

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2024

THESE 2024 TOU3 2037

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Amélie CAYUELA

**L'IMPACT DE L'UTILISATION CONCOMITANTE DU CANNABIS ET DES
MEDICAMENTS NEUROLEPTIQUES DANS LA DECOMPENSATION
PSYCHOTIQUE DE PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRENIE :
UNE ETUDE DESCRIPTIVE**

Le 24 juin 2024

Directeurs de thèse : Dr Ellynn CLERC et Dr François MONTASTRUC

JURY

Président : Professeure Anne ROUSSIN

1^{er} assesseur : Docteur Ellynn CLERC

2^{ème} assesseur : Docteur François MONTASTRUC

3^{ème} assesseur : Docteur Jacques HAMARD

4^{ème} assesseur : Docteur Doriane ATTANASIO

Liste des enseignants



Maj. le 17/04/2024

PERSONNEL ENSEIGNANT du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé au 17/04/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

M. PARINI A. Physiologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATT OUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOTT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

Remerciements

A mes directeurs de thèse,

Au **Docteur Ellynn CLERC**, merci de m'avoir accompagnée durant mon premier stage d'externat et d'avoir accepté de diriger ma thèse. Mes sincères remerciements pour le soutien et l'investissement dans l'étude que nous avons menée au Centre Hospitalier Gérard Marchant.

Au **Docteur François MONTASTRUC**, je vous remercie d'avoir accepté de co-diriger ma thèse. Poursuivre mon externat en pharmacovigilance était donc une suite logique de mon parcours. Merci du temps que vous m'avez accordé pour mettre en place l'étude et de vos précieux conseils pour la mener à bien.

Aux membres du jury,

A la **Professeure Anne ROUSSIN**, je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse et de l'intérêt que vous avez porté à mon sujet.

Au **Docteur Jacques HAMARD**, je vous remercie pour votre investissement dans mon projet de recherche. Votre expérience et vos conseils concernant l'étude ont été inestimables. Merci également de m'avoir mise en relation avec la FERREPSY Occitanie qui a été d'un grand soutien tout au long de ce projet. Votre présence au sein du jury était donc une évidence pour moi.

Au **Docteur Doriane ATTANASIO**, merci de m'avoir accompagnée tout au long de ces années d'études durant lesquelles je n'ai cessé d'apprendre à tes côtés.

A la FERREPSY Occitanie,

A **Mme Soukaina CHOUIBA** et **Mme Alexandrine SALIS**, merci pour votre implication dans mon projet de recherche. Vous avez joué un rôle clé dans cette étude en vous rendant disponible pour sa mise en place et pour le traitement des résultats.

A la pharmacie du Ravelin,

A **Aline, Julien, Doriane, Carine** et **Coralie**, et le reste de l'équipe, merci de m'avoir accompagnée pendant toutes mes années d'études.

A ma famille,

A **mes parents**, je vous remercie d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenue pendant ces six années d'études. Merci d'avoir fait en sorte que je ne manque de rien. Vous avez contribué à ma réussite et je ne vous en serai jamais assez reconnaissante.

A **Pipa et Mima**, merci de m'avoir accueillie pendant les semaines de révisions et de m'avoir soutenue afin de rendre ces périodes moins stressantes. Depuis la PACES jusqu'à mon stage de fin d'études, vous avez été à mes côtés, partageant ce parcours avec moi. Merci pour les nombreuses heures de relecture ainsi que pour votre oreille attentive dans les moments de doutes et d'incertitudes.

A **Maxime**, merci d'avoir cru en moi et de m'avoir encouragée dans ce projet. Tu as su me redonner le sourire quand ça n'allait pas, et pour ça je t'en serai éternellement reconnaissante.

A **Isabelle et Michel**, merci pour votre soutien tout au long de l'écriture de cette thèse. Merci d'avoir pris le temps de m'écouter et de me rassurer durant cette longue aventure.

A **Christophe**, merci pour tout ce que tu as fait pour moi aux côtés de maman.

A mon **frère**, mes **grands-parents**, **mémé Yvonne**, **marraine**, **tonton Christophe**, merci d'avoir su détourner mon attention en partageant des moments familiaux inestimables.

A mes amies,

Océane, Céлина, Clara et Alice, merci pour votre amitié, votre soutien moral et votre bonne humeur.

Table des matières

Liste des enseignants	2
Remerciements	4
Liste des abréviations	8
Liste des tableaux	9
Liste des figures	10
Introduction	11
Partie I : Les données de la littérature	12
A- La schizophrénie :.....	12
1- Définition :.....	12
2- Epidémiologie :.....	13
3- Signes cliniques :	14
4- Mode de début, diagnostic et évolution :	17
5- Formes cliniques de schizophrénie :	19
6- Physiopathologie :.....	20
7- Prise en charge :	21
B- Les médicaments neuroleptiques :.....	23
1- Historique :.....	23
2- Mode d'action :	24
3- Formes disponibles :	26
4- Les neuroleptiques à action prolongée :.....	27
5- La clozapine :.....	29
6- Efficacité des neuroleptiques :	33
C- Le cannabis :	34
1- Définition :.....	34
2- Composition du cannabis :.....	34
3- Législation :.....	37
4- Formes et modes de consommation du cannabis :	37
5- Toxicocinétique du cannabis :.....	39
6- Interactions médicamenteuses :.....	41
7- Détection du cannabis dans l'organisme :	43
8- Consommation de cannabis dans la population :.....	45
D- Le système endocannabinoïde :	49
1- Définition :.....	49
2- Récepteurs aux cannabinoïdes :.....	49
3- Localisation des récepteurs cannabinoïdes et effets associés :	50
4- Ligands et affinités pour les récepteurs :.....	53
5- Synthèse des ligands endogènes :.....	55
6- Effets sur la neurotransmission :.....	55

Partie II : L'étude descriptive	59
A- Contexte :	59
B- Justification de l'intérêt public :	59
C- Objectif :	59
D- Méthodes :	60
1- Etapes avant la mise en œuvre du projet de recherche :	60
2- Source de donnée :	60
3- Description de la cohorte :	61
4- Recueil des données :	61
5- Analyse des données et statistiques :	64
E- Résultats :	65
F- Discussion :	77
G- Ouverture :	80
1- Ouverture clinique :	80
2- Ouverture recherche :	83
Conclusion	84
Bibliographie	85

Liste des abréviations

AAC : Autorisation d'accès compassionnel
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
ATP : Adénosine triphosphate
CBE : Cannabielsoïne
CBG : Cannabigérol
CBL : Cannabicyclol
CBC : Cannabichromène
CBD : Cannabidiol
CBN : Cannabinol
CBND : Cannabinodiol
CBT : Cannabitrinol
CFR : Taux de létalité
CYP : Cytochromes
DMS : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
EMCDDA : European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
FAAH : Fatty Acid Amid Hydroxylase
HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques
LB : Lymphocyte B
LT : Lymphocyte T
MAGL : Monoacylglycérol lipase
MAPK : Protéine kinase activée par les agents mitogènes
NAP : Neuroleptique à action prolongée
NFS : Numération de la formule sanguine
NK-cells : Cellules natural killer
OFAST : Office anti-stupéfiant
PNN : Polynucléaire neutrophile
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
RMS : Ratio de mortalité standardisé
SEC : Système endocannabinoïde
SNC : Système nerveux central
TCC : Thérapies cognitives et comportementales
2-AG : 2-arachidonylglycérol
11-OH-THC : 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol
 Δ 8-THC, Δ 9-THC : Δ 8-tétrahydrocannabinol, Δ 9-tétrahydrocannabinol

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différentes évolutions d'un patient atteint de schizophrénie après un an de trouble, d'après le DMS-5

Tableau 2 : Les différents NAP typiques

Tableau 3 : Les différents NAP atypiques

Tableau 4 : Mode d'instauration et posologies de la clozapine

Tableau 5 : Présentation des dix sous-classes de cannabinoïdes avec leurs principales caractéristiques et leurs structures

Tableau 6 : Effet du cannabis sur les différents cytochromes in vitro

Tableau 7 : Caractéristiques de différents milieux biologiques pouvant être utilisés pour la détection ou le dosage des cannabinoïdes

Tableau 8 : Comparaison entre l'étude Suédoise publiée dans Schizophrenia Bulletin et l'étude CANDEPS menée dans le cadre de cette thèse

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique du mécanisme d'action des neuroleptiques typique (1ère génération) et atypique (2ème génération)

Figure 2 : Evolution des prix et des teneurs en THC dans les saisies de cannabis

Figure 3 : Principaux métabolites formés à partir du THC

Figure 4 : Evolution en % des niveaux d'usage du cannabis entre les années 2000 et 2022

Figure 5 : Valeur en % des niveaux d'usage de cannabis en 2022 à 17 ans et par sexe

