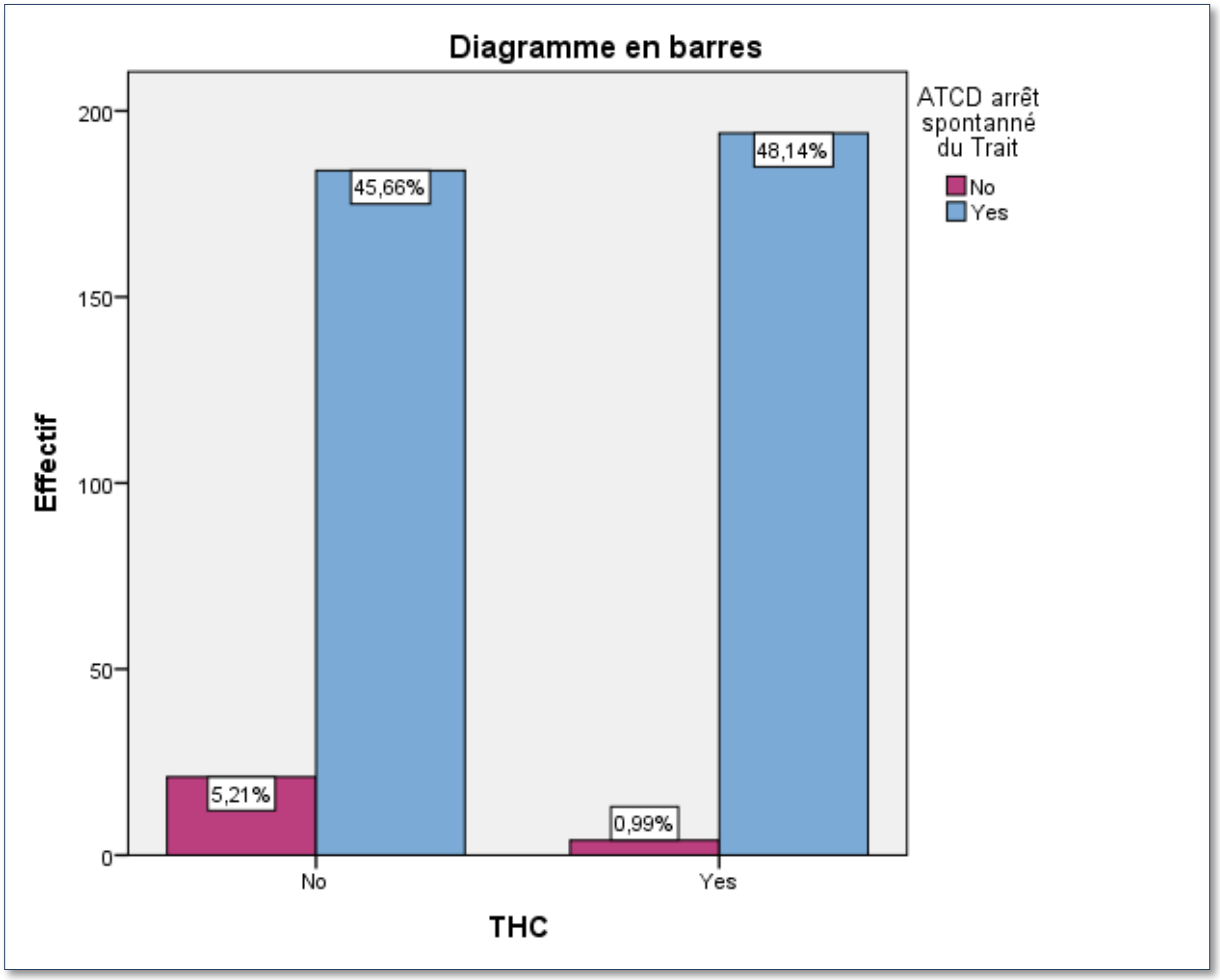


Figure 29 : Rapport entre l'usage de cannabis antécédent d'arrêt du traitement

Il ya une différence significative en ce qui concerne les antécédents d'arrêt du traitement des les deux de patients consommateurs et non consommateurs de cannabis (p=0,001).

Les patients consommateurs de cannabis présentent plus d'arrêt du traitement avec un pourcentage de 48,14% contre 45,66% pours les patients non-consommateurs.

Tableau récapitulatif 3 : Comparaison entre l'usage de cannabis et les caractéristiques cliniques et thérapeutique.

Variables	Patients non consomateurs de cannabis (N=205)	Patients consomateurs de cannabis (N=198)	*P*
	N (%)	N (%)	
Type de schizophrenie			
Paranoide	118 (47.2)	132 (52.8)	
Disorganiser	39 (50.6)	38 (49.4)	
Residuelle	4 (57.1)	3 (42.9)	0.189
Indifferentier	12 (66.7)	6 (33.3)	
Schizo-affective	32 (62.7)	19 (37.3)	
Traitement antipsychotique			
Classiques	177 (49.6)	180 (50.4)	0.102
Atypiques	27 (62.8)	16 (37.3)	
ATCD d'arrét du traitement			
Non	21 (84.0)	4 (16.0)	0.001
Oui	183 (48.8)	122(51.2)	
CDSS (depression)			
Non	183 (50.1)	182 (49.9)	0.363
Oui	22 (57.9)	16 (42.1)	
MARS (adherence)			
Non	186 (49.2)	192 (50.8)	0.009
Oui	19 (76.0)	6 (24.0)	
Age de debut de la maladie	24.84 ± *5.98*	23.60 ± *5.34*	0.029
Duration de la maladie	10.14 ± *7.70*	8.10 ± *6.44*	0.004
Nomber d'hospitalisation (mean, SD)	4.92 ± 5.22	4.14 ± 4.08	0.096
PANSS Total (mean, SD)	59.01 ± *11.48*	59.33 ± *10.60*	0.769
PANSS Positive(mean, SD)	20.15 ± *5.35*	20.19 ± *4.92*	0.944
PANSS Negative(mean, SD)	15.23 ± *5.35*	16.10 ± *5.63*	0.128
PANSS Psychopathology(mean, SD)	23.61 ± *5.73*	23.04 ± *10.60*	0.292
GAF (general functioning)(mean, SD)	25.46 ± *5.73*	24.48 ± *5.44*	0.790
BIS-10(impulsivity)(mean, SD)	63.96 ± *6.13*	65.85 ± *6.29*	0.002

3. Corrélation entre l'usage de cannabis et les échelles psychométriques

3.1 Corrélation entre l'usage de cannabis et l'abus et dépendance (Echelle MINI substances)

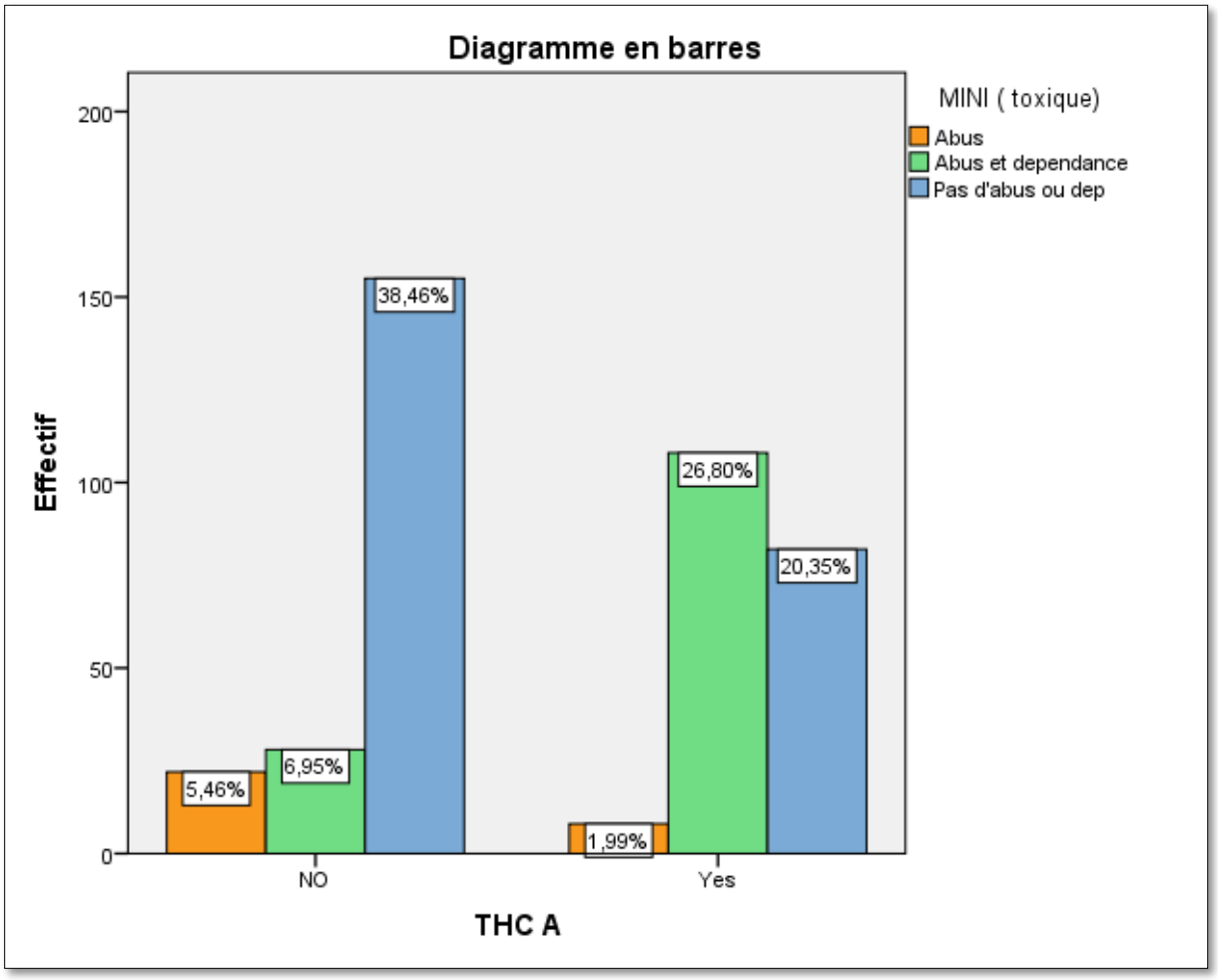


Figure 30 : Rapport entre l'usage de cannabis et la dépendance (MINI)

Il ya une différence significative en ce qui concerne l'abus et dépendance de substance des deux de patients consommateurs et non consommateurs de cannabis (p=0,001).

Les patients consommateurs de cannabis présentent plus d'abus et dépendance avec un pourcentage de 26,80% contre 6,95% pours les patients non-consommateurs.

3.2 Corrélation entre l'usage de cannabis et la psychopathologie (Echelle MINI Psychopathologie)

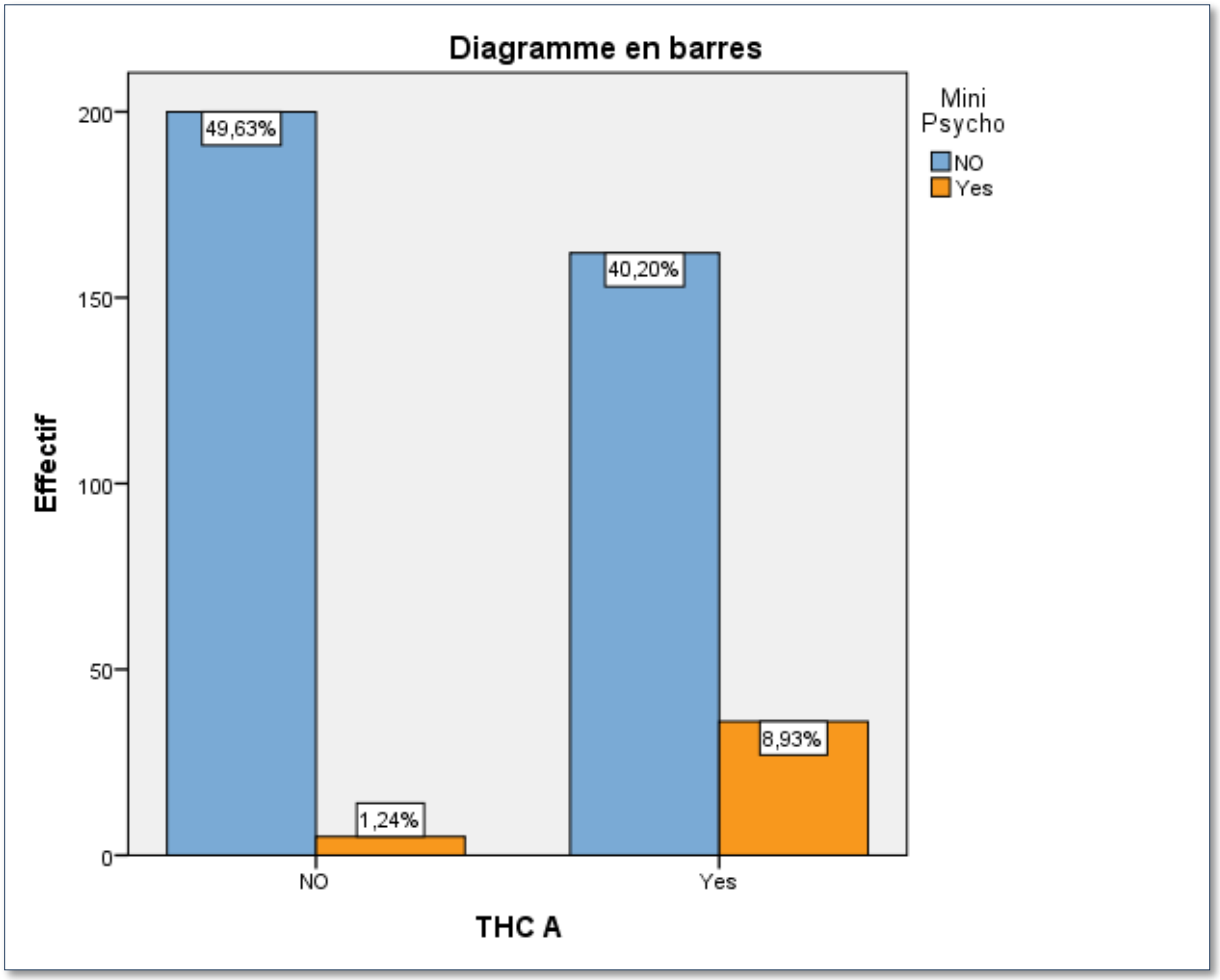


Figure 31 : Rapport entre l'usage de cannabis et la psychopathologie (MINI)

Il ya une différence significative en ce qui concerne l'abus et dépendance de substance des deux de patients consommateurs et non consommateurs de cannabis (p=0,001).

Les patients consommateurs de cannabis présentent plus de trait de personnalité psychopathologique avec un pourcentage de 8,93% contre 1,24% pours les patients non-consommateurs.

3.3 Corrélation entre l'usage de cannabis et dépression (Echelle Calgary de dépression)

Il n'existe pas de différence significative concernant la dépression chez les deux groupes de patients consommateurs et non consommateurs de cannabis (p= 0,363).

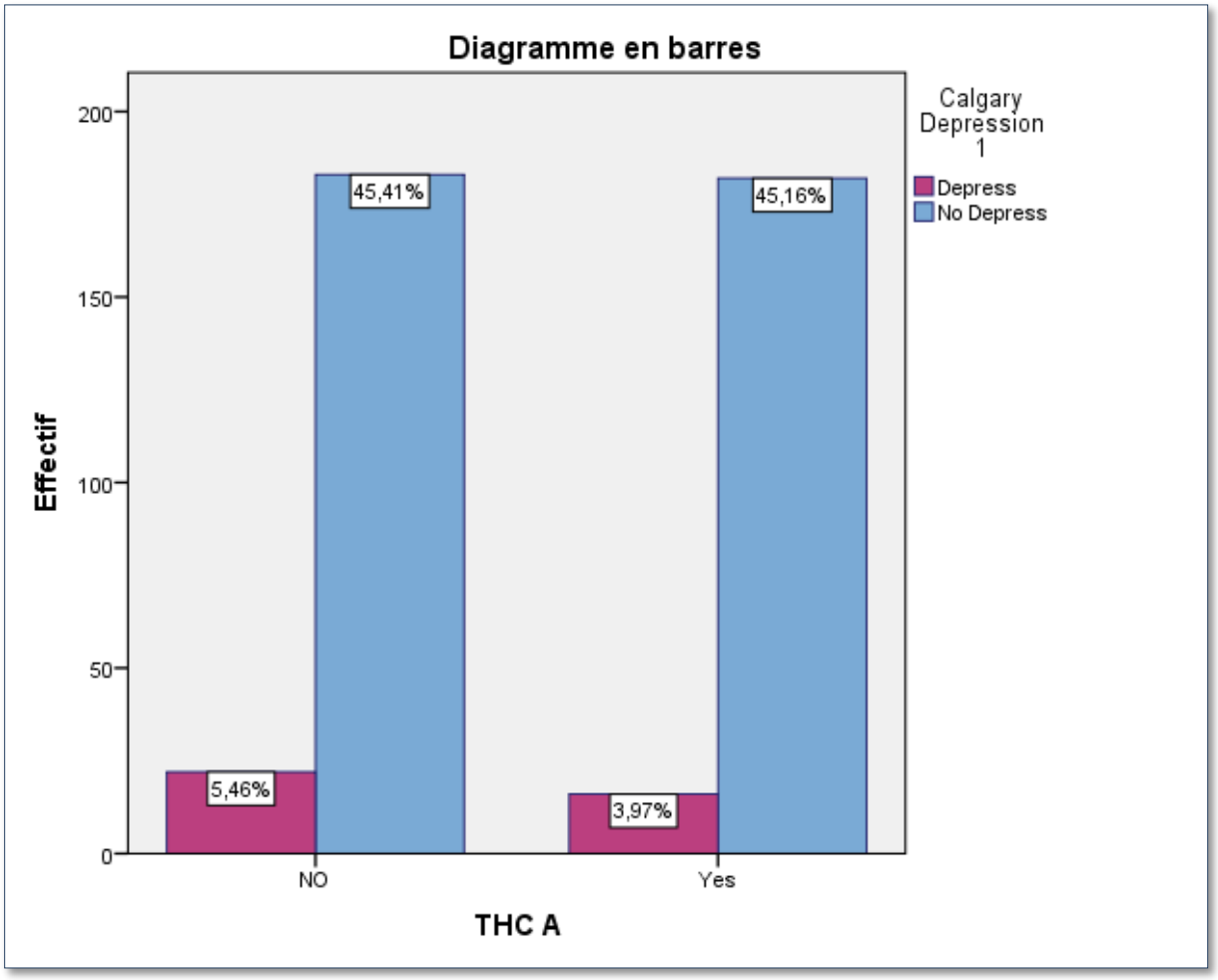


Figure 32 : Rapport entre l'usage de cannabis et la dépression (CDSS)

3.4 Corrélation entre l'usage de cannabis et l'observance thérapeutique (Echelle MARS)

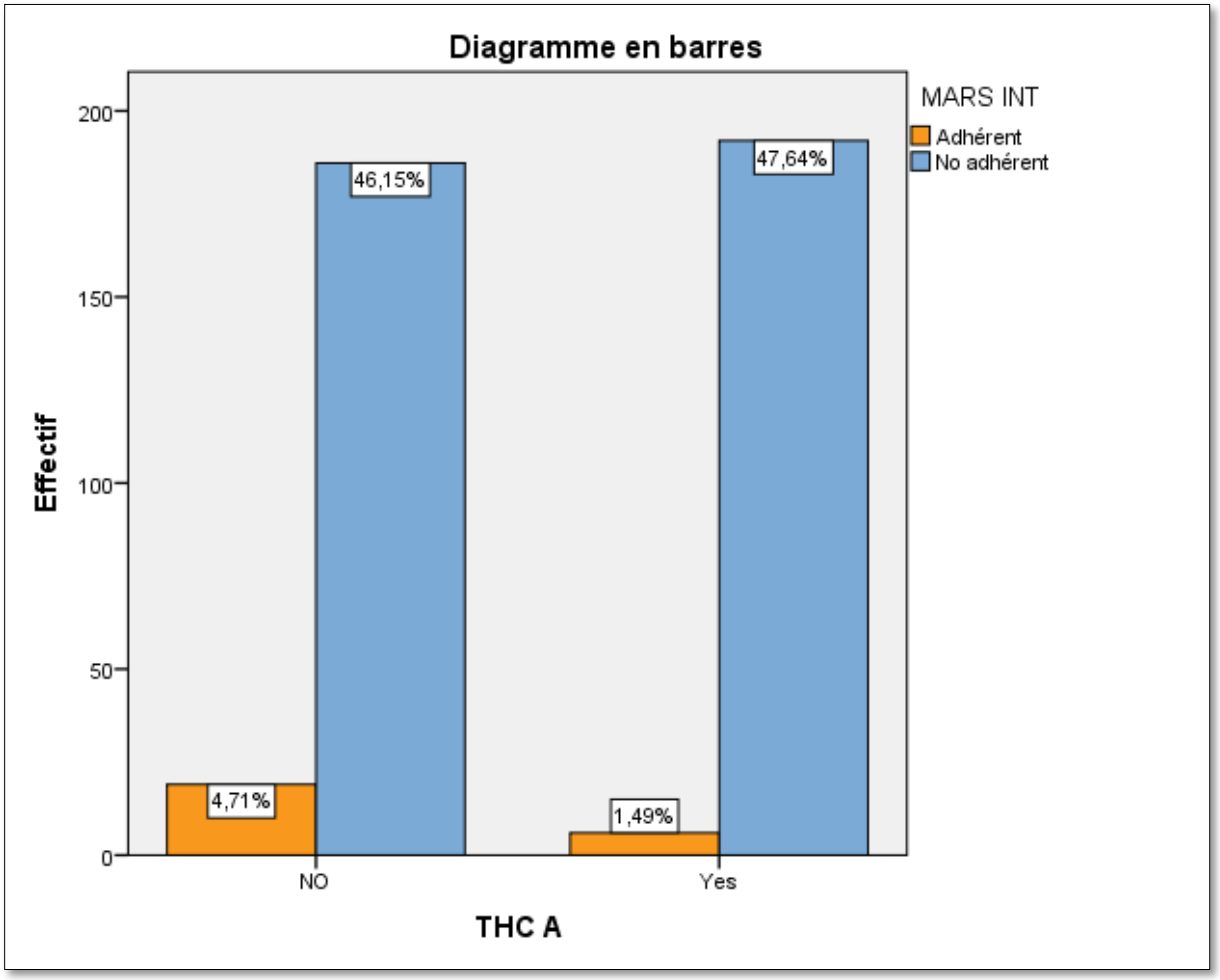


Figure 33 : Rapport entre l'usage de cannabis et l'observance thérapeutique (MARS)

Il ya une différence significative en ce qui concerne l'abus et dépendance de substance des deux de patients consommateurs et non consommateurs de cannabis (p=0,009).

Les patients non-consommateurs de cannabis sont plus adhèrent au traitement avec un pourcentage de 4,71% contre 1,49% pours les patients consommateurs.

Les résultats précédents ont fait l'objet de deux publication dans des revues scientifiques internationales Intitulées :

- **(Article1): Determining factors of cannabis use among Moroccans schizophrenic patients: A cross sectional study**

- **(Article 2): Reliability of self-report of cannabis use among schizophrenic patients: A cross-sectional study**

Article 1: Determining factors of cannabis use among Moroccans schizophrenic patients: A cross sectional study

Abstract:

Background: Cannabis use is considered as a major clinical problem associated with a poorer outcome in patients with schizophrenia. The objective of the present study is to assess the prevalence of cannabis us among patients with schizophrenia. The assessment consists in comparing some factors related to substance use among a population of schizophrenic patients users and non users of cannabis.

Methods: four hundred and three participants who were examined prospectively during their hospitalization answered the PANSS scale of schizophrenia, the GAF, the BIS-10, The CDSS, and the MARS. The consumption of cannabis was investigated using urine toxicological analysis. Sociodemographic, clinical and therapeutic data were also recorded.

Results: The prevalence of cannabis use among schizophrenic inpatients was 49%.Patients with cannabis use are younger (31.7 vs 34.9 *years, p<0.001*), more often male (52 vs 20% female, *p<0.001*), and they presented more often a history of imprisonment (68.8% vs 31.2%, *p<0.001*). Patients users of cannabis had a lower age at onset of the disease than non-users (23.6 vs 24.8 years, *p=0.029),* and more often with poor medication adherence (*p= 0.001).*Logistic regression revealed that factors associated to cannabis use among schizophrenics were the age, the gender, the history of imprisonment and poor medication adherence.

Conclusion: The study shows that the prevalence of cannabis use among patients with schizophrenia is high and was associated with negative overall outcomes. Determining comorbid substance use disorders among schizophrenic patients is crucial as it may contribute to establish a better therapeutic strategy.

Keywords: Cannabis; Schizophrenia; Toxicological analysis; Prevalence; comorbidity

I. Introduction:

Cannabis is considered as the most widely used illicit substance around the world (Degenhardt et al., 2013) The use of this substance could increase significantly the risk to develop a psychotic disorder, specifically among people who used it at an early age (Large et al., 2011; Donoghue et al., 2014; Helle et al., 2016), who usually use high-potency cannabis (Di Forti et

al., 2014; Marconi et al., 2016) and those who have a high genetic vulnerability for psychosis (Di Forti et al., 2012; Caspi et al., 2005; Mustonen et al., 2018). People with schizophrenia are more likely to use cannabis than the general population (Koskinen et al., 2010) .The results from ameta-analysisof 35 studies from 16 countries reveals a median lifetime rate of cannabis use disorders of 27.1% compared with the general population rate of only 8% (Koskinen et al., 2010). The use of cannabis is mostly associated with treatment-resistant forms of schizophrenia (Foti et al., 2010) ,severe positive symptoms (Foti et al., 2010; Large et al., 2014; Seddon et al., 2016) , poor engagement with services and increased rates of relapse and hospitalization (Volkow, 2009; Schoeler et al., 2016), higher rate of violence (Dugré et al., 2017), and poor medication adherence (Foglia et al., 2017).Cannabis use could be a form of self-medication in order to reduce symptoms or side effects of the antipsychotic medication (Van Dij et al., 2012).

Previous epidemiological studies have reported high rates of cannabis use and cannabis use disorders amongpeople with mental illness. Population-based data collected in the early 1980s by the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study revealed that around 50% of individuals with DSM-III psychiatric disorders meet criteria for lifetime diagnosis of cannabis use disorders (Reiger et al., 1990). In Morocco, a study carried out among 108 patients with schizophrenia has found that cannabis is the most used illicit substance by patients after tobacco with a life prevalence rate of 60% (El ghazouani et al., 2015). Most of the studies rely mainly on the patients' self-reports regardless of the problems related to non-disclosure (Carey et al., 2003; Carey and Correia, 1998; Kilpatrick et al., 2000) and there has been little evaluation of the reliability of substance use reported in patients with schizophrenia or other serious mental illnesses (Møller and Linaker, 2010). Insertion of biological measures tends to improve the detection of substance use over self-report (de Beaurepaire et al., 2007; Bessa et al., 2010; Mieczkowski, 2010). Therefore, determining comorbid substance use disorders among patients with schizophrenia is crucial as it may contribute to establish a better therapeutic strategy.

To date, there are no studies based on the biological assessment to confirm substance use among psychotic population in Morocco. Most of the available studies evaluating comorbidities addictions/ schizophrenic disorders have been conducted in North America and Europe, and few of them have been carried out in other parts of the world, especially in cannabis producing countries such as Morocco.

The present study aims to evaluate the prevalence of cannabis use among schizophrenic patients using biological assessment, determine the risk factors associated with this

consumption, and compare the socio-demographic, clinical and therapeutic characteristics between cannabis users and non-users.

II. Methods

1. Participants and Design

The current study was conducted in the Psychiatric Hospital Center Ibn Hassan at Fez, Morocco in collaboration with the toxicology laboratory of CHU Hassan II Fez, over a period of 14 months between May 2013 and July 2014.

The inclusion criteria for this study are: the patients must be hospitalized, with ages from 18 and 65 years, accepted to participate by giving an informed consent, meet the DSM-IV-R criteria for schizophrenia, and must been recorded schizophrenics 2 years prior the beginning of the study. Patients that were excluded from the study are: non-consenting and non-cooperative patients, patients with neurological disorders and/or psychiatric comorbidity other than depression, and/or patients who were hospitalized two or more times during the period of the study. Based on the aforementioned criteria, from a total number of 512 participants (this high number of patients due to the fact that that the Psychiatric Hospital Center Ibn Hassan at fez is the only Psychiatric hospital that covers the needs of a large region), 403 patients fulfill the criteria of the inclusion and 109 schizophrenic patients were excluded because they meet one of the exclusion criteria.

The participants who met the criteria of the study were interviewed by a qualified psychiatrist or a staff member. The data were collected through a special survey document completed from: the interview with the patients, collateral information, family members, and from the review of their medical records. The participants provided their informed consent after having complete information about the study. Then, they were assessed after improvement of the acute schizophrenia symptoms, and just before their discharge from the hospital.

Sociodemographic data include gender, age, marital status, living situation, employment and socioeconomic status. These variables were coded dichotomously while education was measured categorically (never schooled, primary, and secondary). Clinical data include age of onset of schizophrenia, number of hospitalizations and the type of schizophrenia, while therapeutic data contain only antipsychotic treatment. A list of cannabis use was provided to determine the prevalence and the quantity of cannabis use, and a urinary drug screen was

performed on all the participants. After urine analysis, participants completed baseline assessment measures.

2. Instruments

2.1. Cannabis Use. The rate of use (frequency of cannabis use) and average consumption (in grams) were assessed for a period of 3 months before the interview. The use of cannabis was evaluated using: self-report (patients' self-reports), collateral report (family members reporting the cannabis use of the patients during the previous months).Schizophrenic patients were also subject to urine toxicological analysis for cannabis (Δ9-Tétrahydrocannabinol).This analysis was carried out on a fresh urine sample that was collected from patients one day after hospitalization. Drug urine analysis was performed using both a rapid multiple immunoassay urine drug test cassette with detection threshold 50 ng/l and ELISA test (OLYMPUS analyzer) with a threshold of 25 ng/l.

2.2. Clinical assessments

All the schizophrenic patients were assessed by a trained psychiatrist using the following psychometric scales to assess the psychiatric disorders: The Positive and Negative Syndrome Scales (PANSS) (Kay et al., 1987) were used to assess positive, negative, and general psychopathology symptoms. Global functioning was assessed using the Global Assessment of Functioning Scale (GAF) (American Psychiatric Association, 2003). Impulsivity was assessed using the *Barratt Impulsiveness Scale (BIS-10) (Patton et al., 1995).* Depression was assessed using the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (Ddington et al., 1993), and medication adherence assessment is based on Medication Adherence Rating Scale (MARS) (Thompson et al., 2000).

2.3. Statistical analysis:

Data were analyzed using SPSS software version 21 (Statistical Package for Social Sciences). Descriptive statistical analyses was conducted for patients' demographic and clinic information. The chi-square test was used to compare patient's users and non-users of cannabis. For the categorical variables, the, *t test* was used to compare the means of quantitative data. Multivariate analysis was performed to identify *associated factors with*

cannabis use. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) were calculated. A p value of < 0.05 was accepted as statistically significant

III. Results

1. Participants

From the 403 patients who have enrolled, 90% were men. The mean age was 33.3 years (SD 9.1 years). Most patients were single (76.2%), unemployed (72.7%) and have a low socio-economic status (88.1%). A percentage of patients (45.3%) had a secondary level of education. Most of the patients included in this study had the diagnosis of paranoid schizophrenia (62%), followed by disorganized schizophrenia (19.1%). The average age of onset was 24.24±5.7 years and average number of hospitalizations 4.5±4.7. The average length of inpatient stay was 13.44±7.20 days. Therapeutically, the majority of hospitalized schizophrenic patients had received typical antipsychotic monotherapy (89.3%).

2. Cannabis use

From a number of 403 patients who were screened in this study, 198 (49 %) were positive for THC. The average age of onset of cannabis use based on urinalysis was 18.85±4.65 with an age range between 10 to 39 years. As expected, cannabis use was much more frequent among males (52.3% vs. 20% female). The percentage of patients who have used cannabis regularly is (39.4%), and (20.2%) of them had used it occasionally.

3. Comparison of cannabis users and non-users

Table 1. Shows the comparison of the patients users and non-users of cannabis, based on thesocio-demographic, clinical and treatment characteristics. Regarding socio-demographic characteristics, there is a significant difference in terms of the age between the two groups, gender, marital status, and history of imprisonment. Patients with cannabis use are younger (31.7 vs 34.9 *years*, *p<0.001*), usually male (52 vs 20% female, *p<0.001*), and they present more often a history of imprisonment (68.8 vs 31.2 %, *p<0.001*). Table 2 shows that patients users of cannabis had lower ages at the onset of the disease more than non-users (23.6 vs 24.8 years, *p=0.029),* and more often with medication non-adherence (*p= 0.001).*We did not notice any difference between the users and non-users of

cannabis in terms of the type of schizophrenia, number of hospitalization, and the type of medication use.

Table 2. shows the correlation between the psychometric scales and cannabis use among schizophrenic patients. Cannabis using patients have significant high scores for BIS-10 (impulsiveness) total score than non-using patients (65. 8vs 63.9; *p=0. 01).* Besides, we found a significant correlation between medication adherence (MARS) and cannabis use among schizophrenic patients. An important significant frequency of medication adherence (76%) among cannabis non-users patients (76 vs 24 %, *p = 0.009*) was demonstrated. Regarding the symptoms of schizophrenia (assessed with PANSS), depression symptoms (evaluated with the CDSS), and the global functioning (GAF), the results show that there is no correlation between these parameters and the use of cannabis.

4. Logistic regression

Logistic regression (table 3) shows that the factors that were significantly associated with the risk of cannabis use were: Age (OR 0.96, CI 0, 93-0, 98, P=0.001), protective risk factors included female sex (OR 0.32, CI 0, 14-0, 73, P=0.007), history of imprisonment (OR 2.63, CI 1, 57-4, 39, P=0.001), medication non-adherence (OR 5.27, CI 1, 70-16, 23, P=0.001)

IV. Discussion

1. Summary of findings

To the best of our knowledge, this is the first study that was conducted in Morocco to evaluate the prevalence of cannabis use among schizophrenic patients using toxicological analysis. This approach aims to validate the patients' self-reports about the cannabis use and to increase the reliability of the study. The main result of this study is that 49% of the schizophrenic patients use cannabis as an illicit substance. This prevalence is in a good agreement with other results reported by Green et al. (2005), in which they have found a mean of 42.2% lifetime prevalence of cannabis use within 53 treatment samples. This high prevalence among schizophrenic patients can be interpreted using two ways: on one hand, schizophrenia and cannabis use reinforce each other. On the other hand, cannabis use improves the well-being of the patients by managing their stress, improving their social interactions, reinforcing their control of psychotic symptoms, and reducing the side-effects of the antipsychotic treatment.

Some differences in terms of sociodemographic characteristics and clinical outcomes were found between the schizophrenic patients; users and non-users of cannabis. The multivariate analysis

showed that: genders, age, history of imprisonment and medication non-adherence are associated to the use of cannabis among the patients with schizophrenia.

2. Socio-demographic and clinical characteristics

The analysis of the results showed that the patients with cannabis use are young, predominantly male, and had a lower age at the onset of the disease (schizophrenia). These characteristics are consistent with the findings from the previous studies (Compton et al., 2009; Large et al., 2011; Di Forti et al., 2014). The parameter of lower age at the onset of schizophrenia could be interpreted in two different ways: either cannabis use triggers the symptoms of schizophrenia for the individuals who have a genetic predisposition of the disease; or the early onset of symptoms leadsthe patients touse cannabis as a self-medication to cope with their disease (Hambrecht and Hafner, 1996; Degenhardt et al., 2003). The hypothesis of self-medication has not been widely supported by the previous studieson the topic (Henquet et al., 2005a ; Henquet et al., 2005b)

The multivariate results showed that male schizophrenic patients present higher odds of cannabis use compared to female patients. That is, the gender of the patient is a risk factor for male and a protective factor for female. These findings are in a good agreement with those of previous studies where male gender and youth (age of the patient) are risk factors for substance abuse (Cantor-Graae et al., 2001; Jimenez-Castro et al., 2010). The results of the present study show also that the history of imprisonment is another risk factor that could increase the vulnerability to use cannabis among schizophrenic patients. These findings are consistent with those from other studies in which risk of criminality among schizophrenic patients with substance use is found to be high (Schanda et al., 2010) .A longitudinal study conducted on a sample of 1353 Norwegians, aged from 13 to 27 years old, found that cannabis was associated with drug-related offences and alcohol with violent behavior (Pedersen and Skardhamar, 2010; Norström and Pape, 2010). Further results from a meta-analysis (data from 20 different studies and a sample of 18,423 participants) concluded that the risk of violence is relatively high within individuals with psychosis (of both genders) and substance-abuse comorbidity compared with general population controls (Fazel et al., 2009) .The history of imprisonment factor can be interpreted by the fact that the use of cannabis may precipitate or contextualize the use of violence among schizophrenic patients.

The medication non-adherence is another important risk factor related to the cannabis use among schizophrenic patients.This resultis supported by the findings of a meta-analysis of 11 studies conducted by Foglia et al. (2017) in which they found that cannabis use is associated with a nearly 150% increase in the risk of non-adherence for cannabis users as compared to non-users (OR 2.46, CI 1.97–3.07, $p < 0.00001$).Another study conducted by Miller et al. (2009) shows that cannabis use

increases both the non-adherence to medication treatment for schizophrenia and the dropout of treatment. However, there are some conflicting reports regarding the correlation between cannabis use and non-adherence to medication or treatment dropout. For instance, linszen et al. (1994) have shown no differences for non-adherence to medication treatment for users and non-users of cannabis.

3. Cannabis consumption is not associated to higher severity of psychiatric symptoms

Several studies report that psychoactive substances can aggravate or precipitate the positive symptoms (delirium, hallucination) among the majority of schizophrenic patients. However, it seems possible that they alleviate the negative symptoms, particularly anhedonia, social inhibition, or even cognitive failures (Grech et al., 2005).

This study shows no difference in symptoms of schizophrenia between the cannabis users and non-users as they have almost same levels of depression as well as positive and negative symptoms of schizophrenia. This leads to a limitation in the interpretation of the results. The absence of any deference is due to the fact that all the participants, whether they are cannabis or not, were subject to hospitalization and medical treatment. This may be the reason behind the disappearance of the differences in psychotic, depressive, or anxious symptoms.

4. Impulsiveness and cannabis use

Our results show that in a group of patients with schizophrenia, the mean scores, based on the BIS scale is higher for patients users more than non-users of cannabis. The results of the present study are similar to those from previous studies evaluating impulsivity in a sample of two independent schizophrenic groups with substance abuse disorders (Dervaux et al., 2001; Gut-Fayand et al., 2001). It was not possible to determine the relationship between impulsivity and cannabis use because of the nature of the research (a cross-sectional study).

The reasons why impulsivity could be associated with substance use still need to be clarified. Several interpretations of the relationship between impulsivity and substance abuse are given in the literature. Gut-Fayand et al. (2001) have suggested that high impulsivity may results in substance use as a maladaptive behavior in response to prodromal symptoms, precipitating the onset of psychosis. However, Liraud and Verdoux, (2000) concluded that the impulsivity might lead to substance abuse in a non-specific manner. Another possible interpretation, which complements the first one, was proposed by Hogarth, (2011): impulsivity increase hypersensitivity to drug reinforcement which leads to high rates of drug-seeking/taking. A prospective longitudinal follow-

up of a cohort of young subjects, studying the occurrence of impulsivity, sensation seeking, substance abuse, and/or schizophrenia, would be more reliable but hardly feasible.