Figure 6 : Valeur en % des niveaux d'usage du cannabis en fonction du sexe et de l'âge

Figure 7 : Répartition des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 dans l'organisme selon la distribution de leur ARNm

Figure 8 : Niveau d'expression des ARN messagers des récepteurs CB1 et CB2 dans différents sous populations de leucocytes

Figure 9 : Les différents types d'agonistes et d'antagonistes

Figure 10 : Modulation de la synapse glutamatergique par les endocannabinoïdes

Figure 11 : Modulation de l'activité des neurones dopaminergiques dans la voie méso limbique par les neurones gabaergiques et glutamatergiques

Figure 12 : Proposition de recommandations lors de la prescription de clozapine chez des patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis

Figure 13 : Proposition de recommandations lors de la prescription de certains neuroleptiques à action prolongée chez des patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis

Introduction

La schizophrénie est une maladie psychiatrique chronique et complexe qui touche environ 600 000 personnes en France (1). Elle se caractérise par trois grands types de syndromes (positifs, négatifs et de désorganisation) qui peuvent survenir lors d'un épisode aigu ou être présents de manière chronique. La prise en charge des patients atteints de schizophrénie nécessite une approche multidisciplinaire. Elle se base à la fois sur des thérapeutiques médicamenteuses, en particulier les médicaments neuroleptiques, et non médicamenteuses (2). De plus, la prise en charge des comorbidités addictologiques, telles que les troubles liés à l'usage de cannabis, est essentielle. En effet, la poursuite d'une consommation de cannabis après un premier épisode de psychose est associée à une augmentation de la fréquence et de la durée des rechutes ainsi qu'à une non observance médicamenteuse (3). Pourtant, environ 50% des patients souffrant de schizophrénie consomment du cannabis (2).

La question de recherche qui sous-tend cette thèse est la suivante : la consommation de cannabis par les patients atteints de schizophrénie pourrait-elle engendrer des interactions d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique avec les médicaments neuroleptiques, pouvant être à l'origine d'une décompensation psychotique ? Cette interrogation est fondamentale en raison de l'importance accordée aux effets indésirables et à l'efficacité du traitement pharmacologique de ces patients souffrant d'une maladie invalidante.

Pour répondre à la problématique de recherche, cette thèse se structure en deux parties. La première partie rassemble une revue de la littérature portant sur la schizophrénie, les médicaments neuroleptiques, le cannabis et le système endocannabinoïde. La seconde partie présente l'étude descriptive menée au sein du Centre hospitalier Gérard Marchant sur une période de huit mois.

L'objectif de cette thèse est d'identifier les potentielles interactions entre la consommation de cannabis et les médicaments neuroleptiques en se concentrant sur les aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, ceci dans le but d'alimenter les réflexions sur la prescription de neuroleptiques chez les patients consommant du cannabis, en vue d'améliorer leur prise en charge.

A- La schizophrénie :

1- Définition :

Le terme schizophrénie provient du grec « skizein » qui signifie séparer en fendant et de « phrên » qui fait référence à l'esprit (4). La construction de ce mot reflète une scission du fonctionnement psychique. C'est le psychiatre suisse Eugen Bleuler qui a introduit ce terme en 1908 lors d'une conférence donnée à la réunion de l'association allemande de psychiatrie à Berlin. Le mot schizophrénie vient alors remplacer l'expression « dementia praecox » ou démence précoce précédemment établie par le psychiatre allemand Emil Kraepelin (5). En effet, dans les années 1890, il a développé un système de classification des troubles mentaux graves, selon leur pronostic : la folie maniaco-dépressive et la démence précoce (6). La folie maniaco-dépressive regroupait tous les troubles de l'humeur, quelle que soit leur polarité (manie ou dépression). Elle était décrite comme une maladie fluctuante avec une amélioration possible et n'évoluant pas systématiquement vers la démence. Au contraire, la démence précoce apparaissait dans l'adolescence et évoluait vers la démence et l'institutionnalisation (7). Néanmoins, cette notion a été remise en question lorsque des patients atteints de « démence précoce » se sont complètement rétablis (6). Le terme de schizophrénie a par la suite vu le jour.

La schizophrénie est une maladie psychiatrique sévère, chronique et complexe. Elle est classée par l'OMS dans le groupe des dix maladies les plus invalidantes (2). En effet, elle peut avoir des répercussions à la fois sur le plan personnel, social, familial et professionnel, entraînant un réel handicap (8).

2- Epidémiologie :

a) Chiffres :

La schizophrénie touche environ 24 millions de personnes dans le monde (8) dont environ 600 000 en France (1). Le risque de développer cette maladie est supérieur chez les jeunes hommes (9), les migrants (10), les consommateurs de cannabis (2) et pour les personnes nées ou ayant reçu une éducation urbaine (11). Les causes permettant d'expliquer la différence d'incidence entre les zones urbaines et rurales ne sont pas connues. Cependant, certaines études émettent des explications comme l'exposition à des polluants plus fréquemment retrouvés en ville (12), l'exposition à des toxiques ou à une alimentation différente entre la ville et la campagne (11).

b) Age de survenu :

La schizophrénie débute généralement chez le jeune adulte entre 18 et 25 ans. Son apparition survient en moyenne plus tard chez les femmes que chez les hommes. De plus, on observe une légère prédominance masculine avec un ratio de 1,4 hommes pour 1 femme atteinte (2). Il existe néanmoins des formes rares de la maladie : les formes précoces qui débutent avant 18 ans et les formes très précoces qui vont toucher un sujet de moins de 13 ans. Au contraire, il existe des formes tardives qui débutent après 35 ans et qui touchent majoritairement les femmes (7 femmes touchées pour 1 homme) (2).

c) Morbi-mortalité :

La maladie est associée à une surmortalité qui peut être mise en évidence de deux manières.

D'une part, en calculant la **différence entre le nombre d'années de vie** d'un patient atteint de schizophrénie et d'une personne dans la population générale. Les études suggèrent que l'espérance de vie est environ 10 à 25 ans plus courte chez un patient atteint de schizophrénie que dans la population générale (6).

D'autre part, en calculant le **Ratio de Mortalité Standardisé** (RMS), appelé en anglais Standardized Mortality Ratio (SMR). Ce ratio permet de comparer la mortalité des patients souffrants de schizophrénie à celle de la population générale. Le calcul est le suivant :
$$\text{RMS} = \frac{\text{taux de mortalité pour une population donnée (ex: patients schizophrènes)}}{\text{taux de mortalité par âge et sexe pour une population standard}} \quad (9).$$

Une revue systématique de la mortalité dans la schizophrénie, publiée en 2007, a extrait des données provenant de 37 études menées dans 25 pays différents (9). Les résultats sont les suivants :

- Les hommes et les femmes atteints de schizophrénie ont 2,5 fois plus de risques de mourir que la population générale, (RMS médian de 2,58) pour toutes les causes de décès confondus.
- Les patients atteints de schizophrénie ont 12 à 13 fois plus de risques de se suicider que la population générale (RMS médian pour le suicide de 12,8).
- Il existe une augmentation linéaire du risque de mortalité des patients entre les années 1970, 1980 et 1990. Les RMS médian pour ces 3 années étaient respectivement de 1,84, 2,98 et de 3,20. Néanmoins, le taux de létalité, $CFR = \frac{\text{nombre de décès chez les patients schizophrènes au cours d'une période donnée}}{\text{nombre de personnes schizophrènes au début de cette période}}$, ne différait pas de manière statistiquement significative au cours de ces 3 années. De plus, les taux de mortalité standardisés par âge sont en diminution dans la plupart des pays. Ces résultats suggèrent que les taux de mortalité dans la population générale diminuent plus rapidement que ceux des patients atteints de schizophrénie.

3- Signes cliniques :

La schizophrénie se caractérise par trois grands types de syndromes qui peuvent survenir lors d'un épisode aigu appelé décompensation psychotique (13) ou être présents de manière chronique. (1)

a) Le syndrome positif :

Le syndrome positif ou productif se manifeste par des **idées délirantes** et / ou des **hallucinations**. (2)

↳ **Les idées délirantes :**

Une idée délirante est une altération du contenu de la pensée, entraînant une altération du contact avec la réalité. Elle se caractérise par :

- Le thème qui est le sujet principal des idées. Il est généralement multiple et hétérogène dans la schizophrénie. Il existe par exemple le thème de persécution, de mégalomanie ou de filiation.

- Le mécanisme qui est la manière dont l'idée s'établit.
- Le degré de systématisation qui correspond à l'organisation et à la cohérence des idées. Dans la schizophrénie, les idées délirantes sont peu systématisées, c'est-à-dire peu organisées et cohérentes.
- L'adhésion c'est la croyance du patient vis-à-vis de ses idées. Elle peut être partielle s'il arrive à émettre un regard critique dessus, ou totale lorsqu'il devient inaccessible à tout raisonnement concernant ses idées délirantes.
- Le retentissement émotionnel et comportemental, c'est-à-dire le niveau d'anxiété que ces idées procurent et le risque de passage à l'acte auto ou hétéro-agressif.