In this study, no apparent associations between cannabis use and general functioning as well as number of hospitalizations were observed. Despite of these mixed findings, some studies found that people with psychosis who regularly use cannabis suffer from more positive symptoms, more frequent relapses and more hospitalization (Grech et al., 2005; Schoeler et al., 2017) .Cannabis use increases the risk of relapse, the number of relapses as well as their length, care intensity index at follow-up, and time until a relapse occurred (Gregg et al., 2007).

5. Reasons for substance use in people with schizophrenia

Several reasons lead patients with schizophrenia to abuse substances more specifically cannabis. Previous studies demonstrate that schizophrenic patients tend to use substance as a self-medication for tension, low mood, anxiety as well as negative symptoms (Drake, 2008; Lobban et al., 2010; Charles and Weaver, 2010) .The first reason is the self-medication hypothesis that has been refuted by several studies (D'Souza et al., 2009; Dubertret et al., 2006; Potvin et al., 2006) that found lower negative symptom score (emotional withdrawal…) among cannabis-dependent patients with schizophrenia (Larsen et al., 2006; Arndt et al., 1992), People with psychosis may use cannabis because of its benefits such as reduction of anxiety and increased sociability (Larsen et al., 2006).Another reason that leads patients to consume cannabis is the personality trait. As for non-schizophrenic patients, high levels of impulsivity and sensation seeking, plays a role in promoting addictive behavior in patient with schizophrenia (Gut-Fayand et al., 2001; Liraud and Verdoux, 2000) .Also antisocial personality traits are associated with substance use among patients with schizophrenia (Mueser et al., 1997).

6. Limitation

Possible limitation of this study included the following: the predominance of the male gender, the exclusively hospital recruitment (exclusively inpatients), the absence of the long-term longitudinal follow-up of patients, cannabis metabolites in urine can persist for several weeks. This may lead to false interpretations of the patients' reports as their answers correspond to prior periods before their hospitalization. Another limitation of the present study is that the sample of patients included is not representative of the general population of the Moroccan schizophrenic patients. Exclusion of patients who are not able to interact with interviewers due to the severity of their psychiatric state can be considered as another limitation.

In conclusion, to our knowledge this is the first study to confirm the prevalence of cannabis use among schizophrenic patients hospitalized using urine toxicological analysis. The findings from this study indicate that cannabis use is prevalent among hospitalized schizophrenic patients, particularly among young and male patients. This is often associated to medication non-adherence and history of imprisonment.

Therefore, schizophrenic patients should be sensitized to the negative effects of cannabis in order to make them not using or at least reducing their cannabis use. Hospitalization might provide a possibility to give the required information and treatment for such frequent addictive disorder. More prospective studies are still needed to explain the effects of cannabis consumption and the cannabis use disorders on schizophrenia. Finally, this study reveals the need for local epidemiological and clinical studies on substance or cannabis use disorder in schizophrenia, in order to ensure that therapeutic interventions are targeted more effectively.

Acknowledgment:

We would like to thank all the participating researchers (staff members and clinicians) from psychiatric hospital Ibn Al Hassan and the department of toxicology (University Hospital Hassan II of Fes) for their support and collaboration. We would like also to thank all patients for participating in this study.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest:

The authors have no conflicts of interest to declare.

Informed Consent:

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Table 1. Comparison of schizophrenic patients with and without cannabis consumption: socio-demographic characteristics

Variables	All patients (N=403)	Patients non users of cannabis (N=205)	Patients users of cannabis (N=198)	*P*
	N (%)	N (%)	N (%)	
Age (mean, SD)	33.35± 9.16	34.93 ± *9.47*	31.71 ± *8.54*	0,000***
Sex				
Male	363 (90.1)	173(47.7)	190 (52.3)	0,000***
Female	40 (9.9)	32 (80.0)	8 (20.0)	
Marital status				
Single	307 (76.2)	146 (47.6)	161 (52.4)	0,043*
Married	62 (15.4)	40 (64.5)	22 (35.5)	
Divorced	34 (8.4)	19 (55.9)	15 (44.1)	
Children				
No children	340 (84.4)	167 (49.1)	173 (50.9)	0,102
Have children	63 (15.6)	38 (60.3)	25 (39.7)	
Living situation				
Alone	341 (84.6)	179 (52.5)	162 (47.5)	0,126
With family	62 (15.4)	26 (41.9)	36 (58.1)	
Education				
Never schooled	56 (13.9)	34 (60.7)	22 (39.3)	0,262
Primary	164 (40.8)	82(50.0)	82 (50.0)	
Secondary	182 (45.3)	88 (48.4)	94 (51.6)	
Occupation				
Unemployed	293 (72.7)	148 (50.5)	154 (49.5)	0,815
Employed	109(27.2)	57 (51.8)	53 (48.2)	
Socioeconomic status				
Lower	355 (88.1)	182 (51.3)	173 (48.7)	0,760
Middle & above	48 (11.9)	23 (47.9)	25 (52.1)	
Environment				
Rural	309 (77.4)	163(52.8)	146 (47.2)	0,229
Urban	90 (22.6)	41 (45.6)	49 (54.4)	
history of imprisonment				
No	309 (76.6)	175(56.6)	134 (43.4)	0,000***
Yes	93 (23.1)	29 (31.2)	64 (68.8)	

Table 2. Comparison of schizophrenic patients with and without cannabis consumption: clinical and therapeutic characteristics

Variables	**Patients non users of cannabis (N=205)**	**Patients users of cannabis (N=198)**	***P***
	N (%)	**N (%)**	
Type of schizophrenia			
Paranoid	118(47.2)	132 (52.8)	
Disorganized	39 (50.6)	38 (49.4)	
Residual	4 (57.1)	3 (42.9)	0.189
Undifferentiated	12 (66.7)	6 (33.3)	
Schizo-affective	32 (62.7)	19 (37.3)	
Antipsychotic treatment			
Typical antipsychotics	177 (49.6)	180 (50.4)	0.102
Atypical antipsychotics	27 (62.8)	16 (37.3)	
Treatment dropout			
No	21 (84.0)	4 (16.0)	0.001***
Yes	183 (48.8)	122(51.2)	
CDSS (depression)			
No	183 (50.1)	182 (49.9)	0.363
Yes	22 (57.9)	16 (42.1)	
MARS (adherence)			
No	186 (49.2)	192 (50.8)	0.009**
Yes	19 (76.0)	6 (24.0)	
Age of onset of schizophrenia (mean, SD)	24.84 ± *5.98*	23.60 ± *5.34*	0.029*
Duration of psychotic illness (mean, SD)	10.14 ± *7.70*	8.10 ± *6.44*	0.004**
Number of hospitalization (mean, SD)	4.92 ± 5.22	4.14 ± 4.08	0.096
PANSS Total (mean, SD)	59.01 ± *11.48*	59.33 ± *10.60*	0.769
PANSS Positive (mean, SD)	20.15 ± *5.35*	20.19 ± *4.92*	0.944
PANSS Negative (mean, SD)	15.23 ± *5.35*	16.10 ± *5.63*	0.128
PANSS Psychopathology (mean, SD)	23.61 ± *5.73*	23.04 ± *10.60*	0.292
GAF (general functioning) (mean, SD)	25.46 ± *5.73*	24.48 ± *5.44*	0.790
BIS-10(impulsivity)(mean, SD)	63.96 ± *6.13*	65.85 ± *6.29*	0.002**

** P ≤ 0.05; ** P≤ 0.01; *** P ≤ 0.001*

Table 3. Logistic regression assessing factors associated to cannabis consumption

Variable	Odd ratio a	95% CI	*P*
Age (for 1 yrs)	0,96	0,93-0,98	0,001***
Sex			
Male	1	-	0,007**
Female	0,32	0,14-0,73	
History of imprisonment			
No	1	-	0,001***
Yes	2,63	1,57-4,39	
Non-adherence			
No	1	-	0,004**
Yes	5,27	1,70-16,23	

** *P≤ 0.01 ;* *** *P ≤ 0.001*

References:

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 2003. DSM-IV-TR 2e éd. Paris: Masson.

Arndt S, Tyrrell G, Flaum M, Andreasen NC. 1992. Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. Psychological Medicine, 22, 379-388.

Bessa MA, Mitsuhiro SS, Chalem E, Barros MM, Guinsburg R, Laranjeira R. 2010. Underreporting of use of cocaine and marijuana during the third trimester of gestation among pregnant adolescents. Addictive Behaviors, 35: 266–269.

Cantor-Graae E, Nordstrom LG, & McNeil TF. 2001. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. Schizophrenia Research, 48: 69-82.

Carey KB, Carey MP, Chandra PS. 2003. Psychometric evaluation of the alcohol use disorders identification test and short drug abuse screening test with psychiatric patients in India. The Journal of Clinical Psychiatry, 64: 767–774.

Carey KB, Correia CJ. 1998. Severe mental illness and addictions: assessment considerations. Addictive Behaviors, 23: 735–748.

Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, Taylor A, Arseneault L, Williams B, Braithwaite A, Poulton R, Craig IW. 2005. Moderation of the effect of adolescentonset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catecholO-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. Biol. Psychiatry, 57: 1117–112.

Charles V, Weaver T. 2010. A qualitative study of illicit and non-prescribed drug use amongst people with psychotic disorders. J Ment Health, 19: 99-106.

Compton MT, Kelley ME, Ramsay CE, Pringle M, Goulding SM, Esterberg ML, Stewart T, Walker EF. 2009. Association of preonset cannabis, alcohol, and tobacco use with age at onset of prodrome and age at onset of psychosis in first-episode patients. Am J Psychiatry, 166: 1251-7.

Ddington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. 1993. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. Br J Psychiatry, Supplement: 39.

de Beaurepaire R, Lukasiewicz M, Beauverie P, Castéra S, Dagorne O, Espaze R, Falissard B, Giroult P, Houery M, Mahuzier G, Matheron I, Niel P, Padovani P, Poisson N, Richier JP, Rocher J, Ruetsh O, Touzeau D, Visinoni A, Molimard R. 2007. Comparison of self-reports and biological measures for alcohol, tobacco, and illicit drugs consumption in psychiatric inpatients. Eur Psychiatry, 22: 540–8.

Degenhardt L, Coffey C, Romaniuk H, Swift W, Carlin JB, Hall WD, Patton GC. 2013. The persistence of the association between adolescent cannabis use and common mental disorders into young adulthood. Addiction, 108: 124–133.

Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. 2003. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. Drug Alcohol Depend, 71 : 37-48

Dervaux A, Baylé FJ, Laqueille X, Bourdel MC, Le Borgne MH, Olié J P, & Krebs MO. 2001. Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking or anhedonia ? *Am. J. Psychiatry*, 158: 492–494.

Di Forti M, Iyegbe C, Sallis H, Kolliakou A, Falcone MA, Paparelli A, Sirianni M, La Cascia C, Stilo SA, Marques TR, Handley R, Mondelli V, Dazzan P, Pariante C, David AS, Morgan C, Powell

J, Murray RM. 2012. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. Biol Psychiatry, 72: 811–816.

Di Forti M, Sallis H, Allegri F, Trotta A, Ferraro L, Stilo SA, Marconi A, La Cascia C, Reis Marques T, Pariante C, Dazzan P, Mondelli V, Paparelli A, Kolliakou A, Prata D, Gaughran F, David AS, Morgan C, Stahl D, Khondoker M, MacCabe JH, Murray RM. 2014. Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. Schizophr Bull, 40: 1509– 1517.

Donoghue K, Doody GA, Murray RM, Jones PB, Morgan C, Dazzan P, Hart J, Mazzoncini R, Maccabe JH. 2014. Cannabis use, gender and age of onset of schizophrenia: data from the AESOP study. Psychiatry Res, 215: 528–532.

Drake RE. 2008. Management of substance use disorder in schizophrenia, patients: current guidelines. CNS Spectr, 12: 27-32.

D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. 2009. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 259: 413-31.

Dubertret C, Bidard I, Ades J, Gorwood P. 2006. Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction. Schizophr Res ; 86: 284-90.

Dugré JR, Dellazizzo L, Giguère C-É, Potvin S, Dumais A. 2017. Persistency of cannabis use predicts violence following acute psychiatric discharge. Front Psychiatry, 8: 176.

El ghazouani F, Aarab C , Lahlou F, Elrhazi K, Aalouane R, Rammouz I. 2015. Substances use among inpatients with relapse of schizophrenia: Cross-sectional study. Annales Médico-Psychologiques.

Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes J R, & Grann M. 2009. Schizophrenia and violence: Systematic review and meta-analysis.

Foglia E, Schoeler T, Klamerus E, Morgan K, Bhattacharyya S. 2017. Cannabis use and adherence to antipsychotic medication: a systematic review and meta-analysis. Psychological Medicine, 1: 15

Foti DJ, Kotov R, Guey LT, Bromet EJ. 2010. Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. American Journal of Psychiatry, 167: 987-93.

Grech A, Van Os J, Jones PB, Lewis SW, Murray RM. 2005. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. Eur Psychiatry, 20: 349-53.

Green B, Young R, Kavanagh D. 2005. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br J Psychiatry*, 187: 306-313.

Gregg L, Barrowclough C, Haddock G.2007. Reasons for increased substance, use in psychosis. Clin Psycho Rev, 27 : 494-510.

Gut-Fayand A, Dervaux A, Olié JP, Lôo H, Poirier M F, & Krebs MO. 2001. Substance abuse and suicidality in schizophrenia : a common risk factor linked to impulsivity. Psychiatry Re, 102: 65–72.

Hambrecht M, Hafner H. 1996. Substance abuse and the onset of schizophrenia. Biol Psychiatry. 40(11)

Helle S, Ringen PA, Melle I, Larsen TK, Gjestad R, Johnsen E, Lagerberg TV, Andreassen OA, Kroken RA, Joa I, Ten Velden Hegelstad W, Løberg EM. 2016. Cannabis use is associated with 3

years earlier onset of schizophrenia spectrum disorder in a naturalistic, multi-site sample (N = 1119). Schizophr Res, 170: 217–221.

Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. 2005**a**. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. Schizophr Bull, 31: 608-12

Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. 2005**b**. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. BMJ, 330: 11.

Hogarth, L. The role of impulsivity in the aetiology of drug dependence: Reward sensitivity versus automaticity. Psychopharmacology 2011; 215, 567–580.

Jimenez-Castro L, Hare E, Medina R, Raventos H, Nicolini H, Mendoza R, Escamilla M. 2010. Substance use disorder comorbidity with schizophrenia in families of Mexican and Central American ancestry. Schizophrenia Research, 120: 87-94.

Kay SR, Fizbein A, Opler LA. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull, 13: 261-76

Kilpatrick B, Howlett M, Sedgwick P, Ghodse AH. 2000. Drug use, self-report and urinalysis. Drug and Alcohol Dependence, 58: 111–116.

Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. 2010. Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Bull, 36: 1115–1130.

Large M, Mullin K, Gupta P, Harris A, Nielssen O. 2014. Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. Aust N Z J Psychiatry, 48: 418-32

Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. 2011. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. Arch Gen Psychiatry, 68: 555–561.

Larsen TK, Melle I, Auestad B, Friis S, Haahr U, Johannessen JO, Opjordsmoen S, Rund BR, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan TH. 2006. Substance abuse in first-episode non-affective psychosis. Schizophr Res, 88: 55-62.

Linszen DH, Dingermans PM, Lenior ME. 1994. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. Archives of General Psychiatry.

Liraud F, & Verdoux H. 2000. Which temperamental characteristics are associated with substance use in subjects with psychotic and mood disorders? Psychiatry Research, 93: 63–72.

Lobban F, Barrowclough C, Jeffery S, Bucci S, Taylor K, Mallinson S, Fitzsimmons M, Marshall M. 2010. Understanding factors influencing substance use in people with recent onset psychosis. Soc Sci Med, 70: 1141-1147.

Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. 2016. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. Schizophr Bull, 42:1262–1269.

Mieczkowski T. 2010. Urinalysis and hair analysis for illicit drugs of driver applicants and drivers in the trucking industry. Journal or Forensic and Legal Medicine, 17: 254–260.

Miller R, Ream G, McCormack J, Gunduz-Bruce H, Sevy S, & Robinsona D . 2009. A prospective study of cannabis use as a risk factor for nonadherenceand treatment dropout in first-episode schizophrenia. Schizophr Res, 113: 138–144

Møller T, Linaker OM. 2010. Using brief self-reports and clinician scales to screen for substance use disorders in psychotic patients. Nordic Journal of Psychiatry, 64: 130–135.

Mueser KT, Drake RE, Ackerson TH, Alterman AI, Miles KM, Noordsy DL. 1997. Antisocial personality disorder, conduct disorder, and substance abuse in schizophrenia. J Abnorm Psychol, 106: 473-477.

Mustonen A, Niemelä S, Nordström T, Murray GK, Mäki P, Jääskeläinen E, Miettunen J. 2018. Adolescent cannabis use, baseline prodromal symptoms and the risk of psychosis. Br. J. Psychiatry, 212: 227–233.

Norström T, Pape H. 2010. Alcohol, suppressed anger and violence. Addiction, 105: 1580–1586.

Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. 1995. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale, 51: 768-774.

Pedersen W, Skardhamar T. 2010. Cannabis and crime: findings from a longitudinal study. Addiction, 105: 109–118.

Potvin S, Sepehry AA, Stip E. 2006. A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. Psychol Med, 36: 431-40.

Reiger D, Farmer M, Rae D, Locke B, Keith S, Judd L, Goodwin F. 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemologic Catchment Area (ECA) Study. Journal of the American Medical Association, 264: 2511–2518.

Schanda H, Stompe T, Ortwein-Swoboda G. 2010. [Increasing criminality in patients with schizophrenia: fiction, logical consequence or avoidable side effect of the mental health reforms?]. Neuropsychiatr, 24: 170-81.

Schoeler T, Petros N, & Bhattacharyya S. 2017. Poor medication adherence and risk of relapse associated with continued cannabis use in patients with first-episode psychosis: a prospective analysis. Lancet psychiatry, 4: 627-633.

Schoeler T, Petros N, Di Forti M Klamerus E, Foglia E, Ajnakina O, Gayer-Anderson C, Colizzi M, Quattrone D, Behlke I, Shetty S, McGuire P, David AS, Murray R, Bhattacharyya S. 2016. Effects of continuation, frequency, and type of cannabis use on relapse in the first 2 years after onset of psychosis: an observational study. Lancet Psychiatry, 3: 947–953.

Seddon JL, Birchwood M, Copello A, Everard L, Jones PB, Fowler D, Amos T, Freemantle N, Sharma V, Marshall M, Singh SP. 2016. Cannabis use is associated with increased psychotic symptoms and poorer psychosocial functioning in first-episode psychosis: a report from the UK National EDEN study. Schizophr Bull, 42: 619–625.

Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. 2000. Reliability and validity of a new medication adherence rating scale (MARS) for the psychoses. Schizophrenia Research, 42: 241–247.

Van Dij kD, Koeter M JW, Hijman R, Kahn RS, van den Brin kW. 2012. Effect of cannabis use on the course of schizophrenia in male patients: a prospective cohort study. Schizophr Res, 137: 50–7.

Volkow ND. 2009. Substance use disorders in schizophrenia clinical implications of comorbidity. Schizophr Bull, 35: 469–472.

Article 2: Reliability of self-report of cannabis use among schizophrenic patients: A cross-sectional study

Abstract:

Background: the under-report of cannabis use among schizophrenic patients can affect the effectiveness of their treatment.

Aims: to assess the degree of agreement between the prevalence values obtained from patients' reports and the results of the toxicological tests.

Methods: A cross-sectional study was carried-out on 512 patients with schizophrenia. For each patient, a profile containing sociodemographic, psychiatric history and his illicit drug use was performed. The consumption of cannabis used was confirmed using toxicological analysis.

Results: Among the 403 patients who consented to give their urine samples, 49.1% of them (198/403) tested positive for cannabis and 41.41% (82/198) under-reported their use. The sensitivity and the specificity of the questionnaire were 0.58 and 0.74. Based on the comparison between sociodemographic and psychiatric history data of patients, who self-report and under-report their cannabis use, no significant difference was observed with the exception of socioeconomic level. Also, it was found that the impulsivity, the medication compliance, depression and the type of schizophrenia are not involved in the prediction of the under-reporting of cannabis use.

Conclusion: the rate of patients who under report cannabis use is important. Therefore, toxicological analysis is becoming mandatory for the identification of drug use among schizophrenic patients.

Keywords: Cannabis; Schizophrenia; Toxicological analysis; Under-report; Prevalence

Introduction:

Cannabis constitutes one of the most frequently used illicit drugs across the western world (Iversen. 2003; Di et al.2007). The prevalence of this particular drug is higher among psychiatric populations, especially among those with schizophrenia (Degenhardtand hall.2001; Regier et al. 1990). According to the epidemiological catchment area study (ECA), which has been carried out among 20 000 psychotic patients, 47% of all persons with a lifetime diagnosis of schizophrenia or schizophreniform disorder met criteria for some form of substance abuse dependence (33.7 % for alcohol disorder and 27.5 % for another drug abuse disorder) and 6% of cannabis addicts have a schizophrenic diagnosis(Regier et al.1990). A meta-analysis of 53 clinical studies, curried out among schizophrenic patients, has found that the frequency of cannabis abuse and/or dependence is 23% over the whole

lifetime, 19% during the 12 months preceding the survey, and 11% at the time of the study (Green.2005). Another meta-analysis of 35 studies has found that the median rate of abuse or dependence on cannabis is 27% over the lifetime and 16% at the time of the study (Koskinenet al.2009) .In Morocco, a study carried out among 108 patients with schizophrenia has found that cannabis is the most used substance by patients after tobacco with a life prevalence rate of 60% (El ghazouani et al.2015).The risk to develop a cannabis use disorder among schizophrenic patients is six time higher than among general population (Karam et al. 2002; Regier et al.1990)

Some studies found that Adults with schizophrenia who use illicit drugs are at greater risk of adverse sequelae (Drake and Mueser. 2001; Mueser et al.1998; Schiffer et al. 2010;Swartz et al.2006), while others showed that the co-occurrence of drug use and schizophrenia are associated with other factors such as homelessness, violence, and treatment noncompliance (Swofford et al. 2000;Swanson et al.2006; Reimber et al.2010).

The credibility of the findings obtained from the different studies carried out among schizophrenic patients are mainly based only on what the patients disclose about their drug use (Carey and Correia.1998;Zedonis et al.2005).Therefore, the prevalence values and other available results should be called into question.

Accurate identification of substances use is a necessity for research and clinical practice (Drake et al. 1989; Carey and Correia.1998; Bennett. 2009). Recently laboratory tests, like urine analysis were included as a part of an extensive assessment approach. Thus, inclusion of biological measures tends to improve the detection of substance use over self-report (Bessa et al. 2010; Mieczkowski. 2010).

Stone et al. (1993) found that schizophrenic patient's under-report their drug use during an acute crisis, but not when their symptoms were stabilized. Another study showed that people with mental illness can selectively underreport their drug use (Cook et al.1995). Also, little evaluation of the accuracy of reported substance use in adults with schizophrenia or other serious mental illnesses has been found (Møller and Linaker.2010).

False positive resultsmay affect (overestimate the prevalence of substance use) the credibility of the studiesin epidemiological research. Therefore, determining comorbid substance use disorders among schizophrenic patients is crucial as it may contribute to establish a better therapeutic strategy. This also could help to avoid mistakes, especially when clinical psychiatrists rely only on the patients' self-report of their drug use.

The two main objectives of the present study are: first, assessing the degree of agreement between prevalence values obtained from patients' reports and toxicological test, and, secondly, comparing

demographic, clinical and therapeutic characteristics of schizophrenic patients who report and under-report their use of cannabis.

Methods:

A cross-sectional study was carried out with adult patients (n=512) aged between 18-65 years with diagnoses of schizophrenia and schizo-affective disorders according to the DSM IV R. This study was conducted at psychiatric center ibn Hassan in Fez, Morocco, over a period of 14 months between May 2013 and July 2014.

The data was collected through a special survey document completed from the interview with the patients and from the review of their medical records. The interviews were conducted after obtaining the permission of the faculty ethics committee (faculty of medicine) and the verbal consent of the involved patients. For each patient, a profile containing sociodemographic, clinical, therapeutic data as well as data related to his illicit drug use was performed: The self-report of the patient about his drug use during the six months prior his hospitalization, as well as the report of his family members.

The sociodemographic data includes sex, marital status, living situation, employment and socioeconomic status. These variables were coded dichotomously while education was measured categorically (never schooled, primary, and secondary). The clinical data are presented by the age of onset of schizophrenia, number of hospitalization and the type of schizophrenia, while therapeutic data contain antipsychotic treatment.

Schizophrenic patients were clinically assessed using a set of psychometric scales: Positive and negative syndrome scale (PANSS) (Kay et al. 1987), Global Assessment of functioning (GAF) (American Psychiatric Association. 2003), Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (Ddington et al.1993), Medication Adherence Rating Scale (MARS) (Thompson et al.2000) and the Barratt Impulsiveness Scale 10-item version (BIS-10) (Patton et al.1995),The interviews with the patients based in part on these scales was conducted with the presence of a psychiatrist who provided the clinical examination.

Patients were excluded from the study that were: non-consenting and non-cooperative patients, patients with neurological disorders and/or psychiatric comorbidity other than depression, and/or patients who were hospitalized two or more times during the study period.

Schizophrenic patients were also subject to a toxicological analysis for the following drugs: cannabis (THC), cocaine, morphine, amphetamine, methamphetamine, MDMA (ecstasy), barbiturates, benzodiazepines and TCA (tricyclic antidepressant). This analysis was carried out on a fresh urine sample that was collected from patients one day after hospitalization. Toxicological analysis utilized a

rapid urine drug test cassette. Patients who had received barbiturate treatment opiate treatment (suffering from chronic pain) were considered non-consumers even though the results of their analysis were positive. However, patients who had a history of addiction to one of these substances were included in the study.

Data were entered into a personal computer using the SPSS software version 21 (Statistical Package for Social Sciences). Descriptive statistics were used for patients' demographic and clinic information. The sensitivity and specificity were calculated to study the validity of the measurement of cannabis consumption reported by the patients compared to the biological analysis (Gold standard).The chi-square test was used to compare patients who reported and under-reported their cannabis use for the categorical variables and the *t* test was used to compare the means of quantitative data. A p value of < 0.05 was accepted as statistically significant.

Results:

A total of 403 schizophrenic patients were tested over the period of the study (109 patients refused to give their urine samples). Demographic and psychiatric history data of the patients, involved in this study, are given in Table 1.

The population considered in the study were predominantly male (90.1%) with a mean age of 33.35± 9.16. Most patients were single (76.2%), unemployed (72.7%) and have a low socio-economic status (88.1%). A percentage of patients (45.3%) had a secondary level of education. The majority of patients included in this study had the diagnosis of paranoid schizophrenia (62%), followed by disorganized schizophrenia (19.1%). The average age of onset was 24.24±5.7 years and average number of hospitalizations 4.5±4.7. The average length of inpatient stay was 13.44±7.20 days. Therapeutically the majority of hospitalized schizophrenic patients had receivedtypical antipsychotic monotherapy (89.3%).

Among the 403 patients who consented to give their urine samples, 49.1% of them (198/403) tested positive for cannabis and 41.41% (82/198) under-reported their use (denied on self-report but tested positive on urinalysis for Δ-9-tétrahydrocannabinol (THC)). The average age of onset of cannabis use based on urinalysis was 18.85 ±4.65 with an age range of 10 to 39 years. The percentage of patients who have used cannabis regularly is 39.4%, and 20.2% of them had used it occasionally.

Regarding the comparison of sociodemographic, therapeutic and psychiatric history data between patients who self-report and under-report their cannabis use (Table 3), no significant difference was observed with the exception of socioeconomic level. Also, it was found that the impulsivity, the

medication compliance and depression, as well as the type of schizophrenia are not involved in the prediction of the under-reporting of cannabis use.

The concordance between patients' self-report and toxicological analysis was evaluated for a number of 403 patients as shown in figure1. Among this number, 198 patients have been tested positive for toxicological analysis performed for THC. In this particular number of consumers, 82 patients did not report their use of cannabis. However, the self-report of 116 patients was consistent with the results of the toxicological analysis. The sensitivity of the questionnaire was 0.58 while the specificity was found to be 0.74 as shown in Table 2. The positive and negative predictive values were respectively 0.67 and 0.66.

Discussion:

Cannabis is the most commonly used illicit substance among schizophrenic patients (Green et al.2007;Brunette et al.1997).The majority of studies that have been previously conducted on this topic are only based on the patient's self-reports. For this reason, the majority of the results derived from these studies are more likely to under-estimate the real prevalence of the cannabis use among this particular population (Carey and Correia.1998; Zedonis et al.2005).

In this study, the prevalence of cannabis use among schizophrenic patients was determined based on a toxicological analysis.

The result of this study reveals a high prevalence of cannabis use among schizophrenic patients with a total percentage of 49%. However, this prevalence includes those who widely under-report their use as evidenced by a high percentage (41%) of patients tested positive for THC while denying on self-report any cannabis use. These results are in a good agreement with those found in other studies including that of Brady et al. (1991), who reported that among 100 schizophrenic patients, 43% have tested positive for drug testing, while 42% of them denied substance use.

This study represents the first clinical research project in Morocco that assessed cannabis use, among schizophrenic patients, by employing toxicological analysis. The approach undertaken in this study has the advantage of validating patient's answers regarding their use of cannabis.

Previous studies have demonstrated that the majority of psychotic and non-psychotic patients under-report their alcohol and illicit drug use (Akinci et al. 2001; Brady et al. 1991; Cook et al.1995; Fowler et al. 1998).In a sample of 196 outpatients, Fowler et al.(1998) found a moderate degree of concordance between case manager determinations of a substance-use problem and urine drug screens.

To date, only a few studies have been conducted with schizophrenic patients using urine drug test to identify or confirm their substance use. Regarding the prevalence of cannabis use, this study provides higher estimates than those found in other studies. For example, Onyango et al. (1986) found that the urine test was positive for cannabis in 17% of young psychotic patients admitted consecutively, Mathers and Ghodse.(1992)found that 13% of newly admitted psychiatric patients tested positive, and Sitharthanet al.(1999) found that in 11% of psychotic patients admitted consecutively tested positive.

The results from this study show that it is difficult to rely only on the patients' self-report in assessing their use of substances, at least cannabis. That is why the urine toxicological test is becoming a reliable and indispensable approach for drug identification. (Claassen et al.1997), have studied the ability of clinicians to predict substance use based on clinical criteria. They found that this ability was very low, which is understandable given our results here. This is due to the fact that neither the judgment of the clinician, nor the statements of psychotic patients, reflect, in a meaningful way, the reality of substance use among the patients.

Several reasons may lead patients to underreport their use of substances. The first reason is that a confirmation of their use of a particular drug may lead to negative outcomes such as hospitalization. Under-declaration of substances use can also be justified by the fact that patients often suffer from memory impairment (Aleman et al.1999). This creates difficulties in giving a correct chronology of their history of substances use. Under-reporting of drug use among schizophrenic patients may also be the result of reading or comprehension disabilities, which are mainly due to additional developmental disabilities, low educational achievement, or psychosis-related cognitive dysfunction (Keefe et al.2005; Palmer et al.1997). Problems related to cognitive limitations can be solved using an appropriate treatment. Moreover, adequate therapeutic management of patients before the questionnaire can improve the reliability of their answers. Schizophrenic patients are more encouraged if they do not feel the negative side effects of antipsychotics, hence they resort to self-medication with cannabis rather than their doctor's recommendations and prescriptions. Furthermore, cannabis would be an appropriate way to manage secondary effects of antypsychotiques. Finally, our results showing that moderate to higher SES patients were more likely to be under-reporters suggest that social stigma might play an important role as well.

The findings and results of this study can be a reliable source for future surveys that address issues related to the reliability of the answers obtained from self-report interviews with schizophrenic patients. Other factors that may encourage schizophrenic patients to underestimate their use of cannabis were evaluated in the present study including manifestation of psychotic symptoms, depression, impulsivity, therapeutic compliance. However, none of these factors was evaluated

positive. These results are not in agreement with those given by Bahorik et al. (2014) who have found that schizophrenic patients who reported their drug use were more likely to have severe positive symptoms. Additional factors to consider in future research might be other social history factors such as life stress during adolescence (pre-onset of either schizophrenia or use), cannabis use in family or friends, or ready access through geographic factors, occupation or family ties (e.g. living near or working in cannabis farming or selling either by patient, family or friends).

Based on a questionnaire on drugs use, Tijdink et al. (2011) have found a sensitivity of 0.5 and a specificity of 0.75. These results are consistent with those found in this study (sensitivity of 0.58 and specificity 0.75). However, another study found that the false negative rate based on the clinical questionnaire can be up to 25% (Woo and Chen.2010).

Several methodological limitations must be taken into consideration when interpreting the results derived from this study. These include the predominance of the male gender, the exclusively hospital recruitment (exclusively inpatients), the absence of the long-term longitudinal follow-up of patients and the investigation of the time self-reporting. Another limitation of the present study is that the cannabis metabolites in urine can persist for several weeks. This may lead to false interpretations of the patients' reports as their answers correspond to prior periods before their hospitalization.

In conclusion, this study revealed a high prevalence of cannabis use among schizophrenic patients. This comorbidity worsens the evolution of schizophrenia and increases resistance to treatment. Nearly half of patients with schizophrenia (41%) under-report their cannabis use. While our results suggest that those of middle to above socio-economic status were more likely to under-report, this does not account for all cases. Thus, additional research is needed to predict who might under-report. Due to this high rate, the use of urine toxicological analysis is needed to establish a better prognosis and adequate therapeutic strategy.

Acknowledgment:

We would like to thank all the participating researchers (staff members and clinicians) from psychiatric hospital Ibn Al Hassan and the department of toxicology (University Hospital Hassan II of Fes) for their support and collaboration. We would like also to thank all patients for participating in this study.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest:

The authors have no conflicts of interest to declare.

Informed Consent:

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References:

Akinci, I.H., Tarter, R.E., Kirisci, L. (2001). Concordance between verbal report and urine screen of recent marijuana use in adolescents. Addictive Behaviors, 26, 613-9.

Aleman, A., Hijman, R., De Haan, E.H., Kahn, R.S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. The American Journal of Psychiatry, 156, 1358-66.

American Psychiatric Association. (2003). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV-TR 2e éd. Paris: Masson.

Bahorik, A.L., Newhill, C.E, Queen, C.C, Eack, S.M. (2014)**.** Under-reporting of drug use among individuals with schizophrenia: prevalence and predictors. Psychological Medicine, 44, 61–69.

Bennett, M.E. (2009). Assessment of substance use and substance-use disorders in schizophrenia. Clinical Schizophrenia& Related Psychoses, 3, 50–63.

Bessa, M.A., Mitsuhiro, S.S., Chalem, E., Barros, M.M., Guinsburg, R., Laranjeira, R. (2010). Underreporting of use of cocaine and marijuana during the third trimester of gestation among pregnant adolescents. Addictive Behaviors, 35, 266–269.

Brady, K., Casto, S., Lydiard, R.B., Malcolm, R., Arana, G. (1991). Substance abuse in an inpatient psychiatric sample. The American Journal of Drug Alcohol Abuse, 17, 389-97.

Brunette, M.F., Mueser, K.T., Xie, H., Drake, R.E. (1997). Relationships between symptoms of schizophrenia and substance abuse. The Journal of Nervous and Mental Disease, 185, 13–20.

Carey, K., Correia. C. (1998). Severe mental illness and addictions: assessment considerations. Addictive Behaviors, 23, 735–748.

Claassen, C.A., Gilfillan, S., Orsulak, P., Carmody, T.J., Battaglia, J., Rush, A.J. (1997). Substance use among patients with a psychotic disorder in a psychiatric emergency room. Psychiatric Services, 48, 353-8.

Cook, R.F., Bernstein, A.D., Arrington, T.L., Andrews, C.M., Marshall, G.A. (1995). Methods for assessing drug use prevalence in the workplace: a comparison of self-report, urinalysis, and hair analysis. The International Journal of the Addictions, 30, 403-26.

Ddington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale, E. (1993). Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. The British Journal of Psychiatry, Supplement: 39.

De Beaurepaire, R, Lukasiewicz, M., Beauverie, P., Castéra, S., Dagorne, O., Espaze, R., Falissard, B., Giroult, P., Houery, M., Mahuzier, G., Matheron, I., Niel, Ph., Padovani, P., Poisson, N., Richier, J.P., Rocher, J., Ruetsh, O., Touzeau, D., Visinoni, A., Molimard, R. (2007). Comparison of self-reports and biological measures for alcohol, tobacco, and illicit drugs consumption in psychiatric inpatients. European Psychiatry, 22 (8), 540–8.

Degenhardt, L., Hall W. (2001). The association between psychosis and problematic drug use among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. Psychological Medicine, 31, 659–668.

Di, F.M., Morrison, P.D., Butt, A., Murray, R.M. (2007). Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg? Current Opinion in Psychiatry, 20, 228–234.

Drake, R.E., Mueser, K.T. (2001). Managing comorbid schizophrenia and substance abuse. Current Psychiatry Reports, 3, 418–422.

Drake, R.E., Osher, F.C., Wallach, M.A. (1989). Alcohol use and abuse in schizophrenia: a prospective community study. The Journal of Nervous and Mental Disease, 177,408–414.

El ghazouani, F., Aarab, C., Lahlou, F., Elrhazi, K., Aalouane, R., Rammouz, I. (2015). Substances use among inpatients with relapse of schizophrenia: Cross-sectional study. Annales Médico-Psychologiques, 174 (6), 474-478.

Fowler, I.L., Carr, V.J., Carter, N.T., Lewin, T.J. (1998). Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 24, 443-55.

Green, A.I. (2005). Schizophrenia and comorbid substance use disorder: effects of antipsychotics. Journal of Clinical Psychiatry, 66 Suppl. 6, 21-6.

Green, A.I., Drake, R.E., Brunette, M.F., Noordsy, D.L. (2007). Schizophrenia and co-occurringsubstance use disorder. The American Journal of Psychiatry, 164, 402–408.

Iversen, L. (2003). Cannabis and the brain. Brain, 126, 1252–1270.

Karam, E. G., Yabroudi, P. F., Melhem, N. M. (2002). Comorbidity of substance abuse and other psychiatric disorders in acute general psychiatric admissions: A study from Lebanon. Comprehensive Psychiatry, 43 (6), 463-468.

Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 13, 261–276.

Keefe, R.S., Eesley, C.E., Poe, M.P. (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. Biological Psychiatry, 57, 688–91.

Koskinen, J., Löhönen, J., Koponen, H., Isohanni, M., Miettunen, J. (2009). Rate of Cannabis Use Disorders in Clinical Samples of Patients with Schizophrenia: A Meta-analysis. Schizophrenia Bulletin, 36, 1115–1130.

Mathers, D.C., Ghodse, A.H. (1992). Cannabis and psychotic illness. The British Journal of Psychiatry, 161, 648-53.

Mieczkowski, T. (2010). Urinalysis and hair analysis for illicit drugs of driver applicants and drivers in the trucking industry. Journal of Forensic and Legal Medicine, 17, 254–260.

Møller, T., Linaker, O. (2010). Using brief self-reports and clinician scales to screen for substance use disorders in psychotic patients. Nordic Journal of Psychiatry, 64, 130–135.

Mueser, K.T., Drake, R.E., Wallace, M.A. (1998). Dual diagnosis: A review of etiological theories. Addictive Behaviors, 23,717–734.

Onyango, R.S. (1986). Cannabis psychosis in young psychiatric inpatients. British Journal of Addiction, 81, 419-23.

Palmer, B.W., Heaton, R.K., Paulsen, J.S. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? Neuropsychology, 11, 437–46.

Patton, J.H., Stanford, M.S., Barratt, E.S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. 51(6), 768-774.

Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd, L.L., Goodwin, F.K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. Journal of the American Medical Association, 264, 2511–2518.

Reimher, F., Swartz, M.S., Olsen, J.L. (2010). Substance use in persons with schizophrenia: incidence, baseline correlates, and effects on outcome. In: Stroup, TS. Lieberman, JA. Editors. Antipsychotic Trials in Schizophrenia. Cambridge University Press, 189-206.