☞ **Les hallucinations :**

Une hallucination est définie comme une perception sans objet à percevoir. Elles sont fréquemment retrouvées en phase aiguë. Il existe deux types d'hallucinations :

- Les hallucinations psychosensorielles pouvant toucher tous les sens, mais étant majoritairement auditives, visuelles ou tactiles.
- Les hallucinations intrapsychiques, c'est-à-dire dans la pensée du patient où ce dernier peut entendre des voix intérieures. Dans ce cas, il n'y aura pas de manifestation sensorielle de l'hallucination.

b) Le syndrome négatif :

Le syndrome négatif ou déficitaire réunit les signes cliniques traduisant une diminution des capacités mentales et émotionnelles du patient. On peut retrouver :

- Un appauvrissement **affectif** s'exprimant par une incapacité pour le patient à éprouver du plaisir appelée l'anhédonie, ou à ressentir des émotions appelée émoussement affectif.
- Un appauvrissement **cognitif** se manifestant par une pauvreté du discours appelée alogie. Le patient a des difficultés à entretenir une conversation, ses réponses sont brèves et évasives.
- Un appauvrissement **comportemental** s'exprimant par une incapacité pour le patient à entreprendre et planifier une action appelée apragmatisme, ou à mettre en œuvre une action et la maintenir appelée aboulie.

Ces symptômes peuvent avoir pour conséquence un retrait social du patient. (2)

c) Le syndrome de désorganisation :

Le syndrome de désorganisation, quant à lui, équivaut à une perte d'unité entre la cognition, les émotions et le comportement du patient. (2)

En ce qui concerne la **cognition**, on distingue :

- Une altération du cours de la pensée qui se manifeste par un discours divergent voire incompréhensible, qui peut être brusquement interrompu (barrage) ou ralenti avec une voix de moins en moins audible (fading),
- Une atteinte du système logique,
- Une altération du langage représentée par une modification du débit verbal (de très lent à très rapide), une invention de nouveaux mots (néologisme) ou de nouveaux sens à des mots (paralogisme).

Pour ce qui est des **émotions**, on retrouve principalement une ambivalence affective. Celle-ci se manifeste par une contradiction entre les sentiments et les émotions ressentis par le patient. Il présente également des réactions inadaptées aux situations, par exemple des sourires et des rires incongrus.

La **désorganisation comportementale** s'exprime par une perte d'unité entre le corps, les pensées et le comportement. Elle se manifeste par une mauvaise coordination des mouvements appelée maniérisme gestuel, des parakinésies pouvant se traduire par des décharges motrices imprévisibles ou des mimiques altérant l'expression du visage. De plus, les patients peuvent présenter un syndrome catatonique. Ce dernier n'est pas spécifique à la schizophrénie car il peut être retrouvé dans de nombreuses autres pathologies psychiatriques, telles que les troubles de l'humeur, et non psychiatriques. C'est un syndrome psychomoteur nécessitant d'être diagnostiqué en clinique à l'aide de l'échelle de Bush et Francis car un traitement adapté pourra être prodigué au patient.

d) Les autres syndromes associés :

Environ 70% des patients atteints de schizophrénie présentent des **altérations cognitives** qui peuvent parfois être sévères. Généralement, ce sont l'attention, la vitesse de traitement de l'information, la mémoire épisodique verbale et les fonctions exécutives qui sont touchées. (2)

Au cours d'un premier épisode psychotique, environ 80% des patients présentent des **symptômes thymiques** (maniaque ou dépressif). Néanmoins, si ces symptômes persistent durant une période significative de la durée totale de la maladie, le diagnostic différentiel de trouble schizo-affectif peut être établi. (2)

4- Mode de début, diagnostic et évolution :

a) Mode de début :

L'entrée dans la maladie peut différer selon les patients, elle est de 2 types (2). Dans la moitié des cas, le **début est aigu**. Cela signifie que peu de signes vont précéder le premier épisode aigu. Quelques jours voire quelques semaines avant, le patient peut présenter des signes peu spécifiques à la schizophrénie tels que de la fatigue, des difficultés de concentration ou même des idées suicidaires. De plus, un évènement stressant comme un examen, une consommation de cannabis ou une rupture sentimentale peut survenir avant ce début. Au cours de ce premier épisode, la clinique sera majoritairement marquée par un syndrome positif et de désorganisation. Néanmoins, même dans les formes à début aigu, des symptômes prodromiques sont généralement retrouvés dans les 2 à 4 ans précédant le début de la maladie.

Dans l'autre moitié des cas le **début est insidieux**. Cela signifie qu'avant l'entrée dans la maladie, des signes parfois très discrets vont évoluer sur des mois voir sur des années. Les conséquences engendrées sont un diagnostic de schizophrénie plus tardif et donc un retard dans l'accès aux soins. Dans ce cas, la clinique sera marquée par un retrait social progressif avec un désintéressement pour les activités scolaires ou professionnelles, sociales ou encore sportives. De plus, le sujet peut avoir tendance à s'isoler ou au contraire devenir agressif envers ses proches, en bref sa personnalité est modifiée.

b) Diagnostic :

Pour établir un diagnostic de schizophrénie, les 4 critères cliniques suivants doivent être remplis. (2)

Premièrement, les patients doivent présenter au cours d'un mois et pendant une proportion significative de temps, au moins deux des trois grands syndromes (positif, négatif et de désorganisation) (2). En cas de mise en place d'un traitement efficace, la durée nécessaire d'un mois peut être diminuée (14).

Deuxièmement, des signes continus du trouble présenté par le patient doivent persister depuis au moins six mois (14). S'ils durent moins d'un mois on parle de trouble psychotique bref et s'ils évoluent entre un et six mois on parle de trouble schizophréniforme (2).

Troisièmement, depuis le début des troubles, des répercussions fonctionnelles dans un domaine majeur tel que les relations sociales, professionnelles ou l'hygiène personnelle doivent être observées (14).

Quatrièmement, les diagnostics différentiels psychiatriques tels que le trouble schizo-affectif ou les troubles de l'humeur, non psychiatriques tels que des maladies endocriniennes ou métaboliques et liés aux drogues tels qu'une intoxication au cannabis doivent être éliminés (2).

c) Evolution :

Un fois le diagnostic de schizophrénie établi, les sujets n'auront pas tous le même devenir. C'est seulement après un an de trouble que l'évolution du patient peut être spécifiée. (14)

Tableau 1- Les différentes évolutions d'un patient atteint de schizophrénie après un an de trouble, d'après le DMS-5 (14)

Episode	Evolution	Détail
Premier épisode	Actuellement en épisode aigu	Période au cours de laquelle le patient présente au moins 2 des symptômes suivants dont au moins 1 des 3 premiers : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement désorganisé ou catatonique, symptômes négatifs

	Actuellement en rémission partielle	Période au cours de laquelle une amélioration est constatée faisant que les critères cliniques diagnostiques ne sont que partiellement remplis
	Actuellement en rémission complète	Le patient ne présente plus aucun symptôme spécifique de la schizophrénie
Episode multiples	Actuellement en épisode aigu	Le terme d'épisodes multiples ne peut être établi qu'après 2 épisodes minimums selon le schéma suivant : épisode, rémission complète puis rechute
	Actuellement en rémission partielle	
	Actuellement en rémission complète	
Continu	La majorité du temps, le patient présente des symptômes psychotiques. Il peut, durant de brèves périodes, présenter des signes cliniques atténués.	