Schiffer, B., Bernhard, W.M., Scherbaum, N., Forsting, M., Wiltfang, J., Leygraf, N., Gizewski ER. (2010). Impulsivity-related brain volume deficits in schizophrenia-addiction comorbidity. Brain: A Journal of Neurology, 133, 3093–3103.

Sitharthan, T., Singh, S., Kranitis, P., Currie, J., Freeman, P., Murugesan, G. (1999). Integrated drug and alcohol intervention: development of an opportunistic intervention program to reduce alcohol and

other substance use among psychiatric patients. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 33, 676-83.

Stone, A.M., Greenstein, R.A., Gamble, G., McLellan, A.T. (1993). Cocaine use by schizophrenic outpatients who receive depot neuroleptic medication. Hospital Community Psychiatry, 44, 176–177.

Swanson, J.W., Swartz, M.S., Van Dorn, R.A., Elbogen, E.B., Wagner, H.R., Rosenheck, R.A., Stroup, S., McEvoy, J.P., Lieberman, J.A. (2006). A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. Archives of General Psychiatry, 63, 490–499.

Swartz, M.S., Wagner, H.R., Swanson, J.W., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., McGee, M., Miller, D.D., Reimherr, F., Khan, A., Canive, J.M., Lieberman, J.A. (2006). Substance use and psychosocial functioning in schizophrenia among new enrollees in the NIMH CATIE Study. Psychiatric Services, 57, 1110–1116.

Swofford, C.D., Scheller-Gilkey, G., Miller, A.H., Woolwine, B., Mance, R. (2000). Double jeopardy: schizophrenia and substance use. The American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 26, 343–353.

Thompson, K., Kulkarni, J., Sergejew, A.A. (2000). Reliability and validity of a new medication adherence rating scale (MARS) for the psychoses. Schizophrenia Research,42, 241–247.

Tijdink, J.K., Heuvel, J.V.D., Vasbinder, E.C., Van de ven, P.M., Honig, A. (2011). Does on-site urine toxicology screening have an added diagnostic value inpsychiatric referrals in an emergency setting? General Hospital Psychiatry, 33, 626–630.

Woo, B.K., Chen, W. (2010). Substance misuse among older patients in psychiatric emergency service. General Hospital Psychiatry, 32(1), 99–101.

Zedonis, D., Smelson, D., Rosenthal, R., Batki, S., Green, A., Henry, R., Montoya, I., Parks, J., Weiss, R. (2005). Improving the care of individuals with schizophrenia and substance use disorders. Consensus recommendations. Journal of Psychiatric Practice, 1, 315–339.

Table 1

Sociodemographic and psychiatric characteristics of schizophrenic patients

Variable	**(*n*=403)** ***n* (%) or mean (SD)**
Demographic characteristics	
Age in years	33.35 (9.16)
Sex	
Male	363 (90.1)
Female	40 (9.9)
Marital status	
Single	307 (76.2)
Married	62 (15.4)
Divorced	34 (8.4)
Living situation	
Alone	62 (15.4)
With family	341(84.6)
Education	
Never schooled	56 (13.9)
Primary	164 (40.8)
Secondary	182 (45.3)
Occupation	
Unemployed	293 (72.7)
Employed	109 (27.2)
Socioeconomic status	
Lower	355 (88.1)
Middle & above	48 (11.9)
Psychiatric history	
Age of onset of schizophrenia	24.24 (5.7)
Number of hospitalizations	4.5 (4.7)
Type of schizophrenia	
Paranoid	250 (62.0)
Disorganized	77 (19.1)
Residual	7 (1.7)
Undifferentiated	18 (4.5)
Schizo-affective	51 (12.7)
Antipsychotic treatment	
Typical neuroleptic	360 (89.3)
Atypical neuroleptic	43 (10.8)

Table 2

Sensitivity and specificity comparing the questionnaire and the toxicological analysis

Self-report **(Patient response)**	**THC Urinalysis**	
	Positive (*n*=198)	Négative (*n*=205)
Yes	116	50
No	82	155

Sensitivity (%) : 116/198 = 58,6 %

Specificity (%) : 155 /205 = 75,6%

Table 3

Comparative characteristics of schizophrenic patients who reported and under-reported their cannabis use.

Variable	Under-report[a]	Report	*P*
n (%)	82 (41.41)	116	
Demographic characteristics			
Age in years (mean, SD)	32.41 (9.19)	31.21 (8.05)	0.332
Sex			
Male	77 (93.9)	113 (97.4)	0.216
Female	5 (6.1)	3 (2.6)	
Marital status			
Single	72 (87.8)	104 (89.7)	0.683
Married	10 (12.2)	12 (10.3)	
Living situation			
Alone	12 (14.6)	24 (20.7)	0.277
With family	70 (85.4)	92 (79.3)	
Education			
Never schooled	6 (7.3)	16 (13.8)	
Primary	36 (43.9)	46 (39.7)	0.355
Secondary	40 (48.8)	54 (46.6)	
Occupation			
Unemployed	61 (74.4)	84 (72.4)	0.757
Employed	21 (25.6)	32 (27.6)	
Socioeconomic status			
Lower	66 (80.5)	107 (92.2)	0.014
Middle & above	16 (19.5)	9 (7.8)	
Psychiatric history			
Age of onset of schizophrenia (mean SD)	24.09 (6.06)	23.25 (4.7)	0.278
Number of hospitalization (mean SD)	4.59 (4.68)	3.81 (3.58)	0.187
Type of schizophrenia			
Paranoid	54 (65.9)	78 (67.2)	
Disorganized	18 (22.0)	20 (17.2)	
Residual	1 (1.2)	2 (1.7)	0.270
Undifferentiated	0 (0.0)	6 (5.2)	
Schizo-affective	9 (11.0)	10 (8.6)	
Antipsychotic treatment			
Typical neuroleptic	75 (92.6)	105 (91.3)	0.746
Atypical neuroleptic	6 (7.4)	10 (8.7)	

[a]The category « under-reported » refers to the proportion of patients who denied cannabis use on interview but tested positive on the urinalysis forTHC.

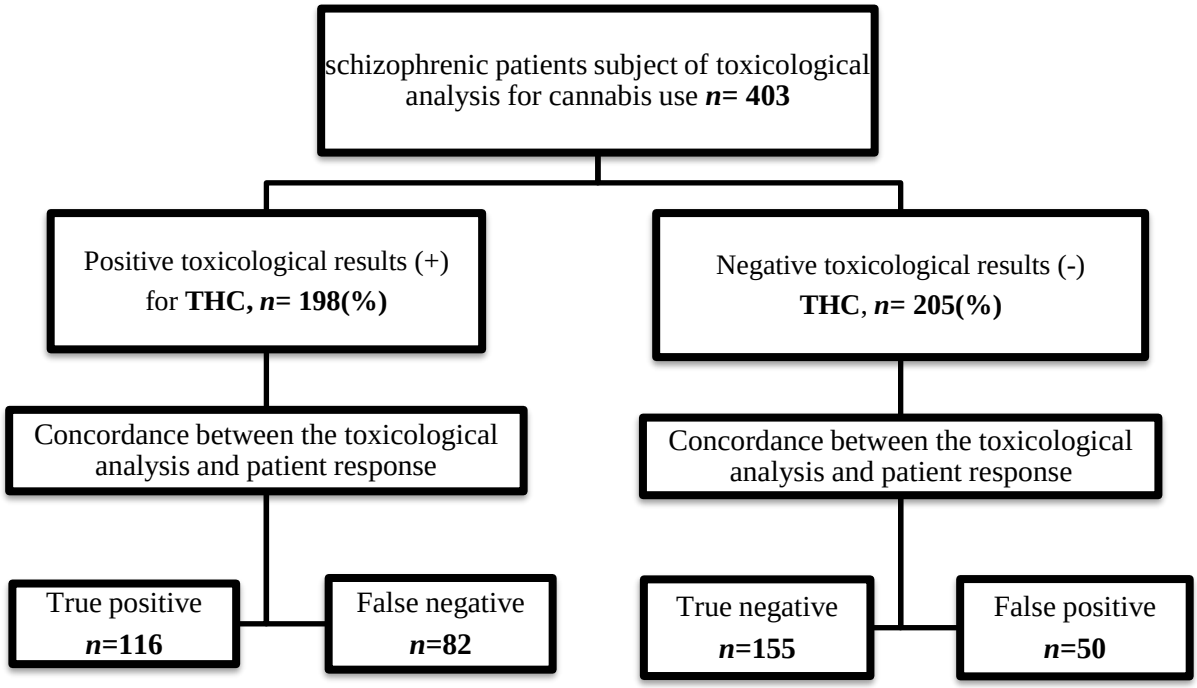


Figure 1

Concordance between toxicological analysis and patients' reports of cannabis use

VI. DISCUSSION ET CONCLUSION

I. DISCUSSION

A notre connaissance, il s'agit de la première étude réalisée au Maroc pour évaluer la prévalence de l'usage de cannabis chez des patients schizophrènes par analyse toxicologique. Cette approche vise à valider les auto-déclarations des patients sur la consommation de cannabis et à améliorer la fiabilité de l'étude. Le principal résultat de cette étude montre que 49% des patients schizophrènes consomment du cannabis comme substance illicite. Cette prévalence est conforme aux autres résultats rapportés par Green et ses collaborateurs (2005) , dans lesquels ils ont trouvé une prévalence moyenne de 42,2 % de l'usage de cannabis au cours de la vie pour un échantillon de 53 traitements. Cette prévalence élevée chez les patients schizophrènes peut être interprétée par deux approches : d'une part, la schizophrénie et la consommation de cannabis se renforcent mutuellement. D'autre part, la consommation de cannabis améliore le bien-être des patients en gérant leur stress, en améliorant leurs interactions sociales, en renforçant leur contrôle des symptômes psychotiques et en réduisant les effets secondaires du traitement antipsychotique.

Certaines différences en termes de caractéristiques sociodémographiques et de résultats cliniques ont été constatées entre les patients schizophrènes, consommateurs et non-consommateurs de cannabis. L'analyse multivariée a montré que : le sexe, l'âge, les antécédents d'incarcération et la non-adhésion aux médicaments sont associés à la consommation de cannabis chez les patients schizophrènes.

L'analyse des résultats a montré que les patients qui consomment du cannabis sont jeunes, à prédominance masculine, et ont un âge inférieur au début de la maladie (schizophrénie). Ces caractéristiques concordent avec les résultats des études précédentes (Compton et al., 2009; Large et al., 2011; Di Forti et al., 2014). Le paramètre de l'âge précoce au début de la schizophrénie peut être interprété de deux façons différentes : soit la consommation de cannabis déclenche les symptômes de la schizophrénie chez les personnes qui ont une prédisposition génétique à la maladie ; soit l'apparition précoce des symptômes mènent les patients à prendre du cannabis comme automédication pour soigner leur maladie (Hambrecht and Hafner, 1996 ; Degenhardt et al., 2003). L'hypothèse de l'automédication n'a pas été largement soutenue par les études précédentes sur le sujet (Henquet et al., 2005a ; Henquet et al., 2005b).

La prédominance de ce groupe d'âge paraît illustrer que la prévention est importante, en particulier chez les jeunes adolescents. De plus, la présence de comorbidité chez les personnes

âgées de 40 à 59 ans fait ressortir la forte prédominance des habitudes addictives chez les personnes atteint de schizophrénie ; cela signifie aussi que la gestion antérieure ne parvient pas à arrêter la dépendance. Le sexe féminin et sous-représenté dans notre échantillon, alors que le sexe masculin est majoritaire dans les deux groupes de patients. Ces résultats sont semblables à ceux de certaines études de comorbidité.

Au sujet de l'évolution de la maladie et le nombre d'hospitalisation : il n ya pas de corrélation significative entre l'usage de cannabis et ces deux facteurs chez les patients schizophrènes. Les données de cette étude est en contraste avec les résultats de certains études précédents qui ont révèle que le nombre d'hospitalisation est plus fréquent et la durée de la maladie est plus longues chez les patients schizophrènes consommateurs de cannabis (Cantor-Graae et al., 2001 ; JimenezCastro et al., 2010).

Concernant le type de la maladie, nous avons que la forme clinique paranoïde de la schizophrénie est largement surreprésentée dans les deux groupes de la population de notre étude. Nous obtenons des résultats conformes à ceux de la littérature (Pedersen and Skardhamar, 2010 ; Norström and Pape, 2010).

Les résultats de la présente étude montrent également que les antécédents d'incarcération sont un autre facteur de risque qui pourrait augmenter la vulnérabilité des patients schizophrènes à l'usage du cannabis. Ces résultats concordent avec ceux tirés d'autres études dans lesquelles le risque de criminalité chez les patients schizophrènes consommateurs de substances est élevé (Schanda et al., 2010). Une étude longitudinale menée sur un échantillon de 1353 Norvégiens, âgés de 13 à 27 ans, a révélé que le cannabis était associé à des infractions liées à la consommation de l'alcool et de substances psychoactives avec comportement violent (Pedersen and Skardhamar, 2010; Norström and Pape, 2010). D'autres résultats d'une méta-analyse (données de 20 études différentes et d'un échantillon de 18 423 participants) ont conclu que le risque de violence est relativement élevé chez les personnes atteintes de psychose (des deux sexes) et de comorbidité liée à l'abus de substances par rapport aux témoins de la population générale (Fazel et al., 2009). Le facteur des antécédents d'incarcérations peut être interprété par le fait que la consommation de cannabis peut précipiter ou contextualiser le recours à la violence chez les patients schizophrènes.

La mauvaise observance thérapeutique est un autre facteur de risque important lié à la consommation de cannabis chez les patients schizophrènes. Ce résultat est confirmé par les résultats d'une méta-analyse de 11 études menées par Foglia et al ; (2017), dans laquelle ils

ont constaté que la consommation de cannabis est associée à une augmentation du risque de non-adhérence au traitement chez les consommateurs par rapport aux non-consommateurs de cannabis. Une autre étude menée par Miller et al. (2009), montre que la consommation de cannabis augmente à la fois la mauvaise observance thérapeutique et l'abandon du traitement. Cependant, il existe des rapports contradictoires concernant la corrélation entre la consommation de cannabis et la mauvaise observance thérapeutique ou l'abandon du traitement. Par exemple, linszen et al. (1994), n'ont montré aucune différence entre les consommateurs et les non-consommateurs de cannabis en ce qui concerne la mauvaise observance thérapeutique.

Plusieurs études rapportent que les substances psychoactives peuvent aggraver ou précipiter les symptômes positifs (délire, hallucinations) chez la majorité des patients schizophrènes. Cependant, il semble possible qu'ils soulagent les symptômes négatifs, en particulier l'anhédonie, l'inhibition sociale, ou même les défaillances cognitives (Grech et al., 2005).

Cette étude ne montre aucune différence en termes de symptômes de schizophrénie entre les consommateurs et les non-consommateurs de cannabis, dans la mesure où les niveaux de dépression et les symptômes positifs et négatifs de schizophrénie sont presque les mêmes chez ces derniers. Cela conduit à une limitation dans l'interprétation des résultats. L'absence de différence est due au fait que tous les participants, que ce soit usagers ou non du cannabis, ont été hospitalisés et soumis à un traitement médical. C'est peut-être la raison pour laquelle les différences entre les symptômes psychotiques, dépressifs ou anxieux ont disparu.

Nos résultats montrent que dans un groupe de patients schizophrènes, les scores moyens, basés sur l'échelle BIS, sont plus élevés chez les patients consommateurs de cannabis par rapport aux non-consommateurs. Les résultats de la présente étude sont semblables à ceux d'études antérieures évaluant l'impulsivité chez un échantillon de deux groupes de patients schizophrènes indépendants souffrant de troubles liés à l’usage de substances (Dervaux et al., 2001 ; Gut-Fayand et al., 2001). Il n'a pas été possible de déterminer la relation entre l'impulsivité et la consommation de cannabis en raison de la nature de la recherche (une étude transversale). Les raisons pour lesquelles l'impulsivité pourrait être associée à la consommation d'alcool et d'autres substances ne sont pas encore élucidées. Plusieurs interprétations de la relation entre impulsivité et toxicomanie sont données dans la littérature. Gut-Fayand et al. (2001), ont suggéré qu'une impulsivité élevée peut entraîner la consommation d'alcool et d'autres substances en tant que comportement inadapté en réponse à

des symptômes prodromiques, précipitant l'apparition de la psychose. Cependant, Liraud et Verdoux (2000), ont constaté que l'impulsivité peut mener à l'abus de substances de manière non spécifique. Une autre interprétation possible, qui vient compléter la première, a été proposée par Hogarth, (2011) : l'impulsivité augmente l'hypersensibilité au renforcement des médicaments, ce qui entraîne des taux élevés pour la prise et la recherche de drogues. Un suivi longitudinal prospectif d'une cohorte de jeunes sujets, étudiant l'occurrence de l'impulsivité, la recherche de sensations, l'abus de substances et/ou la schizophrénie, serait plus fiable mais difficilement réalisable.

Dans cette étude, aucune association n'apparente entre la consommation de cannabis et le fonctionnement général ainsi que le nombre d'hospitalisations n'a été observée. Malgré ces résultats mitigés, certaines études ont révélé que les personnes atteintes de psychose qui consomment régulièrement du cannabis souffrent de symptômes plus positifs, de rechutes plus fréquentes et d'hospitalisations plus fréquentes (Grech et al., 2005 ; Schoeler et al., 2017).

Plusieurs raisons incitent les patients schizophrènes à consommer des substances psychoactives plus spécifiquement le cannabis. Des études antérieures ont démontré que les patients schizophrènes ont tendance à consommer de l'alcool et d'autres substances comme automédication pour le surmenage, la dépression, l'anxiété et les symptômes négatifs (Drake, 2008; Lobban et al., 2010; Charles and Weaver, 2010). La première raison est l'hypothèse de l'automédication qui a été réfutée par plusieurs études (D'Souza et al., 2009; Dubertret et al., 2006; Potvin et al., 2006), qui ont trouvé un score de symptômes négatifs plus faible (retrait émotionnel...) chez les patients schizophrènes dépendants du cannabis, les personnes atteintes de psychose peuvent consommer du cannabis en raison de ses bienfaits tels que la réduction de l'anxiété et une plus grande sociabilité (Larsen et al., 2006; Arndt et al., 1992). Une autre raison qui conduit les patients à consommer du cannabis est le trait de personnalité. Comme pour les patients non schizophrènes, des niveaux élevés d'impulsivité et de recherche de sensations jouent un rôle dans la promotion du comportement de dépendance chez les patients atteints de schizophrénie (Mueser et al., 1997).

II. Conclusion

Depuis une dizaine d'années, la consommation de cannabis a fortement progressé dans le monde, notamment auprès des jeunes. De fait, son usage trivial a conduit de nombreuses personnes à croire qu'il s'agissait d'une drogue à moindre risque. Par conséquent, le taux d'expérimentation parmi les jeunes de 17 ans est donc passé de 1 sur 5 en 1993 à 1 sur 2 en 2005, confirmé en 2011. Le Tétrahydrocannabinol (THC), est une molécule psychoactives présente dans le cannabis, et il est la principale cause de dépendance psychologique.

La schizophrénie constitue un trouble psychiatrique chronique qui affecte 1 % de la population, sans égard à leur culture ou à leur religion. De nombreuses études révèlent un lien étroit entre le cannabis et le déclenchement de la schizophrénie chez les patients qui en consomment. Plus récemment, des études suggèrent que le cannabis peut constituer à long terme un facteur stimulant important de psychose latente chez les usagers vulnérables à la psychose. Certes, chez les personnes prédisposées, le cannabis constitue un facteur de risque de précipitation et ne constitue pas une cause de psychose : les auteurs concluent que, chez certains personnes vulnérables, un sevrage de cannabis pourrait prévenir certaines évolutions psychotiques.

Les risques liés à la consommation de cannabis nécessitent une détection précoce. Celle-ci doit être effectuée par le médecin généraliste et les professionnels de santé préalablement consulté. Les généralistes devraient être sensibilisés sur le rôle essentiel de l'usage du cannabis chez les jeunes patients et les adultes dans notre société.