5- Formes cliniques de schizophrénie :

Il existe différentes formes cliniques de schizophrénie définies pour chaque patient en fonction de leur symptomatologie prédominante. Ces formes ne sont pas fixes au cours de la vie d'un patient atteint de schizophrénie car leurs symptômes ou syndromes prépondérants peuvent évoluer. On distingue (15) :

- La schizophrénie **paranoïde**, caractérisée par un syndrome positif dominant
- La schizophrénie **hébéphrénique** ou **désorganisée**, marquée dans les premiers temps par un syndrome de désorganisation prédominant qui sera rapidement remplacé par un syndrome négatif
- La schizophrénie **catatonique**, marquée par une désorganisation psychomotrice
- La schizophrénie **héboïdophrénique**, caractérisée par de l'impulsivité et un comportement antisocial
- La schizophrénie **pseudo-névrotique**
- La schizophrénie **indifférenciée**, si aucune symptomatologie ne prédomine

Néanmoins, même si ces formes cliniques restent utilisées dans les services de psychiatrie comme observé à l'hôpital Marchant durant mon premier stage d'externat, elles ne figurent plus dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux DMS-5. Seule la catatonie est une caractéristique qui peut être spécifiée. (14)

6- Physiopathologie :

Le système dopaminergique, avec la dopamine comme neurotransmetteur, joue un rôle dans la physiopathologie de la schizophrénie.

a) Les voies du système dopaminergique :

Au niveau du système nerveux central, on retrouve quatre voies spécifiques de ce système (15) :

- La **voie nigro-striée** qui permet la régulation des mouvements. Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont situés dans la substance noire et se projettent dans le striatum dorsal,
- La **voie tubéro-infundibulaire** qui module la production de prolactine. Dans cette voie, les neurones dopaminergiques se projettent de l'hypothalamus vers l'hypophyse également nommée glande pituitaire,
- Les **voies méso-limbiques** et **méso-corticales** qui sont respectivement impliquées dans le plaisir et la cognition. Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont situés dans l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV) du mésencéphale et se projettent à deux endroits distincts, constituant les deux voies suivantes :
 - ↪ La voie méso-limbique, lorsque les neurones dopaminergiques se projettent vers le système limbique composé de l'amygdale, de l'hippocampe et du noyau accubens aussi appelé striatum ventral
 - ↪ La voie méso-corticale, lorsqu'ils se projettent vers le cortex, en particulier le cortex préfrontal

b) L'implication des voies dopaminergiques dans la schizophrénie :

Il a été constaté que les patients atteints de schizophrénie peuvent présenter de manière simultanée des symptômes positifs et négatifs. Cela pourrait s'expliquer par un dysfonctionnement de l'activité dopaminergique. Les hypothèses dopaminergiques suivantes ont vu le jour au fil des années.

D'une part, on retrouverait une **hyperactivité méso-limbique** liée à un excès de dopamine dans cette voie qui serait responsable des **symptômes positifs** de la schizophrénie.

D'autre part, on retrouverait une **hypoactivité méso-corticale** liée à un déficit de dopamine dans cette voie qui serait quant à elle responsable des **symptômes négatifs** de la schizophrénie (15).

Ces hypothèses ne sont pas les seules existantes (16), mais les seules que nous avons citées dans ce paragraphe car elles nous permettent de comprendre le mécanisme d'action des neuroleptiques que nous verrons par la suite.

7- Prise en charge :

La prise en charge d'un patient atteint de schizophrénie repose à la fois sur un traitement médicamenteux et sur des thérapeutiques non médicamenteuses (15).

a) Le traitement médicamenteux :

Si l'on ne devait citer qu'une seule classe de médicaments pour prendre en charge les patients atteints de schizophrénie, il s'agirait des médicaments neuroleptiques. Ces médicaments constituent l'élément clef de la prise en charge, aussi bien en phase aiguë qu'en période de rémission. Néanmoins, il y a des particularités pour chaque phase, détaillées en suivant.

La **phase aiguë** est caractérisée par une recrudescence des symptômes psychotiques, comme détaillé dans le tableau 1. Dans ce cas, l'objectif du traitement médicamenteux est double. D'une part, il vise à diminuer rapidement les symptômes éprouvés par le patient qui peuvent mettre en danger son entourage ou lui-même. D'autre part, il vise à calmer l'agitation et l'anxiété associée.

Pour cela, un traitement d'attaque par un médicament neuroleptique sera initié dans le cas d'un premier épisode aigu. En cas de rechute, la posologie pourra être augmentée et en cas d'inefficacité, un remplacement du neuroleptique sera possible. En première intention, il est recommandé de privilégier certains antipsychotiques atypiques tels que l'amisulpride, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone ou l'aripiprazole en monothérapie et administrés per os. Néanmoins, le choix du neuroleptique sera effectué en fonction de la symptomatologie prédominante, de l'efficacité, de la tolérance, des contre-indications et de l'observance du patient.

Pour calmer l'agitation et l'anxiété, deux types de médicaments peuvent être introduits. Les benzodiazépines peuvent être proposées pour leurs propriétés anxiolytiques et sédatives. Leur durée de prescription doit être restreinte afin de limiter le risque de développer une dépendance physique et psychique à la molécule.

Les neuroleptiques « sédatifs » tels que la loxapine ou les phénothiazines à chaîne aliphatique tel que la chlorpromazine, la lévomépromazine ou la cyamémazine peuvent également être utilisés dans ces indications. (2)

En **phase de rémission**, les objectifs de la prise en charge médicamenteuse sont de minimiser le risque de rechute ainsi que de limiter le retentissement de la pathologie sur la vie quotidienne du patient. C'est le rôle du traitement de fond, constitué par un médicament neuroleptique introduit ou adapté en phase aiguë. Lorsque le patient est stabilisé, il est recommandé de diminuer la dose afin d'obtenir la posologie minimale efficace. De plus, pour améliorer l'observance et éviter un arrêt brutal de traitement, il est possible pour certaines molécules de switcher vers un neuroleptique à action prolongée (NAP). Ces derniers sont à administrer en intramusculaire tous les 14, 21, 28 ou 84 jours en fonction de la molécule. (2)

b) Les thérapeutiques non médicamenteuses :

Le pronostic et l'évolution du patient vont en partie dépendre de son adhésion aux soins. Cela passe tout d'abord par la compréhension de sa pathologie, de ses symptômes et de ses médicaments, obtenue à l'aide de séances **d'éducation thérapeutique** (1). De plus, malgré un traitement antipsychotique bien conduit, des symptômes résiduels peuvent subsister. Les **thérapies cognitives et comportementales (TCC)** peuvent participer à l'amélioration des symptômes positifs et négatifs du patient. Les idées délirantes et les hallucinations, pourraient dans une certaine mesure, être liées à une erreur d'interprétation et de raisonnement par le patient. Ces séances tentent de modifier ces biais cognitifs et de prendre en charge les conséquences émotionnelles (stress et angoisses) qui en résultent (15). Sur le plan social, elles visent à améliorer l'hygiène du patient, rétablir sa motivation à entreprendre et à se diriger vers les autres (1). Afin d'améliorer les symptômes de désorganisation, des séances de **réhabilitation psycho-sociale** ou de **remédiation cognitive** peuvent être proposées. Elles visent à identifier les fonctions cognitives altérées par la pathologie et à proposer des solutions telles que des jeux de rôles ou des exercices afin de contourner ces troubles (1). Enfin, une **prise en charge des addictions** ou des troubles de l'usage de substances telles que le tabac, le cannabis ou l'alcool (15) est nécessaire afin de limiter les risques de mauvaise observance thérapeutique et donc de rechute (1).

B- Les médicaments neuroleptiques :

1- Historique :

En décembre 1950, la chlorpromazine, un dérivé chloré de la prométhazine, a été synthétisée par Mr Charpentier, un chimiste du laboratoire Rhône Poulenc (17). Dans un premier temps, cette molécule, de la famille des phénothiazines, a été utilisée par le chirurgien Dr Henri Laborit. Administré isolément, la chlorpromazine induisait un état de désintéressement pouvant suggérer un potentiel intérêt en psychiatrie. (17)

En 1952, la chlorpromazine est mise sur le marché par les laboratoires Spécia, filiale du groupe Rhône-Poulenc, sous le nom de Largactil. La même année, elle est utilisée pour la 1^{ère} fois en psychiatrie, à l'hôpital Saint Anne par les psychiatres Pierre Deniker et Jean Delay. Lors des expérimentations sur l'Homme, la chlorpromazine s'est avérée être particulièrement efficace pour traiter les symptômes psychotiques positifs comme les hallucinations, les pensées délirantes et l'agitation psychomotrice (18).

En 1955, les docteurs Delay et Deniker proposèrent le terme de neuroleptique signifiant « qui prend les nerfs » (17). La même année, la chlorpromazine a été approuvée aux États-Unis puis a été utilisée dans le monde entier (18).

Suite à cette découverte, de nombreux autres antipsychotiques ont été développés, y compris des formes à libération prolongée. Les deux premiers neuroleptiques à action prolongée (NAP), l'énanthate de fluphénazine et le décanoate de fluphénazine ont respectivement été développés en 1966 et 1968. Dans les années 1960 et 1970 d'autres NAP de première génération ont émergé. Néanmoins, leur intérêt a diminué suite à l'introduction des neuroleptiques de deuxième génération (19). Ces derniers ont commencé à voir le jour en 1958 lorsque la clozapine a été découverte par une société pharmaceutique suisse. Elle a été qualifiée d'atypique du fait de son efficacité sans symptômes extra-pyramidaux. De plus, elle s'est avérée efficace sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie. Dans les années 1990, d'autres antipsychotiques atypiques ont été développés tel que la rispéridone et l'olanzapine (20). Néanmoins, il a fallu attendre 2003 (19) pour que le premier NAP atypique soit commercialisé, il s'agit de la spécialité RISPÉRIDALCONSTA L.P. (21).

2- Mode d'action :

Les neuroleptiques, également appelés antipsychotiques, peuvent être classés en deux catégories : les neuroleptiques typiques et les atypiques (20).

Les neuroleptiques **typiques**, avec comme chef de file la chlorpromazine, sont majoritairement antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2-like (c'est à dire les récepteurs D2, D3 et D4) au niveau du système nerveux central (22). Ils agissent sur l'ensemble des voies dopaminergiques présentées dans la partie 1- A- 6- a), à l'origine de leurs effets thérapeutiques mais également d'effets indésirables (15).

L'antagonisme des récepteurs dopaminergiques au niveau de :

- La voie méso-limbique permet de limiter l'hyperactivité dopaminergique. En effet, en bloquant les récepteurs D2 post-synaptique, l'excès de dopamine de cette voie ne peut plus se fixer sur ces récepteurs. Cette action permet de limiter les symptômes positifs (15) et l'agressivité des patients atteints de schizophrénie (23).
- La voie méso-corticale peut aggraver l'hypoactivité dopaminergique et donc les symptômes négatifs de la schizophrénie (15). Les neuroleptiques favorisent également la survenue d'un syndrome d'indifférence psychomotrice à l'origine de désintérêt, de passivité et d'asthénie (22).
- La voie nigro-striée peut être à l'origine d'un syndrome extra-pyramidal lorsque le blocage des récepteurs D2 dépasse un certain seuil. Il peut se manifester sous la forme d'un syndrome parkinsonien (akinésie, bradykinésie, tremblement de repos et hypertonie), de dyskinésies aiguës (ensemble de mouvements involontaires anormaux) ou d'une akathisie (besoin impérieux de bouger). (15)
- La voie tubéro-infundibulaire peut provoquer des effets endocriniens. Physiologiquement, l'activation des récepteurs dopaminergiques dans cette voie inhibe la production de prolactine. Les neuroleptiques vont diminuer l'effet inhibiteur qu'exerce la dopamine au niveau hypophysaire. Une hyperprolactinémie peut donner lieu à des troubles érectiles chez l'homme ainsi qu'à une aménorrhée et une galactorrhée chez la femme. (15)

Les neuroleptiques typiques peuvent également antagoniser d'autres types de récepteurs (15) à l'origine :

- D'un effet antihistaminique qui peut participer à l'effet sédatif et à l'augmentation de l'appétit induit par les neuroleptiques. En effet, l'histamine joue un rôle dans l'éveil et la satiété.
- D'un effet atropinique aussi appelé parasympholytique. Il se manifeste au niveau périphérique par une mydriase, une tachycardie, une sécheresse de la bouche, une constipation et une rétention urinaire. Au niveau central, il peut être à l'origine de troubles de la mémoire et de confusion.
- D'un effet adrénolytique périphérique pouvant provoquer un risque d'hypotension orthostatique. En effet, les récepteurs α_1 induisent au niveau des vaisseaux une vasoconstriction. Un effet antagoniste va donc induire une vasodilatation d'où l'hypotension.
- D'un effet antisérotoninergique, moins marqué.

Les neuroleptiques **atypiques** sont également des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2, à l'exception de l'aripiprazole qui est un agoniste partiel D2. Ils se distinguent néanmoins des neuroleptiques typiques par une moindre incidence de syndromes extra-pyramidaux et une meilleure efficacité sur les symptômes négatifs de la schizophrénie (23). Cela peut s'expliquer par une diminution de l'affinité pour les récepteurs D2 et une augmentation de l'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques. La sérotonine exerce un effet inhibiteur sur la libération de dopamine par le biais d'hétéro-récepteurs pré-synaptiques (23). En effet, dans la voie méso-corticale, on peut retrouver des récepteurs 5-HT_{2A} au niveau de neurones gabaergiques. La libération de GABA a pour conséquence de diminuer la libération de dopamine. Les neuroleptiques vont diminuer la libération de GABA en bloquant les récepteurs 5-HT_{2A} à l'origine d'une augmentation de la libération de dopamine.

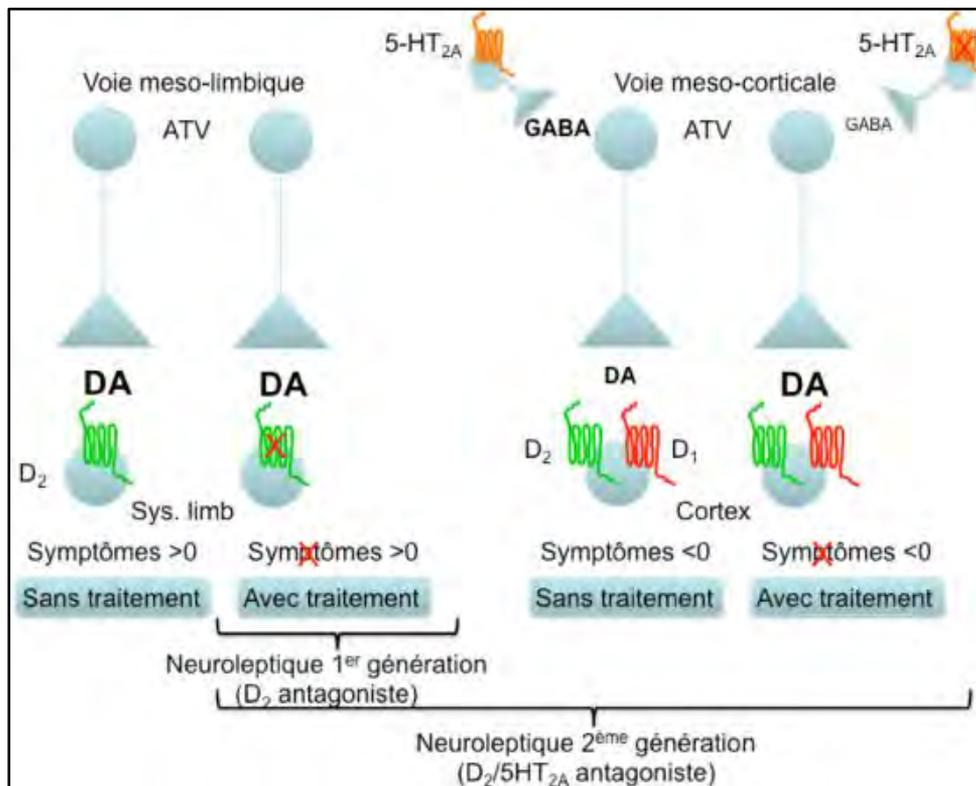


Figure 1- Représentation schématique du mécanisme d'action des neuroleptiques typiques (1ère génération) et atypiques (2ème génération)

Source : Cours du Professeur B. GUIARD, 3ème année de pharmacie

Légende : ATV = Aire Tegmentale Ventrale, DA = Dopamine, Sys. Limbique = Système limbique, Symptômes > 0 = symptômes positifs, Symptômes < 0 = symptômes négatifs

3- Formes disponibles :

Les neuroleptiques peuvent être disponibles sous différentes formes afin de répondre aux besoins des patients atteints de schizophrénie.

D'une part, il existe des comprimés ou des solutions buvables destinés à la voie orale. Ils peuvent être administrés une ou plusieurs fois par jour selon la molécule et la prescription médicale.

D'autre part, il existe des formes injectables. Ces dernières peuvent être à effet immédiat ce qui leur permet d'être administrées en urgence lorsque la voie orale n'est pas accessible. On peut citer l'HALDOL 5mg/ml, solution injectable en ampoule.

Afin d'améliorer l'observance des patients, il existe des formes injectables à action prolongée, appelées neuroleptiques à action prolongée connus sous l'acronyme NAP. C'est le cas par exemple de l'HALDOS DECANOAS 50mg/ml, solution injectable.

Nous développerons par la suite seulement les NAP et la clozapine car ce sont les médicaments de l'étude en partie II.