Ce travail de thèse visait à analyser un réel problème de santé publique, qui défie en permanence les psychiatres sur les liens entre cette comorbidité et remet en cause les méthodologies de prise en charge e cette population.

Le lien entre la schizophrénie et la dépendance au cannabis est un problème extrêmement fréquent. Bien que l'hypothèse de l'automédication du trouble schizophrénique demeure pertinente pour certains patients, toutes les études montrent en vérité que le cannabis exacerbe les troubles schizophréniques à long terme : il accentue son évolution, avec des décomptes plus précoces et brutaux, de nombreuses rechutes, une mauvaise adhérence aux soins et un pronostic défavorable.

Les travaux de recherche récents sont focalisés principalement sur l'étude des mécanismes et des structures neurologiques de ces deux pathologies, particulièrement ceux qui mettent en jeu le système endocannabinoïde.

En conclusion, cette thèse fournit de nouvelles perspectives en matière de recherche clinique et fondamentale. Notre étude transversale pourra servir aussi comme plateforme pour d'éventuelles études plus poussée sur la causalité (études longitudinales, cohortes…), et aussi pour cibler les addictions chez d'autres sujets et profils. Les associations que nous avons trouvés peuvent orienter vers quelques facteurs de risque à prendre en considération tels que l'âge, le sexe, les ATCD d'incarcération, la personnalité antisociale, l'impulsivité, l'usage de tabac et alcool. On peut également penser à améliorer le traitement des symptômes psychotiques, ainsi que de meilleures stratégies thérapeutiques pour les troubles liés à l'usage de substances, tout en tenant compte de la vulnérabilité à la psychose.

Enfin, notre compréhension sur le cannabis et son impact sur la schizophrénie ne représente qu'un commencement et nous permet de nous orienter vers de nombreuses pistes de recherche.

Références

Aad, Abbott, Abdallah, Abdel Khalek, Abdelalim, Abdesselam, Zwalinski. (2012). Search for Pair Production of a New b^{'} Quark that Decays into a Z Boson and a Bottom Quark with the ATLAS Detector. *Phys Rev Lett, 109*(7), 071801.

Abi-Dargham, Gil, Krystal, Baldwin, Seibyl, Bowers, Laruelle. (1998). Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry, 155*(6), 761-767.

Abi-Dargham, Mawlawi, Lombardo, Gil, Martinez, Huang, Laruelle. (2002). Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci, 22*(9), 3708- 3719.

Addington, & Addington. (2007). Patterns, predictors and impact of substance use in early psychosis: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand, 115*(4), 304-309.

Addington, Leriger, & Addington. (2003). Symptom outcome 1 year after admission to an early psychosis program. *Can J Psychiatry, 48*(3), 204-207.

Adler, Hoffer, Wiser, & Freedman. (1993). Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry, 150*(12), 1856-1861.

Agrawal, Budney, & Lynskey. (2012). The Co-occurring Use and Misuse of Cannabis and Tobacco: A Review. *Addiction, 107,* 1221–1233.

Agrawal, & Lynskey. (2006). The genetic epidemiology of cannabis use, abuse and dependence. *Addiction, 101*(6), 801-812.

Agrawal, & Lynskey. (2009). Tobacco and cannabis co-occurrence: does route of administration matter? *Drug Alcohol Depend, 99*(1-3), 240-247.

Aleman, Kahn, & Selten. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta analysis. *Arch Gen Psychiatry, 60*(6), 565-571.

Alger. (2002). Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: focus on endocannabinoids. *Prog Neurobiol, 68*(4), 247-286.

Allison, & Casey. (2001). Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry, 62 Suppl 7*, 22-31.

Allsop, Copeland, Lintzeris, Dunlop, Montebello, Sadler, McGregor. (2014). Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry, 71*(3), 281-291. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3947

Allsop, Copeland, Norberg, Fu, Molnar, Lewis, & Budney. (2012). Quantifying the clinical significance of cannabis withdrawal. *PLoS One, 7*(9), e44864. doi: 10.1371/journal.pone.0044864

Allsop, Norberg, Copeland, Fu, & Budney. (2011). The Cannabis Withdrawal Scale development: patterns and predictors of cannabis withdrawal and distress. *Drug Alcohol Depend, 119*(1-2), 123-129.

Alvir, Lieberman, Safferman, Schwimmer, & Schaaf. (1993). Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med, 329*(3), 162-167.

Andreasen, Arndt, Alliger, Miller, & Flaum. (1995). Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry, 52*(5), 341-351.

Andreasson, Allebeck, Engstrom, & Rydberg. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet, 2*(8574), 1483-1486.

Anthony. (1994). Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the national comorbidity survey. *Experimental and Clinical Psychopharmacology, 2*, 244-268.

APA;. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Revised 4th ed.)*. Washington, DC: Author.

APA;. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (Vol. 5th edition). Arlington, Vermont: American Psychiatric Publishing.

Arndt, Andreasen, Flaum, Miller, & Nopoulos. (1995). A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Prediction and patterns of change. *Arch Gen Psychiatry, 52*(5), 352-360.

Arndt, Tyrrell, Flaum, & Andreasen. (1992). Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychol Med, 22*(2), 379-388.

Arnold, Allott, Farhall, Killackey, & Cotton. (2015). Neurocognitive and social cognitive predictors of cannabis use in first-episode psychosis. *Schizophr Res, 168*(1-2), 231-237.

Arseneault, Cannon, Poulton, Murray, Caspi, & Moffitt. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ, 325*(7374), 1212-1213.

Aryana, & Williams. (2007). Marijuana as a trigger of cardiovascular events: speculation or scientific certainty? *Int J Cardiol, 118*(2), 141-144.

Ashton. (1999). Adverse effects of cannabis and cannabinoids. *Br J Anaesth, 83*(4), 637-649.

Atakan, Bhattacharyya, Allen, Martin-Santos, Crippa, Borgwardt, McGuire. (2013). Cannabis affects people differently: inter-subject variation in the psychotogenic effects of Delta9-tetrahydrocannabinol: a functional magnetic resonance imaging study with healthy volunteers. *Psychol Med, 43*(6), 1255-1267.

Auclair, Otani, Soubrie, & Crepel. (2000). Cannabinoids modulate synaptic strength and plasticity at glutamatergic synapses of rat prefrontal cortex pyramidal neurons. *J Neurophysiol, 83*(6), 3287-3293.

Bahorik, Newhill, & Eack. (2013). Characterizing the longitudinal patterns of substance use among individuals diagnosed with serious mental illness after psychiatric hospitalization. *Addiction, 108*(7), 1259-1269.

Baker, Pryce, Davies, & Hiley. (2006). In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends Pharmacol Sci, 27*(1), 1-4. doi: 10.1016/j.tips.2005.11.003

Banerjee, Snyder, & Mechoulam. (1975). Cannabinoids: influence on neurotransmitter uptake in rat brain synaptosomes. *J Pharmacol Exp Ther, 194*(1), 74-81.

Barnes. (1989). A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry, 154*, 672-676. Barnes, Hutton, Chapman, Mutsatsa, Puri, & Joyce. (2000). West London first-episode study of schizophrenia. Clinical correlates of duration of untreated psychosis. *Br J Psychiatry, 177*, 207-211.

Barnes, Mutsatsa, Hutton, Watt, & Joyce. (2006). Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry, 188*, 237-242.

Barrett, Darredeau, & Pihl. (2006). Patterns of simultaneous polysubstance use in drug using university students. *Hum Psychopharmacol, 21*(4), 255-263.

Barrowclough, Emsley, Eisner, Beardmore, & Wykes. (2013). Does change in cannabis use in established psychosis affect clinical outcome? *Schizophr Bull, 39*(2), 339-348.

Basar-Eroglu, Brand, Hildebrandt, Karolina Kedzior, Mathes, & Schmiedt. (2007). Working memory related gamma oscillations in schizophrenia patients. *Int J Psychophysiol, 64*(1), 39-45.

Battisti, Roodenrys, Johnstone, Pesa, Hermens, & Solowij. (2010). Chronic cannabis users show altered neurophysiological functioning on Stroop task conflict resolution. *Psychopharmacology (Berl), 212*(4), 613-624.

Baumgartner. (1989). Hair analysis for drugs of abuse. *Journal of Forensic Sciences, 34*. Beasley, Tollefson, Tran, Satterlee, Sanger, & Hamilton. (1996). Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology, 14*(2), 111-123.

Bedi, Cooper, & Haney. (2013). Subjective, cognitive and cardiovascular dose-effect profile of nabilone and dronabinol in marijuana smokers. *Addict Biol, 18*(5), 872-881.

Begg, Pacher, Batkai, Osei-Hyiaman, Offertaler, Mo, . . . Kunos. (2005). Evidence for novel cannabinoid receptors. *Pharmacol Ther, 106*(2), 133-145. doi: 10.1016/j.pharmthera.2004.11.005

Benes, McSparren, Bird, SanGiovanni, & Vincent. (1991). Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry, 48*(11), 996-1001.

Bersani, Orlandi, Gherardelli, & Pancheri. (2002). Cannabis and neurological soft signs in schizophrenia: absence of relationship and influence on psychopathology. *Psychopathology, 35*(5), 289-295.

Bertelsen, Jeppesen, Petersen, Thorup, Ohlenschlaeger, Le Quach, Nordentoft. (2009). Course of illness in a sample of 265 patients with first-episode psychosis--five-year follow-up of the Danish OPUS trial. *Schizophr Res, 107*(2-3), 173-178.

Beshay, Kaiser, Niedhart, Reymond, & Schmid. (2007). Emphysema and secondary pneumothorax in young adults smoking cannabis. *Eur J Cardiothorac Surg, 32*(6), 834- 838.

Bilder, Goldman, Robinson, Reiter, Bell, Bates, . . . Lieberman. (2000). Neuropsychology of first episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry, 157*(4), 549-559.

Bloomfield, Morgan, Kapur, Curran, & Howes. (2014). The link between dopamine function and apathy in cannabis users: an [18F]-DOPA PET imaging study. *Psychopharmacology (Berl), 231*(11), 2251-2259.

Bolla, Brown, Eldreth, Tate, & Cadet. (2002). Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology, 59*(9), 1337-1343.

Bossong, Jansma, van Hell, Jager, Oudman, Saliasi, Ramsey. (2012). Effects of delta9-tetrahydrocannabinol on human working memory function. *Biol Psychiatry, 71*(8), 693- 699.

Bossong, & Niesink. (2010). Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog Neurobiol, 92*(3), 370- 385.

Bossong, van Berckel, Boellaard, Zuurman, Schuit, Windhorst, Kahn. (2009). Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology, 34*(3), 759-766.

Bowers, Mazure, Nelson, & Jatlow. (1990). Psychotogenic drug use and neuroleptic response. *Schizophr Bull, 16*(1), 81-85.

Budney, Higgins, Radonovich, & Novy. (2000). Adding voucher-based incentives to coping skills and motivational enhancement improves outcomes during treatment for marijuana dependence. *J Consult Clin Psychol, 68*(6), 1051-1061.

Budney, & Hughes. (2006). The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry, 19*(3), 233-238. doi: 10.1097/01.yco.0000218592.00689.e5

Budney, Hughes, Moore, & Vandrey. (2004). Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry, 161*(11), 1967-1977.

Budney, Moore, Rocha, & Higgins. (2006). Clinical trial of abstinence-based vouchers and cognitive behavioral therapy for cannabis dependence. *J Consult Clin Psychol, 74*(2), 307-316.

Budney, Moore, Vandrey, & Hughes. (2003). The time course and significance of cannabis withdrawal. *J Abnorm Psychol, 112*(3), 393-402.

Budney, Novy, & Hughes. (1999). Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. *Addiction, 94*(9), 1311-1322.

Budney, Roffman, Stephens, & Walker. (2007). Marijuana dependence and its treatment. *Addict Sci Clin Pract, 4*(1), 4-16. 192

Budney, Vandrey, Hughes, Thostenson, & Bursac. (2008). Comparison of cannabis and tobacco withdrawal: severity and contribution to relapse. *J Subst Abuse Treat, 35*(4), 362-368.

Mattay, Verchinski, Marenco, Egan, & Weinberger. (2003). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry, 160*(12), 2209-2215.

Carlsson. (1988). The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology, 1*(3), 179-186.

Carlsson, & Carlsson. (1990). Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull, 16*(3), 425-432.

Carroll, Easton, Nich, Hunkele, Neavins, Sinha, Rounsaville. (2006). The use of contingency management and motivational/skills-building therapy to treat young adults with marijuana dependence. *J Consult Clin Psychol, 74*(5), 955-966.

Caspari. (1999). Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 249*(1), 45-49.

Caspi, Moffitt, Cannon, McClay, Murray, Harrington, Craig. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry, 57*(10), 1117-1127.

Castle, & Murray. (1991). The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychol Med, 21*(3), 565-575.

Castle, Sham, & Murray. (1998). Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophr Res, 33*(3), 179-183.

Chambers, Krystal, & Self. (2001). A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry, 50*(2), 71-83.

Cheer, Wassum, Heien, Phillips, & Wightman. (2004). Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *J Neurosci, 24*(18), 4393- 4400.

Chevaleyre, & Castillo. (2003). Heterosynaptic LTD of hippocampal GABAergic synapses: novel role of endocannabinoids in regulating excitability. *Neuron, 38*(3), 461-472.

Chevaleyre, Takahashi, & Castillo. (2006). Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. *Annu Rev Neurosci, 29*, 37-76. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112834 Ciompi. (1980). The natural history of schizophrenia in the long term. *Br J Psychiatry, 136*, 413- 420.

Coffey, Carlin, Lynskey, Li, & Patton. (2003). Adolescent precursors of cannabis dependence: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Br J Psychiatry, 182*, 330-336.

Coffey, Lynskey, Wolfe, & Patton. (2000). Initiation and progression of cannabis use in a population based Australian adolescent longitudinal study. *Addiction, 95*(11), 1679-1690.

Cohen, Solowij, & Carr. (2008). Cannabis, cannabinoids and schizophrenia: integration of the evidence. *Aust N Z J Psychiatry, 42*(5), 357-368. doi: 10.1080/00048670801961156

Cooper, Foltin, Hart, Vosburg, Comer, & Haney. (2013). A human laboratory study investigating the effects of quetiapine on marijuana withdrawal and relapse in daily marijuana smokers. *Addict Biol, 18*(6), 993-1002.

Copeland, Swift, & Rees. (2001). Clinical profile of participants in a brief intervention program for cannabis use disorder. *J Subst Abuse Treat, 20*(1), 45-52.

Copersino, Boyd, Tashkin, Huestis, Heishman, Dermand, Gorelick. (2006). Cannabis withdrawal among non-treatment-seeking adult cannabis users. *Am J Addict, 15*(1), 8-14.

Cornblatt, Lenzenweger, Dworkin, & Erlenmeyer-Kimling. (1992). Childhood attentional dysfunctions predict social deficits in unaffected adults at risk for schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*(18), 59-64.

Cosway, Byrne, Clafferty, Hodges, Grant, Abukmeil, Johnstone. (2000). Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburgh High Risk Study. *Psychol Med, 30*(5), 1111-1121.

Coulston, Perdices, & Tennant. (2007a). The neuropsychological correlates of cannabis use in schizophrenia: lifetime abuse/dependence, frequency of use, and recency of use. *Schizophr Res, 96*(1-3), 169-184.

Coulston, Perdices, & Tennant. (2007b). The neuropsychology of cannabis and other substance use in schizophrenia: review of the literature and critical evaluation of methodological issues. *Aust N Z J Psychiatry, 41*(11), 869-884.

Craft, Marusich, & Wiley. (2013). Sex differences in cannabinoid pharmacology: a reflection of differences in the endocannabinoid system? *Life Sci, 92*(8-9), 476-481. doi: 10.1016/j.lfs.2012.06.009

Cunha, Rosa, Ayres Ade, Duran, Santos, Scazufca, Schaufelberger. (2013). Cannabis use, cognition and brain structure in first-episode psychosis. *Schizophr Res, 147*(2-3), 209- 215. doi: 10.1016/j.schres.2013.04.009

Curran, Brignell, Fletcher, Middleton, & Henry. (2002a). Cognitive and subjective dose response effects of acute oral Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology (Berl), 164*(1), 61-70.

Curran, Brignell, Fletcher, Middleton, & Henry. (2002b). Cognitive and subjective doseresponse effects of acute oral Î”[sup 9] -tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology, 164*(1), 61.

Cuthbert. (2014). The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry, 13*(1), 28-35.

D'Souza, Abi-Saab, Madonick, Forselius-Bielen, Doersch, Braley, Krystal. (2005). Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry, 57*(6), 594-608.

D'Souza, Braley, Blaise, Vendetti, Oliver, Pittman, . . . Perry. (2008a). Effects of haloperidol on the behavioral, subjective, cognitive, motor, and neuroendocrine effects of Delta-9- tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology (Berl), 198*(4), 587-603.

D'Souza, Perry, MacDougall, Ammerman, Cooper, Wu, Krystal. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology, 29*(8), 1558-1572. doi: 10.1038/sj.npp.1300496 1300496 [pii]

D'Souza, Ranganathan, Braley, Gueorguieva, Zimolo, Cooper, Krystal. (2008b). Blunted psychotomimetic and amnestic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology, 33*(10), 2505-2516.

D'Souza, Sewell, & Ranganathan. (2009). Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 259*(7), 413-431.

D'Souza, Cortes-Briones, Ranganathan, Thurnauer, Creatura, Surti, Skosnik. (2016). Rapid changes in CB1 receptor availability in cannabis dependent males after abstinence from cannabis. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging, 1*(1), 60-67.

Davidson, & Keefe. (1995). Cognitive impairment as a target for pharmacological treatment in schizophrenia. *Schizophr Res, 17*(1), 123-129.

Davidson, & McGlashan. (1997). The varied outcomes of schizophrenia. *Can J Psychiatry, 42*(1), 34-43.

Davis, Kahn, Ko, & Davidson. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry, 148*(11), 1474-1486.

de Dios, Vaughan, Stanton, & Niaura. (2009). Adolescent tobacco use and substance abuse treatment outcomes. *J Subst Abuse Treat, 37*(1), 17-24. doi: 10.1016/j.jsat.2008.09.006

De Marchi, De Petrocellis, Orlando, Daniele, Fezza, & Di Marzo. (2003). Endocannabinoid signaling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Dis, 2*, 5.

Deakin, & Simpson. (1997). A two-process theory of schizophrenia: evidence from studies in post-mortem brain. *J Psychiatr Res, 31*(2), 277-295.

Dean, Sundram, Bradbury, Scarr, & Copolov. (2001). Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience, 103*(1), 9-15.

Degenhardt. (2003). The link between cannabis use and psychosis: furthering the debate. *Psychol Med, 33*(1), 3-6.

Degenhardt, Hall, & Lynskey. (2003a). Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction, 98*(11), 1493-1504.

Degenhardt, Hall, & Lynskey. (2003b). Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend, 71*(1), 37-48.

Degenhardt, Tennant, Gilmour, Schofield, Nash, Hall, & McKay. (2007). The temporal dynamics of relationships between cannabis, psychosis and depression among young adults with psychotic disorders: findings from a 10-month prospective study. *Psychol Med, 37*(7), 927-934.

Deiana, Fattore, Spano, Cossu, Porcu, Fadda, & Fratta. (2007). Strain and schedule-dependent differences in the acquisition, maintenance and extinction of intravenous cannabinoid self-administration in rats. *Neuropharmacology, 52*(2), 646-654

Deutsch, & Chin. (1993). Enzymatic synthesis and degradation of anandamide, a cannabinoid receptor agonist. *Biochem Pharmacol, 46*(5), 791-796.

Devane, Dysarz, Johnson, Melvin, & Howlett. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol, 34*(5), 605-613.

Dewey. (1986). Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol Rev, 38*(2), 151-178.

Di Forti, Iyegbe, Sallis, Kolliakou, Falcone, Paparelli, Murray. (2012). Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol Psychiatry, 72*(10), 811-816.