4- Les neuroleptiques à action prolongée :

Lorsqu'un patient atteint de schizophrénie est équilibré avec un neuroleptique par voie orale, il est possible de faire le relai avec un NAP. En fonction de la molécule, des équivalences de posologie sont définies entre la forme orale et injectable. Les NAP résultent pour la plupart d'une estérification du neuroleptique « classique » par un acide gras à longue chaîne. Suite à leur administration par voie intra-musculaire, l'ester est progressivement hydrolysé afin de libérer la molécule active. Cette formulation permet une action prolongée et donc une meilleure observance. (23)

a) Les NAP typiques :

Le decanoate de fluphénazine, spécialités MODECATE 25mg/1ml et 125 mg/5ml solution injectable I.M en ampoule n'est ou ne sera bientôt plus disponible. (24)

Tableau 2- Les différents NAP typiques

Nom de spécialité, dosage et composition qualitative	Posologie adulte & Fréquence d'administration	Métabolisé par des cytochromes ?	Source
CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 200mg/1ml Décanoate de zuclopenthixol	200 à 400 mg toutes les 2 à 4 semaines	Métabolisé par le CYP 3A4 et 2D6	(25), (26), (27)
FLUANXOL LP 100mg/1ml Décanoate de flupentixol	- 20 à 80 mg toutes les 2 semaines : pour un effet antipsychotique associé à un effet stimulant et désinhibiteur sans effet anxiogène - 80 à 300 mg toutes les 2 à 3 semaines : pour un effet anti-délirant et anti-hallucinatoire associé à un effet sédatif	Non métabolisé par les cytochromes	(28)

HALDOL DECANOAS 50mg/ml Décanoate d'halopéridol	50 à 200 mg toutes les 4 semaines	Métabolisé par le CYP 3A4 et 2D6	(29), (26)
PIPORTIL L4 100mg/4ml Ester palmitique de pipotiazine	25 à 200 mg maximum, en moyenne 75mg toutes les 2 à 4 semaines	Non métabolisé par les cytochromes	(30), (26)

b) Les NAP atypiques :

Tableau 3- Les différents NAP atypiques

Nom de spécialité, dosage et composition qualitative	Posologie adulte & Fréquence d'administration	Métabolisé par des cytochromes ?	Source
ABILIFY MAITENA 300 ou 400 mg Aripiprazole	- 400 mg une fois par mois avec un délai minimal de 26 jours entre 2 administrations. En cas de survenue d'effets indésirables, réduire à 300mg une fois par mois	Métabolisé par le CYP 3A4 et 2D6	(31)
RISPERDAL CONSTA L.P. 25mg/2ml, 37,5mg/2ml ou 50mg/2ml Risperidone	- 25 mg, 37,5 mg ou 50 mg toutes les deux semaines	Métabolisé en métabolite actif, la 9-hydroxy- rispéridone (palipéridone) par le CYP2D6	(32)
XEPLION 25, 50, 75, 100, 150 mg Palmitate de palipéridone	- Initiation : 150 mg au jour 1 puis 100 mg au jour 8 - Entretien : 75 mg tous les mois, la dose peut varier de 25 à 150mg	Des études in vitro suggèrent que le CYP2D6 et le 3A4 jouent un rôle dans son métabolisme.	(33)

<p>TREVICTA 175, 263, 350 et 525 mg Palmitate de palipéridone</p>	<p>- Peut être instauré chez des patients traités par injection mensuelle de palmitate de palipéridone (depuis 4 mois ou plus). TREVICTA sera administré à la place de la prochaine injection mensuelle en utilisant une dose 3,5 fois plus élevée. - 175, 263, 350 ou 525 mg tous les 3 mois</p>	<p>Néanmoins, il n'y a pas de preuve in vivo que ces isoenzymes jouent un rôle significatif</p>	<p>(34)</p>
<p>ZYPADHERA 210, 300 et 405 mg Pamoate monohydraté d'olanzapine</p>	<p>- 210, 300 ou 405 mg toutes les 2 à 4 semaines</p>	<p>Métabolisé majoritairement par le CYP1A2 et minoritairement par le CYP2D6</p>	<p>(35), (26)</p>

5- La clozapine :

a) Indication thérapeutique :

La clozapine, également connue sous le nom de LEPONEX, est un neuroleptique atypique dont la prescription est réservée aux patients suivants (36) :

- Les patients atteints de schizophrénie résistants au traitement. Ce paramètre est défini par l'absence d'amélioration clinique satisfaisante suite à l'utilisation pendant une durée suffisante et à posologie efficace, d'au moins deux antipsychotiques différents, dont un atypique.
- Les patients atteints de schizophrénie qui présentent des effets indésirables neurologiques sévères et impossible à corriger avec les autres neuroleptiques.
- Les patients atteints de la maladie de Parkinson qui présentent des troubles psychotiques, après échec de la stratégie thérapeutique classique.

Ces restrictions de prescription résultent de la possibilité de survenue de deux effets indésirables majeurs (36) :

- Une **agranulocytose** qui désigne une absence de polynucléaires neutrophiles dans le sang. Cette dernière peut se manifester par de la fièvre, une angine ou d'autres signes oropharyngées. (37)
- Une **myocardite** qui désigne une inflammation du muscle cardiaque, le myocarde. Le risque est le plus important au cours des deux premiers mois de traitement et doit être suspecté chez les patients qui présentent : une tachycardie persistante au repos, des palpitations, des arythmies, des douleurs thoraciques, des symptômes d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus du myocarde.

b) Mécanisme d'action :

La clozapine possède une activité antidopaminergique qui se distingue de celle des neuroleptiques typiques. En effet, la clozapine exerce qu'une faible activité inhibitrice pour les récepteurs dopaminergiques D1, D2, D3 et D5 mais inhibe fortement le récepteur dopaminergique D4. Par conséquent, elle provoque moins de réactions extrapyramidales et n'entraîne qu'une faible ou aucune augmentation de la prolactine, réduisant ainsi les effets indésirables tels que la gynécomastie, l'aménorrhée et les troubles érectiles chez l'homme. De plus, la clozapine possède de puissantes activités anticholinergiques, adrénolytiques, antihistaminiques et antisérotoninergiques. (36)

c) Instauration et posologies :

Chez les patients atteints de schizophrénie résistants au traitement, les différentes posologies de la clozapine sont présentées dans le tableau ci-dessous. (36)

Tableau 4- Mode d'instauration et posologies de la clozapine

Instauration du traitement	<p>→ <u>Condition</u> : la clozapine peut être instaurée chez des patients ayant</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une numération leucocytaire $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) - Un nombre absolu de polynucléaire neutrophile $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2 \times 10^9/\text{l}$)
---	---

	<p>→<u>Valeurs</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jour 1 : 12,5 mg 1 ou 2 fois - Jour 2 : 25 mg 1 ou 2 fois - Si bonne tolérance : augmentation par pallier de 25 à 50mg pour atteindre au maximum 300mg par jour en 2 à 3 semaines - Si nécessaire : augmentation par pallier de 50 à 100mg une fois par semaine
Posologie moyenne efficace	- Entre 200 à 450 mg par jour, en prise fractionnée. La dose quotidienne peut être répartie de manière inégale. Toutefois, la dose la plus importante doit être administrée au coucher.
Posologie maximale	<ul style="list-style-type: none"> - 900 mg par jour - Attention : risque d'augmentation des effets indésirables

d) Surveillance pendant le traitement :

Afin de prévenir la survenue d'une agranulocytose, les patients traités par clozapine doivent réaliser des numérations de la formule sanguine (NFS). Dans les 10 jours précédant l'instauration de la clozapine, une première NFS devra être effectuée. Ensuite, les NFS devront être réalisées au rythme d'une fois par semaine pendant les 18 premières semaines (36). Pendant cette période, l'ordonnance ne peut être établie que pour 7 jours. Au-delà, elle peut être établie pour un mois car la NFS doit être vérifiée toutes les quatre semaines (39). Sur l'ordonnance, le médecin doit mentionner la date de la NFS et que les valeurs obtenues sont dans les normes usuelles. Il doit également noter les résultats sur le carnet de suivi et le signer.

e) Biotransformation :

La clozapine est majoritairement métabolisée par les cytochromes 1A2, 2C19 et 3A4 et dans une moindre mesure par les cytochromes 2C9 et 2D6 (26). Environ 70% de son élimination est assurée par le CYP1A2 (38). Plusieurs métabolites sont formés mais seule la N-desméthylclozapine, également appelée norclozapine est active. Néanmoins, elle présente un profil différent de la clozapine en termes d'efficacité et d'effets indésirables. En effet, son activité clinique est plus faible et de plus courte durée que celle de la clozapine (36). De plus, la norclozapine est associée à une majoration du risque de convulsion et de myocardite (38) ainsi qu'à un effet plus néfaste sur la prise de poids, le profil lipidique et glycémique (40).

f) Dosage de la clozapine :

Le dosage plasmatique de la clozapine, appelé clozapinémie, est un outil clinique indiqué pour optimiser le traitement du patient, vérifier son observance ou détecter une interaction médicamenteuse. Ce dosage peut également être réalisé en cas de survenue d'effets indésirables ou d'altération de l'état clinique du patient. (38)

Néanmoins, le dosage de la clozapine est toujours accompagné de celui de son métabolite actif, la N-desméthylclozapine (38). Par la suite, le ratio $\frac{\text{Clozapine}}{\text{N-desméthylclozapine}}$ est calculé. Au centre hospitalier Gérard Marchant, les normes sont les suivantes :

- Clozapinémie : 350 – 600 µg/L
- Ratio $\frac{\text{Clozapine}}{\text{N-desméthylclozapine}}$ chez les fumeurs : 0,4 – 0,7
- Ratio $\frac{\text{Clozapine}}{\text{N-desméthylclozapine}}$ chez les non-fumeurs : 0,45 – 0,7

Un certain nombre de facteurs peuvent faire varier la clozapinémie, notamment (38) :

- L'âge : l'avancé en âge entraîne une diminution des capacités métaboliques et d'élimination, à l'origine d'une augmentation de la clozapinémie.
- Le tabagisme et l'inhalation de cannabis : la combustion incomplète d'une substance organique telle que le tabac ou le cannabis génère des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), de puissants inducteurs des cytochromes 1A2 et 2E1. Néanmoins, leur effet sur les cytochromes n'est pas immédiat. Il faut environ 2 à 3 semaines pour obtenir l'effet inducteur maximal. Cette interaction accélère la biotransformation de la clozapine en N-desméthylclozapine ce qui peut diminuer la clozapinémie de 30 à 75%.
- La caféine : une consommation supérieure à 400mg/jour de caféine soit environ quatre tasses de café serait susceptible d'augmenter la clozapinémie. En effet, la caféine est un faible inhibiteur du cytochrome 1A2.
- Les interactions médicamenteuses : les principes actifs qui inhibent les cytochromes dont la clozapine est substrat risquent d'augmenter la clozapinémie ainsi que le ratio $\frac{\text{Clozapine}}{\text{N-desméthylclozapine}}$. Inversement, les inducteurs enzymatiques seront à l'origine d'une diminution de la clozapinémie et du ratio.

Afin d'avoir un résultat fiable, il est préconisé d'attendre 5 jours après le dernier changement de posologie pour effectuer le dosage. Cela permet d'avoir atteint l'état d'équilibre. De plus, le prélèvement doit être effectué 12 heures après la dernière prise de clozapine (38).

6- Efficacité des neuroleptiques :

En mars 2024, une étude de cohorte suédoise conduite chez 1820 patients âgés de 16 à 64 ans a été publiée dans *Schizophrenia Bulletin* (3). L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité des antipsychotiques pour réduire le risque d'hospitalisation liée à une rechute psychotique. Seules les personnes présentant un premier épisode de psychose associé à un trouble de l'usage du cannabis ont été incluses dans l'étude. La poursuite d'une consommation de cannabis après un premier épisode psychotique peut avoir des répercussions négatives sur le pronostic médical. On peut citer notamment une augmentation de la fréquence et de la durée des rechutes, une psychose ultérieure résistante au traitement ou encore des symptômes psychotiques plus sévères. Près de deux tiers (61%) des patients ont été hospitalisés pour une rechute psychotique. Cette étude a révélé que le risque de rechute était réduit de 33% avec l'usage d'un neuroleptique comparé à l'absence d'usage. De plus, les formes injectables à action prolongée de rispéridone, d'aripiprazole et de palipéridone étaient respectivement associées à une diminution du risque d'hospitalisation de 60%, 58% et 54%. Parmi les NAP de deuxième génération, seule l'olanzapine n'a pas démontré d'effet statistiquement significatif dans la prévention des hospitalisations en raison d'une rechute psychotique. Concernant les neuroleptiques administrés par voie orale, seule la clozapine présentait une efficacité similaire à celle des formes injectables à action prolongée citées précédemment. En effet, l'utilisation de la clozapine a entraîné une réduction de 57% du risque d'hospitalisation. De plus, les résultats d'une récente méta-analyse suggèrent que la clozapine est plus efficace que les autres antipsychotiques pour diminuer la consommation de substances (41) chez des patients atteints de schizophrénie et souffrant de troubles liés à l'usage d'une substance. Par ailleurs, une étude de cohorte suédoise composée de patients atteints de schizophrénie souffrant d'une longue maladie et atteints de troubles liés à l'usage de substance a été publiée en 2022 (42). Cette dernière a mis en évidence l'efficacité de la clozapine pour réduire le risque d'hospitalisation psychiatrique. Néanmoins, les résultats étaient plus modestes que dans l'étude suédoise de 2024 (3). Cela souligne l'importance d'instaurer précocement la clozapine afin d'améliorer le pronostic des patients souffrant d'un premier épisode psychotique associé à un trouble de l'usage du cannabis. Cependant, il est important que souligner que la clozapine est réservée aux patients résistants aux autres traitements neuroleptiques. Cela signifie qu'ils n'ont pas bénéficié d'une amélioration clinique satisfaisante suite à l'utilisation d'au moins deux neuroleptiques dont un atypique (36).

C- Le cannabis :

1- Définition :

Le terme cannabis provient de canapus, le nom latin du chanvre. Les premiers témoignages de son utilisation remontent à plus de cinq mille ans avant notre ère. En premier lieu, il a été exploité pour ses fibres et ses graines. Par la suite, la découverte de ses propriétés pharmacologiques lui a réservé un tout autre avenir (43). En effet, c'est au milieu du XXème siècle que prend essor l'utilisation récréative du cannabis en France. Au début consommé par peu de personnes, il faudra attendre le mouvement hippie des années 60 pour que son usage se généralise (44).

Durant de nombreuses années, plusieurs espèces de chanvre ont été distinguées : *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis*, *Cannabis sinensis*. Il est aujourd'hui reconnu par la plupart des botanistes que ce ne sont finalement que des chimiotypes différents de l'espèce *sativa*. Le *Cannabis sativa* communément appelé marijuana, cannabis ou encore chanvre cultivé, appartient à la famille des Cannabaceae (45). C'est une plante dioïque, c'est-à-dire qu'il existe des pieds mâles et des pieds femelles. Cette distinction est importante car le principal composant psychoactif des produits à base de cannabis, le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC), est majoritairement retrouvé dans les parties florales des plantes femelles. Les pieds mâles contiennent moins de THC (46).

2- Composition du cannabis :

La composition du cannabis est complexe, on retrouve deux grands groupes de molécules en son sein, les terpénoïdes et les cannabinoïdes.

a) Les terpénoïdes :

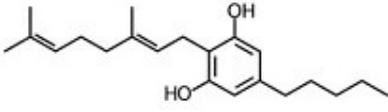
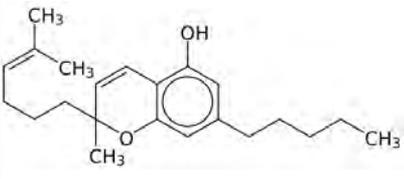
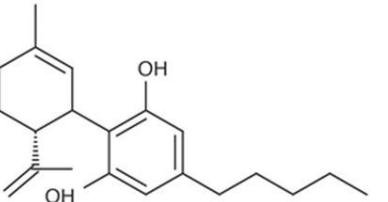
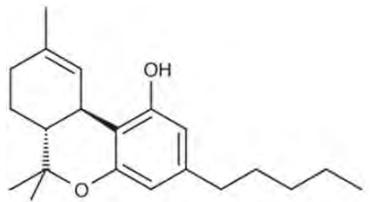
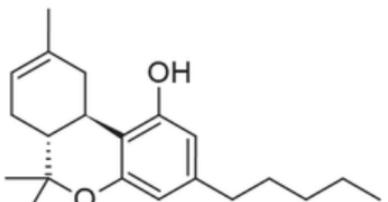
Les terpénoïdes sont responsables de l'odeur caractéristique du cannabis ainsi que de son arôme et de sa saveur. *Cannabis sativa* produit environ 140 terpénoïdes différents (45).

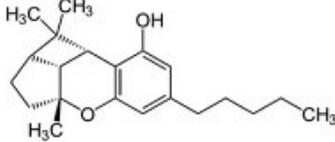
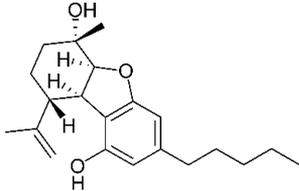
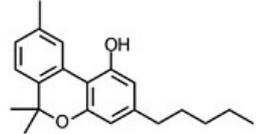
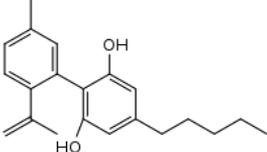
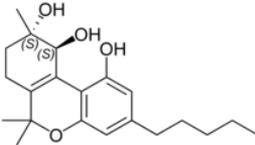
b) Les cannabinoïdes :

Les cannabinoïdes quant à eux vont être responsables des propriétés psychoactives du cannabis et de ses effets pharmacologiques.