Di Forti, Sallis, Allegri, Trotta, Ferraro, Stilo,Murray. (2014). Daily Use, Especially of High-Potency Cannabis, Drives the Earlier Onset of Psychosis in Cannabis Users. *Schizophr Bull*. doi: 10.1093/schbul/sbt181

Di Marzo, & Deutsch. (1998). Biochemistry of the endogenous ligands of cannabinoid receptors. *Neurobiol Dis, 5*(6 Pt B), 386-404.

Diana, Levenes, Mackie, & Marty. (2002). Short-term retrograde inhibition of GABAergic synaptic currents in rat Purkinje cells is mediated by endogenous cannabinoids. *J Neurosci, 22*(1), 200-208.

Diana, Melis, & Gessa. (1998). Increase in meso-prefrontal dopaminergic activity after stimulation of CB1 receptors by cannabinoids. *Eur J Neurosci, 10*(9), 2825-2830.

Dixon, Haas, Weiden, Sweeney, & Frances. (1991). Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry, 148*(2), 224-230.

DuPont. (2000). *The Selfish Brain: Learning from Addiction*. Center City, MN: Hazelden.

Durston, Hulshoff Pol, Casey, Giedd, Buitelaar, & van Engeland. (2001). Anatomical MRI of the developing human brain: what have we learned? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 40*(9), 1012-1020.

Eaton, Thara, Federman, Melton, & Liang. (1995). Structure and course of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry, 52*(2), 127-134.

Egan, Goldberg, Gscheidle, Weirich, Rawlings, Hyde, . . . Weinberger. (2001). Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry, 50*(2), 98-107.

Eggan, & Lewis. (2007). Immunocytochemical distribution of the cannabinoid CB1 receptor in the primate neocortex: a regional and laminar analysis. *Cereb Cortex, 17*(1), 175-191.

Ellis, Mann, Judson, Schramm, & Tashchian. (1985). Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. *Clin Pharmacol Ther, 38*(5), 572- 578.

Elsohly. (2002). Chemical constituents of cannabis Cannabis and Cannabinoids. In F. R. Grotenhermen, E. (Ed.), *Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential*. New York: Haworth Press Inc.

Faber, Smid, Van Gool, Wunderink, van den Bosch, & Wiersma. (2012). Continued cannabis use and outcome in first-episode psychosis: data from a randomized, open-label, controlled trial. *J Clin Psychiatry, 73*(5), 632-638. doi: 10.4088/JCP.11m07069

Fadda, Scherma, Spano, Salis, Melis, Fattore, & Fratta. (2006). Cannabinoid self-administration increases dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroreport, 17*(15), 1629-1632.

Fergusson, Boden, & Horwood. (2006). Cannabis use and other illicit drug use: testing the cannabis gateway hypothesis. *Addiction, 101*(4), 556-569.

Ferraro, Russo, O'Connor, Wiffen, Falcone, Sideli, Di Forti. (2013). Cannabis users have higher premorbid IQ than other patients with first onset psychosis. *Schizophr Res, 150*(1), 129-135. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.046

Filbey, & DeWitt. (2012). Cannabis cue-elicited craving and the reward neurocircuitry. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 38*(1), 30-35. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.11.001 Filbey, Schacht, Myers, Chavez, & Hutchison. (2009). Marijuana craving in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A, 106*(31), 13016-13021.

Flaum, Arndt, & Andreasen. (1991). The reliability of "bizarre" delusions. *Compr Psychiatry, 32*(1), 59-65.

Fornito, Zalesky, Pantelis, & Bullmore. (2012). Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage, 62*(4), 2296-2314.

Foti, Kotov, Guey, & Bromet. (2010). Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *Am J Psychiatry, 167*(8), 987-993.

Fraser, Coffin, & Worth. (2002). Drug and chemical metabolites in clinical toxicology investigations: the importance of ethylene glycol, methanol and cannabinoid metabolite analyses. *Clin Biochem, 35*(7), 501-511.

Freund, Katona, & Piomelli. (2003). Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev, 83*(3), 1017-1066.

Fride, & Mechoulam. (1993). Pharmacological activity of the cannabinoid receptor agonist, anandamide, a brain constituent. *Eur J Pharmacol, 231*(2), 313-314.

Fries. (2009). Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annu Rev Neurosci, 32*, 209-224.

Friston, & Frith. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci, 3*(2), 89-97.

Galiegue, Mary, Marchand, Dussossoy, Carriere, Carayon, . . . Casellas. (1995). Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem, 232*(1), 54-61.

Gallinat, Rentzsch, & Roser. (2012). Neurophysiological effects of cannabinoids: implications for psychosis research. *Curr Pharm Des, 18*(32), 4938-4949.

Galvez-Buccollini, Proal, Tomaselli, Trachtenberg, Coconcea, Chun, Delisi. (2012). Association between age at onset of psychosis and age at onset of cannabis use in nonaffective psychosis. *Schizophr Res, 139*(1-3), 157-160.

Gardner. (2005). Endocannabinoid signaling system and brain reward: emphasis on dopamine. *Pharmacol Biochem Behav, 81*(2), 263-284.

Gardner, & Vorel. (1998). Cannabinoid transmission and reward-related events. *Neurobiol Dis, 5*(6 Pt B), 502-533.

Garrett, & Hunt. (1974). Physiochemical properties, solubility, and protein binding of delta9-tetrahydrocannabinol. *J Pharm Sci, 63*(7), 1056-1064.

Geddes, Mercer, Frith, MacMillan, Owens, & Johnstone. (1994). Prediction of outcome following a first episode of schizophrenia. A follow-up study of Northwick Park first episode study subjects. *Br J Psychiatry, 165*(5), 664-668.

Gitlin, Nuechterlein, Subotnik, Ventura, Mintz, Fogelson, Aravagiri. (2001). Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry, 158*(11), 1835-1842.

Giuffrida, Leweke, Gerth, Schreiber, Koethe, Faulhaber, . . . Piomelli. (2004). Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology, 29*(11), 2108-2114.

Glass, & Northup. (1999). Agonist selective regulation of G proteins by cannabinoid CB (1) and CB(2) receptors. *Mol Pharmacol, 56*(6), 1362-1369.

Goldman-Rakic. (1995). Cellular basis of working memory. *Neuron, 14*(3), 477-485.

Goldman-Rakic, Muly, & Williams. (2000). D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Brain Res Rev, 31*(2-3), 295-301.

Goldstein, Seidman, Santangelo, Knapp, & Tsuang. (1994). Are schizophrenic men at higher risk for developmental deficits than schizophrenic women? Implications for adult neuropsychological functions. *J Psychiatr Res, 28*(6), 483-498.

Goldstein, Sporn, Brown, Kim, Finkelstein, Gaffey, Stern. (1999). New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment. *Psychosomatics, 40*(5), 438-443.

Gonzalez, Cebeira, & Fernandez-Ruiz. (2005). Cannabinoid tolerance and dependence: a review of studies in laboratory animals. *Pharmacol Biochem Behav, 81*(2), 300-318.

Gonzalez-Blanch, Crespo-Facorro, Alvarez-Jimenez, Rodriguez-Sanchez, Pelayo-Teran, Perez-Iglesias, & Vazquez-Barquero. (2007). Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *J Psychiatr Res, 41*(11), 968-977.

Gonzalez-Burgos, Hashimoto, & Lewis. (2010). Alterations of cortical GABA neurons and network oscillations in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep, 12*(4), 335-344.

Gonzalez-Pinto, Alberich, Barbeito, Gutierrez, Vega, Ibanez, Arango. (2011). Cannabis and first episode psychosis: different long-term outcomes depending on continued or discontinued use. *Schizophr Bull, 37*(3), 631-639.

Goodwin, Darwin, Chiang, Shih, Li, & Huestis. (2008). Urinary elimination of 11-nor-9- carboxy delta9-tetrahydrocannnabinol in cannabis users during continuously monitored abstinence. *J Anal Toxicol, 32*(8), 562-569.

Gray, Carpenter, Baker, DeSantis, Kryway, Hartwell, Brady. (2012). A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry, 169*(8), 805-812.

Gray, Watson, & Christie. (2009). Challenges in quantifying marijuana use. *Am J Addict, 18*(2), 178 179.

Grech, Van Os, Jones, Lewis, & Murray. (2005). Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry, 20*(4), 349-353.

Green. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry, 153*(3), 321-330.

Green, Kavanagh, & Young. (2003). Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug Alcohol Rev, 22*(4), 453-460.

Green, Kern, Braff, & Mintz. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull, 26*(1), 119-136.

Grigoriadis, & Seeman. (2002). The role of estrogen in schizophrenia: implications for schizophrenia practice guidelines for women. *Can J Psychiatry, 47*(5), 437-442.

Grotenhermen. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet, 42*(4), 327-360.

Gruber, Sagar, Dahlgren, Racine, & Lukas. (2012). Age of onset of marijuana use and executive function. *Psychol Addict Behav, 26*(3), 496-506. doi: 10.1037/a0026269

Hafner, Riecher-Rossler, Maurer, Fatkenheuer, & Loffler. (1992). First onset and early symptomatology of schizophrenia. A chapter of epidemiological and neurobiological research into age and sex differences. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 242*(2-3), 109- 118.

Hajos, Katona, Naiem, MacKie, Ledent, Mody, & Freund. (2000). Cannabinoids inhibit hippocampal GABAergic transmission and network oscillations. *Eur J Neurosci, 12*(9), 3239-3249.

Halberstadt. (1995). The phencyclidine-glutamate model of schizophrenia. *Clin Neuropharmacol, 18*(3), 237-249.

Hall. (2001). Reducing the harms caused by cannabis use: the policy debate in Australia. *Drug Alcohol Depend, 62*(3), 163-174.

Hall, Solowij, & Lemon. (1994). The health and psychological consequences of cannabis use *National Drug Strategy Monograph Series* (Vol. 25). Canberra: Australian Government Publishing Service.

Hamera, Schneider, & Deviney. (1995). Alcohol, cannabis, nicotine, and caffeine use and symptom distress in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis, 183*(9), 559-565.

Hampson, Grimaldi, Lolic, Wink, Rosenthal, & Axelrod. (2000). Neuroprotective antioxidants from marijuana. *Ann N Y Acad Sci, 899*, 274-282.

Haney, Bedi, Cooper, Glass, Vosburg, Comer, & Foltin. (2013a). Predictors of marijuana relapse in the human laboratory: robust impact of tobacco cigarette smoking status. *Biol Psychiatry, 73*(3), 242-248.

Haney, Comer, Ward, Foltin, & Fischman. (1997). Factors influencing marijuana selfadministration by humans. *Behav Pharmacol, 8*(2-3), 101-112.

Haney, Cooper, Bedi, Vosburg, Comer, & Foltin. (2013b). Nabilone decreases marijuana withdrawal nd a laboratory measure of marijuana relapse. *Neuropsychopharmacology, 38*(8), 1557-1565.

Haney, Hart, Vosburg, Comer, Reed, Cooper, & Foltin. (2010). Effects of baclofen and mirtazapine on a laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology (Berl), 211*(2), 233-244.

Haney, Hart, Vosburg, Nasser, Bennett, Zubaran, & Foltin. (2004). Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology, 29*(1), 158-170.

Haney, Hart, Ward, & Foltin. (2003). Nefazodone decreases anxiety during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology (Berl), 165*(2), 157-165.

Haney, Ward, Comer, Foltin, & Fischman. (1999). Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl), 141*(4), 395-404.

Haney, Ward, Comer, Hart, Foltin, & Fischman. (2001). Bupropion SR worsens mood during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology (Berl), 155*(2), 171-179.

Harrison, Hopper, Craig, Laska, Siegel, Wanderling, Wiersma. (2001). Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry, 178*, 506-517.

Harrow, Grossman, Jobe, & Herbener. (2005). Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophr Bull, 31*(3), 723-734.

Harrow, MacDonald, Sands, & Silverstein. (1995). Vulnerability to delusions over time in schizophrenia and affective disorders. *Schizophr Bull, 21*(1), 95-109.

Hart. (2005). Increasing treatment options for cannabis dependence: a review of potential pharmacotherapies. *Drug Alcohol Depend, 80*(2), 147-159.

Hart, Ilan, Gevins, Gunderson, Role, Colley, & Foltin. (2010). Neurophysiological and cognitive effects of smoked marijuana in frequent users. *Pharmacol Biochem Behav, 96*(3), 333- 341.

Hart, van Gorp, Haney, Foltin, & Fischman. (2001). Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology, 25*(5), 757-765.

Harvey, Sellman, Porter, & Frampton. (2007). The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. *Drug Alcohol Rev, 26*(3), 309-319.

Heaton, Gladsjo, Palmer, Kuck, Marcotte, & Jeste. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry, 58*(1), 24-32.

Heinrichs, & Zakzanis. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology, 12*(3), 426-445.

Henquet, Krabbendam, Spauwen, Kaplan, Lieb, Wittchen, & van Os. (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ, 330*(7481), 11.

Herkenham. (1991). Characterization and localization of cannabinoid receptors in brain: an in vitro technique using slide-mounted tissue sections. *NIDA Res Monogr, 112*, 129-145.

Herkenham. (1995). Localization of cannabinoid receptors in brain and periphery. In R. Pertwee (Ed.), *Cannabinoid Receptors* (pp. 145-166). London: Academic Press.

Hermann, Marsicano, & Lutz. (2002). Coexpression of the cannabinoid receptor type 1 with dopamine and serotonin receptors in distinct neuronal subpopulations of the adult mouse forebrain. *Neuroscience, 109*(3), 451-460.

Hindocha, Shaban, Freeman, Das, Gale, Schafer, Curran. (2015). Associations between cigarette smoking and cannabis dependence: a longitudinal study of young cannabis users in the United Kingdom. *Drug Alcohol Depend, 148*, 165-171.

Hoffman, Murray, Lynch, Munirathinam, & Bahr. (2001). Delayed and isoform-specific effect of NMDA exposure on neural cell adhesion molecules in hippocampus. *Neurosci Res, 39*(2), 167-173.

Horcajadas. (2002). Relevance of drug use in clinical manifestations of schizophrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría 30*, 65–73.

Howes, & Kapur. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull, 35*(3), 549-562.

Howlett, Champion-Dorow, McMahon, & Westlake. (1991). The cannabinoid receptor: biochemical and cellular properties in neuroblastoma cells. *Pharmacol Biochem Behav, 40*(3), 565-569.

Huestis. (2005). Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. In R. Pertwee (Ed.), *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 168). New York : Springer.

Huestis, Gorelick, Heishman, Preston, Nelson, Moolchan, & Frank. (2001). Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Arch Gen Psychiatry, 58*(4), 322-328.

Huestis, Mitchell, & Cone. (1995). Detection times of marijuana metabolites in urine by immunoassay and GC-MS. *J Anal Toxicol, 19*(6), 443-449.

Hughes, Peters, Callas, Budney, & Livingston. (2008). Attempts to stop or reduce marijuana use in non-treatment seekers. *Drug Alcohol Depend, 97*(1-2), 180-184.

Ilan, Smith, & Gevins. (2004). Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology (Berl), 176*(2), 214-222.

Indlekofer, Piechatzek, Daamen, Glasmacher, Lieb, Pfister, Schutz. (2009). Reduced memory and attention performance in a population-based sample of young adults with a moderate lifetime use of cannabis, ecstasy and alcohol. *J Psychopharmacol, 23*(5), 495- 509.

Iversen. (2003). Cannabis and the brain. *Brain, 126*(Pt 6), 1252-1270.

Iversen. (2008). *The Science of Marijuana* (Vol. 2nd edition). Oxford: Oxford University Press.

Jablensky. (2000). Prevalence and incidence of schizophrenia spectrum disorders: implications for prevention. *Aust N Z J Psychiatry, 34 Suppl*, S26-34; discussion S35-28.

Jaffe. (1985). Drug addiction and drug abuse. In A. G. Gilman, L. S. Goodman & F. Murad (Eds.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. USA: Macmillan.

Jager, Block, Luijten, & Ramsey. (2010). Cannabis use and memory brain function in adolescent boys: a cross-sectional multicenter functional magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 49*(6), 561-572, 572 e561-563.

Jager, Van Hell, De Win, Kahn, Van Den Brink, Van Ree, & Ramsey. (2007). Effects of frequent cannabis use on hippocampal activity during an associative memory task. *Eur Neuropsychopharmacol, 17*(4), 289-297.

Jentsch, Andrusiak, Tran, Bowers, & Roth. (1997). Delta 9-tetrahydrocannabinol increases prefrontal cortical catecholaminergic utilization and impairs spatial working memory in the rat: blockade of dopaminergic effects with HA966. *Neuropsychopharmacology, 16*(6), 426-432.

Jentsch, & Roth. (1999). The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology, 20*(3), 201-225.

Jiang, Zhang, Xiao, Van Cleemput, Ji, Bai, & Zhang. (2005). Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *J Clin Invest, 115*(11), 3104-3116.

Jobe, & Harrow. (2005). Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Can JPsychiatry, 50*(14), 892-900.

Jockers-Scherubl, Wolf, Radzei, Schlattmann, Rentzsch, Gomez-Carrillo de Castro, & Kuhl. (2007). Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 31*(5), 1054-1063.

Johnston. (2014). Monitoring the Future: national survey results on drug use, 1975–2013— overview, key findings on adolescent drug use. Ann Arbor: Institute for Social Research, University of Michigan.

Jones. (2002). Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol, 42*(11 Suppl), 58S- 63S.

Julien. (2001). *A Primer of Drug Action* (Vol. 9). New York: Worth Publishers.

Kadden, Litt, Kabela-Cormier, & Petry. (2007). Abstinence rates following behavioral treatments for marijuana dependence. *Addict Behav, 32*(6), 1220-1236.

Kanayama, Rogowska, Pope, Gruber, & Yurgelun-Todd. (2004). Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology (Berl), 176*(3-4), 239-247.

Kane, Honigfeld, Singer, & Meltzer. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry, 45*(9), 789-796.

Kapur. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry, 160*(1), 13-23.

Kavanagh, Waghorn, Jenner, Chant, Carr, Evans, McGrath. (2004). Demographic and clinical correlates of comorbid substance use disorders in psychosis: multivariate analyses from an epidemiological sample. *Schizophr Res, 66*(2-3), 115-124.

Keefe, Anderson, Lumley, Caldwell, Stainbrook, McKee, Uhlin. (2008). A randomized, controlled trial of emotional disclosure in rheumatoid arthritis: can clinician assistance enhance the effects? *Pain, 137*(1), 164-172.

Keefe, Eesley, & Poe. (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry, 57*(6), 688-691.

Kendler, Karkowski, Neale, & Prescott. (2000). Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry, 57*(3), 261-269.

Kestler, Walker, & Vega. (2001). Dopamine receptors in the brains of schizophrenia patients: a meta analysis of the findings. *Behav Pharmacol, 12*(5), 355-371.

Khantzian. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry, 142*(11), 1259-1264.

Kirkbride, Fearon, Morgan, Dazzan, Morgan, Tarrant, Jones. (2006). Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3- center AeSOP study. *Arch Gen Psychiatry, 63*(3), 250-258.

Kirkpatrick, Fenton, Carpenter, & Marder. (2006). The NIMH-MATRICS consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull, 32*(2), 214-219. doi: 10.1093/schbul/sbj053

Kolliakou, Castle, Sallis, Joseph, O'Connor, Wiffen, Ismail. (2015). Reasons for cannabis use in first-episode psychosis: does strength of endorsement change over 12 months? *Eur Psychiatry, 30*(1), 152-159.

Korver-Nieberg, Quee, Boos, Simons, & Group. (2011). The validity of the DSM-IV diagnostic classification system of non-affective psychoses. *Aust N Z J Psychiatry, 45*(12), 1061- 1068.

Koskinen, Lohonen, Koponen, Isohanni, & Miettunen. (2010). Rate of Cannabis Use Disorders in Clinical Samples of Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis. *Schizophr Bull, 36*(6), 1115. doi: sbp031 [pii] 10.1093/schbul/sbp031

Kouri, & Pope. (2000). Abstinence symptoms during withdrawal from chronic marijuana use. *Exp Clin Psychopharmacol, 8*(4), 483-492.

Kristensen, & Cadenhead. (2007). Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Psychiatry Res, 151*(1-2), 151-154.

Kumra, Thaden, DeThomas, & Kranzler. (2005). Correlates of substance abuse in adolescents with treatment-refractory schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res, 73*(2-3), 369-371.

Lachman, Papolos, Saito, Yu, Szumlanski, & Weinshilboum. (1996). Human catechol-Omethyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics, 6*(3), 243-250.

Lafolie, Beck, Blennow, Boreus, Borg, Elwin, . . . Hjemdahl. (1991). Importance of creatinine analyses of urine when screening for abused drugs. *Clin Chem, 37*(11), 1927-1931.

Lahti, Koffel, LaPorte, & Tamminga. (1995). Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology, 13*(1), 9-19.

Lane, Cherek, Lieving, & Tcheremissine. (2005). Marijuana effects on human forgetting functions. *J Exp Anal Behav, 83*(1), 67-83.

Large, Sharma, Compton, Slade, & Nielssen. (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry, 68*(6), 555-561.

Laruelle, & Abi-Dargham. (1999). Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol, 13*(4), 358-371.

Laursen, Munk-Olsen, & Vestergaard. (2012). Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry, 25*(2), 83-88.

Law, Mason, Moffat, Gleadle, & King. (1984). Forensic aspects of the metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of cannabis resin. *J Pharm Pharmacol, 36*(5), 289-294. 214

Lee, Thompson, & Meltzer. (1994). Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J Clin Psychiatry, 55 Suppl B*, 82-87.

Leeson, Harrison, Ron, Barnes, & Joyce. (2011). The Effect of Cannabis Use and Cognitive Reserve on Age at Onset and Psychosis Outcomes in First-Episode Schizophrenia. *Schizophr Bull*.

Leff, Sartorius, Jablensky, Korten, & Ernberg. (1992). The International Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychol Med, 22*(1), 131-145.

Lencz, Smith, Auther, Correll, & Cornblatt. (2004). Nonspecific and attenuated negative symptoms in patients at clinical high-risk for schizophrenia. *Schizophr Res, 68*(1), 37-48.

Leucht, Komossa, Rummel-Kluge, Corves, Hunger, Schmid, Davis. (2009). A meta-analysis of head to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry, 166*(2), 152-163.

Leucht, Pitschel-Walz, Abraham, & Kissling. (1999). Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res, 35*(1), 51-68.

Leuschner, Harvey, Bullingham, & Paton. (1986). Pharmacokinetics of delta 9- tétrahydrocannabinol in rabbits following single or multiple intravenous doses. *Drug Metab Dispos, 14*(2), 230-238.

Lev-Ran, Segev, Braw, & Levkovitz. (2012). Neurocognitive functions of heavy cannabis using schizophrenia patients. *Eur Psychiatry, 27*(5), 365-368.

Levin, & Rezvani. (2000). Development of nicotinic drug therapy for cognitive disorders. *Eur J Pharmacol, 393*(1-3), 141-146.

Leweke, Giuffrida, Wurster, Emrich, & Piomelli. (1999). Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport, 10*(8), 1665-1669.

Lewis, & Hashimoto. (2007). Deciphering the disease process of schizophrenia: the contribution of cortical GABA neurons. *Int Rev Neurobiol, 78*, 109-131.

Lewis, Hashimoto, & Volk. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci, 6*(4), 312-324.

Lewis, & Moghaddam. (2006). Cognitive dysfunction in schizophrenia: convergence of gammaaminobutyric acid and glutamate alterations. *Arch Neurol, 63*(10), 1372-1376.

Lex. (1991). Some gender differences in alcohol and polysubstance users. *Health Psychol, 10*(2), 121-132.

Lezak. (2004). *Neuropsychological Assessment* (Vol. 4th edition): Oxford University Press. Lieberman, Perkins, Belger, Chakos, Jarskog, Boteva, & Gilmore. (2001). The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry, 50*(11), 884-897.

Lindenmayer, Grochowski, & Mabugat. (1994). Clozapine effects on positive and negative symptoms: a six-month trial in treatment-refractory schizophrenics. *J Clin Psychopharmacol, 14*(3), 201-204.

Lindstrom, Gefvert, Hagberg, Lundberg, Bergstrom, Hartvig, & Langstrom. (1999). Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(beta-11C) DOPA and PET. *Biol Psychiatry, 46*(5), 681-688.

Linszen, Dingemans, & Lenior. (1994). Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry, 51*(4), 273-279.

Loberg, Helle, Nygard, Berle, Kroken, & Johnsen. (2014). The Cannabis Pathway to Non- Affective Psychosis may Reflect Less Neurobiological Vulnerability. *Front Psychiatry, 5*, 159.

Loberg, & Hugdahl. (2009). Cannabis use and cognition in schizophrenia. *Front Hum Neurosci, 3*, 53.

Loebel, Lieberman, Alvir, Mayerhoff, Geisler, & Szymanski. (1992). Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry, 149*(9), 1183-1188.

Lopez-Quintero, Perez de los Cobos, Hasin, Okuda, Wang, Grant, & Blanco. (2011). Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend, 115*(1-2), 120-130.

Lotta, Vidgren, Tilgmann, Ulmanen, Melen, Julkunen, & Taskinen. (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry, 34*(13), 4202-4210.

Lundqvist, Jonsson, & Warkentin. (2001). Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicol Teratol, 23*(5), 437-443.]

Lynn, & Herkenham. (1994). Localization of cannabinoid receptors and nonsaturable highdensity cannabinoid binding sites in peripheral tissues of the rat: implications for receptor-mediated immune modulation by cannabinoids. *J Pharmacol Exp Ther, 268*(3), 1612-1623.

Mailleux, & Vanderhaeghen. (1992). Distribution of neuronal cannabinoid receptor in the adult rat brain: a comparative receptor binding radioautography and in situ hybridization histochemistry. *Neuroscience, 48*(3), 655-668.

Makela, Wakeley, Gijsman, Robson, Bhagwagar, & Rogers. (2006). Low doses of delta-9 tetrahydrocannabinol (THC) have divergent effects on short-term spatial memory in young, healthy adults. *Neuropsychopharmacology, 31*(2), 462-470.

Malone, Hill, & Rubino. (2010). Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *Br J Pharmacol, 160*(3), 511-522.

Manno. (1984). Urine excretion patterns of cannabinoids and the clinical application of the EMIT-d.a.u. cannabinoid urine assay for substance abuse treatment. In S. D. Agurell, WL; Willette, RE; (Ed.), *The Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic, and Therapeutic Aspects* (pp. 281–290): Harcourt Brace Jonanovich.

Margolese, Malchy, Negrete, Tempier, & Gill. (2004). Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. *Schizophr Res, 67*(2-3), 157-166.

Martinez-Gras, Hoenicka, Ponce, Rodriguez-Jimenez, Jimenez-Arriero, Perez-Hernandez, Rubio. (2006). (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene, CNR1: association with schizophrenia in a Spanish population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 256*(7), 437- 441.

Mason, Crean, Goodell, Light, Quello, Shadan, Rao. (2012). A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults. *Neuropsychopharmacology, 37*(7), 1689- 1698.

Mata, Rodriguez-Sanchez, Pelayo-Teran, Perez-Iglesias, Gonzalez-Blanch, Ramirez-Bonilla, . Crespo-Facorro. (2008). Cannabis abuse is associated with decision-making impairment among first-episode patients with schizophrenia-spectrum psychosis. *Psychol Med, 38*(9), 1257-1266.

Matsunaga, Iwawaki, Watanabe, Yamamoto, Kageyama, & Yoshimura. (1995). Metabolism of delta 9-tetrahydrocannabinol by cytochrome P450 isozymes purified from hepatic microsomes of monkeys. *Life Sci, 56*(23-24), 2089-2095.

Maykut. (1985). Health consequences of acute and chronic marihuana use. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 9*(3), 209-238.

McGrath, Saha, Chant, & Welham. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev, 30*, 67-76.

Mechoulam, Peters, Murillo-Rodriguez, & Hanus. (2007). Cannabidiol--recent advances. *Chem Biodivers, 4*(8), 1678-1692. doi: 10.1002/cbdv.200790147

Medina, Hanson, Schweinsburg, Cohen-Zion, Nagel, & Tapert. (2007). Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: subtle deficits detectable after a month of abstinence. *J Int Neuropsychol Soc, 13*(5), 807-820.

Meier, Caspi, Ambler, Harrington, Houts, Keefe, Moffitt. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A, 109*(40), E2657-2664.

Menezes, Malla, Norman, Archie, Roy, & Zipursky. (2009). A multi-site Canadian perspective: examining the functional outcome from first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand, 20*(2), 138-146.

Merikangas, Stolar, Stevens, Goulet, Preisig, Fenton, . . . Rounsaville. (1998). Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry, 55*(11), 973-979.

Meschler, & Howlett. (2001). Signal transduction interactions between CB1 cannabinoid and dopamine receptors in the rat and monkey striatum. *Neuropharmacology, 40*(7), 918-926.

Miller WR. (2002). *Motivational interviewing: preparing people to change addictive behavior* (2nd edn. ed.). New York: Guilford Press.

Mittleman, Lewis, Maclure, Sherwood, & Muller. (2001). Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation, 103*(23), 2805-2809.

Moore, & Budney. (2001). Tobacco smoking in marijuana-dependent outpatients. *J Subst Abuse, 13*(4), 583-596.

Moore, Zammit, Lingford-Hughes, Barnes, Jones, Burke, & Lewis. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet 370*(9584), 319-328.

Morgan, Schafer, Freeman, & Curran. (2010). Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study [corrected]. *Br J Psychiatry, 197*(4), 285-290.

Morrison, Zois, McKeown, Lee, Holt, Powell, Murray. (2009). The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med, 39*(10), 1607-1616.

Munk-Jorgensen. (1987). First-admission rates and marital status of schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand, 76*(2), 210-216.

Murray, & Van Os. (1998). Predictors of outcome in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol, 18*(2 Suppl 1), 2S-4S.

Musshoff, & Madea. (2006). Review of biologic matrices (urine, blood, hair) as indicators of recent or ongoing cannabis use. *Ther Drug Monit, 28*(2), 155-163.

O'Leary, Block, Koeppel, Schultz, Magnotta, Ponto, . . . Hichwa. (2007). Effects of smoking marijuana on focal attention and brain blood flow. *Hum Psychopharmacol, 22*(3), 135- 148.

Ohlsson, Lindgren, Wahlen, Agurell, Hollister, & Gillespie. (1980). Plasma delta-9 etrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther, 28*(3), 409-416.

Ohno-Shosaku, & Kano. (2014). Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol, 29*, 1-8.

Olney, & Farber. (1995). Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry, 52*(12), 998-1007.

Osser, Najarian, & Dufresne. (1999). Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *J Clin Psychiatry, 60*(11), 767-770.

Perala, Suvisaari, Saarni, Kuoppasalmi, Isometsa, Pirkola, Lonnqvist. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry, 64*(1), 19-28.

Perez-Reyes, White, McDonald, Hicks, Jeffcoat, & Cook. (1991). The pharmacologic effects of daily marijuana smoking in humans. *Pharmacol Biochem Behav, 40*(3), 691-694.

Pertwee. (2005). The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids. *AAPS J, 7*(3), E625-654.

Pertwee. (2007). Cannabinoids and multiple sclerosis. *Mol Neurobiol, 36*(1), 45-59.

Pertwee. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol, 153*(2), 199-215.

Pletcher, Vittinghoff, Kalhan, Richman, Safford, Sidney, . . . Kertesz. (2012). Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA, 307*(2), 173- 181.

Pope, Gruber, Hudson, Huestis, & Yurgelun-Todd. (2001). Neuropsychological performance in long term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry, 58*(10), 909-915.

Power, Dragovic, Badcock, Morgan, Castle, Jablensky, & Stefanis. (2015). No additive effect of cannabis on cognition in schizophrenia. *Schizophr Res, 168*(1-2), 245-251.

Rabin, & George. (2015). A review of co-morbid tobacco and cannabis use disorders: possible mechanisms to explain high rates of co-use. *Am J Addict, 24*(2), 105-116.

Rabin, Goodman, George, & Barr. (2014). Neurobiology of Comorbid Substance Use Disorders in Mental Illness: A Closer Look at the Underlying Commonalities between Cannabis and Schizophrenia. *Current Addiction Reports, 1*(4), 261-271.

Rabin, Zakzanis, & George. (2011). The effects of cannabis use on neurocognition in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res, 128*(1-3), 111-116.

Ramaekers, Kauert, Theunissen, Toennes, & Moeller. (2009). Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users. J Psychopharmacol, 23(3), 266-277.

Ranganathan, & D'Souza. (2006). The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology, 188*(4), 425-444.

Realini, Rubino, & Parolaro. (2009). Neurobiological alterations at adult age triggered by adolescent exposure to cannabinoids. *Pharmacol Res, 60*(2), 132-138.

Reichenberg. (2010). The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci, 12*(3), 383-392.

Renard, Krebs, Le Pen, & Jay. (2014). Long-term consequences of adolescent cannabinoid exposure in adult psychopathology. *Front Neurosci, 8*, 361.

Richter, Kaur, Resnicow, Nazir, Mosier, & Ahluwalia. (2002). A population-based study of cigarette smoking among illicit drug users in the United States. *Addiction, 97*, 861-869.

Ringen, Melle, Berg, Agartz, Spigset, Simonsen, . . . Andreassen. (2013). Cannabis use and premorbid functioning as predictors of poorer neurocognition in schizophrenia spectrum disorder. *Schizophr Res, 143*(1), 84-89.

Roberts. (1972). Prospects for research on schizophrenia. An hypotheses suggesting that there is a defect in the GABA system in schizophrenia. *Neurosci Res Program Bull, 10*(4), 468- 482.

Robinson, Woerner, Alvir, Bilder, Goldman, Geisler, Lieberman. (1999). Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry, 56(3), 241-247.

Rodriguez de Fonseca, Ramos, Bonnin, & Fernandez-Ruiz. (1993). Presence of cannabinoid binding sites in the brain from early postnatal ages. Neuroreport, 4(2), 135-138.

Sacco, Termine, Seyal, Dudas, Vessicchio, Krishnan-Sarin, George. (2005). Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Arch Gen Psychiatry, 62*(6), 649-659.

Saha, Chant, & McGrath. (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry, 64*(10), 1123-1131.

Saha, Chant, Welham, & McGrath. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med, 2*(5), e141. doi: 10.1371/journal.pmed.0020141

Sanchez-Torres, Basterra, Rosa, Fananas, Zarzuela, Ibanez, Cuesta. (2013). Lifetime cannabis use and cognition in patients with schizophrenia spectrum disorders and their unaffected siblings. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 263*(8), 643-653.

Sanudo-Pena, Romero, Seale, Fernandez-Ruiz, & Walker. (2000). Activational role of cannabinoids on movement. *Eur J Pharmacol, 391*(3), 269-274.

Schauer, Berg, Kegler, Donovan, & Windle. (2015). Assessing the overlap between tobacco and marijuana: Trends in patterns of co-use of tobacco and marijuana in adults from 2003- 2012. *Addict Behav, 49*, 26-32.

Solowij, & Battisti. (2008). The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Curr Drug Abuse Rev, 1*(1), 81-98.

Solowij, & Michie. (2007). Cannabis and cognitive dysfunction: parallels with endophénotypes of schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci, 32*(1), 30-52.

Solowij, Stephens, Roffman, & Babor. (2002a). Does marijuana use cause long-term cognitive deficits? *JAMA, 287*(20), 2653-2654; author reply 2654.

Stone, Fisher, Major, Chisholm, Woolley, Lawrence, Young. (2014). Cannabis use and firstepisode psychosis: relationship with manic and psychotic symptoms, and with age at presentation. *Psychol Med, 44*(3), 499-506.

Sugarman, Poling, & Sofuoglu. (2011). The safety of modafinil in combination with oral 9-tetrahydrocannabinol in humans. *Pharmacol Biochem Behav, 98*(1), 94-100.

Swartz, Wagner, Swanson, Stroup, McEvoy, Reimherr, Investigators. (2008). The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: results from the CATIE study. *Schizophr Res, 100*(1-3), 39-52.

Tamminga. (1997). The promise of new drugs for schizophrenia treatment. *Can J Psychiatry, 42*(3), 265-273.

Tennant, & Groesbeck. (1972). Psychiatric effects of hashish. *Arch Gen Psychiatry, 27*(1), 133-136.

Theunissen, Kauert, Toennes, Moeller, Sambeth, Blanchard, & Ramaekers. (2012). Neurophysiological functioning of occasional and heavy cannabis users during THC intoxication. *Psychopharmacology (Berl), 220*(2), 341-350. doi: 10.1007/s00213-011- 2479-x

Torrey. (2002). Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophr Res, 58*(2-3), 101-115.

Turner, Elsohly, & Boeren. (1980). Constituents of Cannabis sativa L. XVII. A review of the natural constituents. *J Nat Prod, 43*(2), 169-234.

Ucok, Polat, Genc, Cakir, & Turan. (2004). Duration of untreated psychosis may predict acute treatment response in first-episode schizophrenia. *J Psychiatr Res, 38*(2), 163-168.

Ujike, Takaki, Nakata, Tanaka, Takeda, Kodama, . . . Kuroda. (2002). CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatry, 7*(5), 515-518.

UNODC. (2012). World Drug Report 2012. New York.

Vaillant. (1978). A 10-year followup of remitting schizophrenics. *Schizophr Bull, 4*(1), 78-85.

Valjent, Mitchell, Besson, Caboche, & Maldonado. (2002). Behavioural and biochemical evidence for interactions between Delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *Br J Pharmacol, 135*(2), 564-578.

van der Meer, Velthorst, Genetic, & Outcome of Psychosis. (2015). Course of cannabis use and clinical outcome in patients with non-affective psychosis: a 3-year follow-up study. *Psychol Med, 45*(9), 1977-1988.

van Dijk, Koeter, Hijman, Kahn, & van den Brink. (2012). Effect of cannabis use on the course of schizophrenia in male patients: a prospective cohort study. *Schizophr Res, 137*(1-3), 50-57.

Van Mastrigt, Addington, & Addington. (2004). Substance misuse at presentation to an early psychosis program. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 39*(1), 69-72.

Van Os, Bak, Hanssen, Bijl, de Graaf, & Verdoux. (2002). Cannabis Use and Psychosis: A Longitudinal Population-based Study.

Verweij, Zietsch, Lynskey, Medland, Neale, Martin, . . . Vink. (2010). Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction, 105*(3), 417-430.

Volkow, Compton, & Weiss. (2014). Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med, 371*(9), 879.

Waldron, & Turner. (2008). Evidence-based psychosocial treatments for adolescent substance abuse. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 37(1), 238-261.

Williams, & Goldman-Rakic. (1995). Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature, 376*(6541), 572-575.

Wilson, & Bhattacharyya. (2016). Antipsychotic efficacy in psychosis with co-morbid cannabis misuse: A systematic review. *J*

Wu, Tashkin, Djahed, & Rose. (1988). Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med, 318*(6), 347-351.

Wyatt, Alexander, Egan, & Kirch. (1988). Schizophrenia, just the facts. What do we know, how well do we know it? *Schizophr Res, 1*(1), 3-18.

Yucel, Bora, Lubman, Solowij, Brewer, Cotton, . . . Pantelis. (2012). The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. *Schizophr Bull, 38*(2), 316-330.

Yucel, Lorenzetti, Suo, Zalesky, Fornito, Takagi, . . . Solowij. (2016). Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use. *Transl Psychiatry, 6*, e710.

Zammit, Allebeck, Andreasson, Lundberg, & Lewis. (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ, 325*(7374), 1199.

Zammit, Moore, Lingford-Hughes, Barnes, Jones, Burke, & Lewis. (2008). Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *Br J Psychiatry, 193*(5), 357- 363.

Zangen, Solinas, Ikemoto, Goldberg, & Wise. (2006). Two brain sites for cannabinoid reward. *J Neurosci, 26*(18), 4901-4907.

Zias, Stark, Sellgman, Levy, Werker, Breuer, & Mechoulam. (1993). Early medical use of cannabis. *Nature, 363*(6426), 215.