Leur nombre varie selon les sources, mais globalement on peut estimer qu'il y a entre une soixantaine (44) et une centaine (45) de cannabinoïdes contenus dans le cannabis. L'ensemble des cannabinoïdes ont été répartis en 10 sous-classes et sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5- Présentation des dix sous-classes de cannabinoïdes avec leurs principales caractéristiques et leurs structures

Groupe	Caractéristiques	Structure
Cannabigérol (CBG)	<ul style="list-style-type: none"> - Premier cannabinoïde identifié - Précurseur entre autres, de l'acide Δ^9 tétrahydrocannabinolique 	
Cannabichromène (CBC)		
Cannabidiol (CBD)	<ul style="list-style-type: none"> - Son acide correspondant est l'acide cannabidiolique - Le CBD et son acide sont les principaux cannabinoïdes du chanvre industriel 	
Δ^9-tétrahydrocannabinol (THC ou Δ^9-THC)	<ul style="list-style-type: none"> - Principal composant psychotrope du cannabis - Son acide correspondant est l'acide Δ^9-tétrahydrocannabinolique (THC-A) 	
Δ^8-tétrahydrocannabinol (Δ^8-THC)	<ul style="list-style-type: none"> - Composé également psychoactif mais l'activité est inférieure à celle du THC - Son acide correspondant est l'acide Δ^8-tétrahydrocannabinolique (Δ^8THC-A) 	

Cannabicyclol (CBL)	- Formés par la chaleur à partir du CBC	
Cannabielsoïne (CBE)	- Formés à partir du CBD	
Cannabinol (CBN) & Cannabinodiol (CBND)	- Composés issus de l'oxydation : *Du THC, pour le CBN *Du CBD, pour le CBND	CBN :  CBND : 
Cannabitriol (CBT)		
Types variés	- Contient 11 cannabinoïdes qui ont une structure atypique	

Néanmoins, tous les cannabinoïdes n'induisent pas des effets psychoactifs, ni même des effets pharmacologiques.

Le principal composant psychotrope du cannabis est connu sous le nom de THC ou Δ 9-THC, le diminutif de Δ 9-tétrahydrocannabinol. Très proche structurellement, le Δ 8-tétrahydrocannabinol se distingue du THC par une activité inférieure à ce dernier, environ 20% de moins. (45)

Comme mentionné dans le tableau, le précurseur inactif du THC est l'acide Δ 9 tétrahydrocannabinolique (THC-A). La combustion de ce dernier permet de former du THC (44). Cela sous-entend qu'en plus du THC naturellement présent dans le cannabis, lorsque les formes de consommation illégale de ce dernier sont « allumées », davantage de THC est formé.

Au contraire, l'oxydation du THC permet de former le cannabinol (CBN), un composé non psychoactif. (45)

Le CBD, diminutif de cannabidiol, est également un composant du cannabis. De nombreux effets thérapeutiques lui sont attribués (47) au point d'en faire une industrie à part entière, et qui plus est légale.

3- Législation :

La loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie, et à la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses (48), pose la réglementation du cannabis. Ce dernier est une drogue classée parmi les stupéfiants, son usage est illégal en France. Les dispositions de cette loi figurent dans le Code pénal et le Code de la santé publique. A partir des années 2000, une hausse d'usage des produits stupéfiants a été observée. Afin de lutter contre cela, les forces de l'ordre (policiers ou gendarmes) ont la possibilité depuis 2019 de délivrer immédiatement une amende forfaitaire délictuelle d'une valeur de 200€ à toute personne majeure interpellée en possession de stupéfiant ou lors d'usage, conformément à l'article L.3421-1 du code de la santé publique. (49)

Néanmoins, depuis le 26 mars 2021 (50) et jusqu'au 25 mars 2024 (51), l'usage de médicaments à base de cannabis est autorisé à titre expérimental dans les 5 indications suivantes : les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies disponibles, certaines formes d'épilepsies sévères et pharmacorésistantes, les soins de support en oncologie, les soins palliatifs et la spasticité douloureuse de la sclérose en plaque. Les médicaments à base de cannabis disponibles sont autorisés sous 2 formes : orale (huile ou comprimé) ou inhalé par vaporisation. La forme fumée n'est pas autorisée. (51)

4- Formes et modes de consommation du cannabis :

Le cannabis est retrouvé principalement sous trois formes : l'herbe, la résine et l'huile (49). Elles se différencient par leur teneur en THC qui varie selon le climat et les conditions de culture. (52)

L'**herbe** plus communément appelé « beuh » se compose d'un mélange de feuilles, de tiges et de sommités fleuries séchées. Sa teneur en THC a évolué au cours des années, passant de 10,4% en 2011 à 13% en 2020 (49). On constate cette même évolution au sein de l'Union européenne (UE). En effet, l'European Monitoring Centre for Drugs and Drug addiction (EMCDDA) a enregistré en 2022 des teneurs courantes en THC de l'herbe variant de 7 à 14% (53). Il en est de même pour les prix, d'après les données de l'Office anti-stupéfiant (OFAST), un gramme d'herbe de cannabis coûtait 10€ en 2020 alors qu'il en valait 7,60€ en 2010.

La **résine** également appelée « shit », peut être obtenue en tamisant les feuilles et les sommités florales séchées. Cela forme une poudre brune qui est généralement mélangée à des substances telles que du henné, de la cire ou encore des graisses animales ou végétales. Ensuite, elle est compressée sous forme de plaquettes pesant 100 à 250g. Ce sont des barrettes de 2 à 10g qui sont finalement vendues illégalement aux consommateurs (52). Sa teneur en THC a également progressé au cours des années, de 12,3% en 2011 à 26,7% en 2020 (49). En ce qui concerne l'UE, l'EMCDDA a enregistré en 2022 des teneurs courantes en THC de la résine allant de 15 à 24%. (53). Une augmentation est également retrouvée en termes de prix. D'après l'OFAST, un gramme de résine de cannabis coûtait 5€ en 2011 alors qu'aujourd'hui le prix est aux alentours de 8€ (valeur datant de 2020).

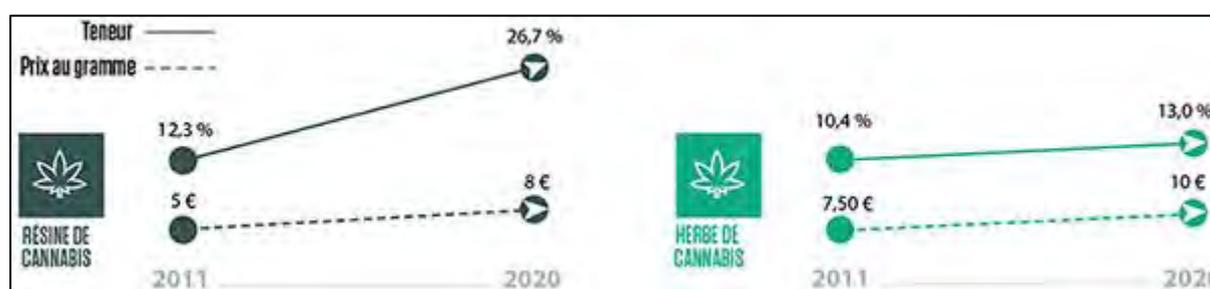


Figure 2- Evolution des prix et des teneurs en THC dans les saisies de cannabis

Source : Service national de police scientifique (SNPS), bilan 2021

L'**huile de cannabis**, moins fréquemment retrouvée que les deux premières formes, est extraite grâce à différents solvants, comme par exemple de l'alcool. Ces méthodes d'extraction permettent de récupérer les différents composés contenus dans le cannabis (54) et d'obtenir un liquide visqueux de couleur foncée. Sa teneur en THC est beaucoup plus élevée, environ 60%. Cette forme n'est pas destinée à être consommée tel quelle, sous peine d'effets hallucinogènes. Cependant, elle peut être imprégnée sur des feuilles pour rouler des cigarettes ou incorporée dans des préparations culinaires. (44)

Des modes de consommation différents sont observés pour ces 3 formes. Généralement, l'herbe et la résine, sont consommées sous forme de joint destiné à être fumé. (49) Ce dernier a une présentation similaire à celle d'une cigarette roulée sauf que le filtre est un bout de carton tourné sur lui-même et que l'intérieur est un mélange de tabac et de cannabis. La fumée de cannabis peut également être inhalée par l'intermédiaire d'une pipe ou d'un bang aussi appelé pipe à eau (55). Par ailleurs, le cannabis peut être consommé par voie orale sous forme de gâteau, appelé space-cake ou dans des infusions par exemple. (49)

5- Toxicocinétique du cannabis :

a) Absorption :

Lorsque le cannabis est consommé sous forme inhalée, 15 à 50% du THC contenu dans la fumée est acheminé des poumons à la circulation sanguine. (44) L'absorption est extrêmement rapide au point de pouvoir détecter le THC dans le sang deux minutes après la première inhalation (55) et d'obtenir les concentrations maximales de THC en 7 à 10 minutes (44).

b) Distribution :

Dans le secteur vasculaire, la concentration de THC dans les hématies avoisine les 10% alors qu'environ 90% est retrouvé au niveau plasmatique. Du fait de son importante lipophilie, le THC est en grande majorité (95 à 99%) lié aux protéines plasmatiques, principalement des lipoprotéines. La fraction libre plasmatique du THC est très faible ce qui limite son volume de distribution initial. Rapidement, le THC diffuse dans les tissus richement vascularisés tels que le cerveau, le foie ou encore le tissu adipeux, principal lieu de son stockage. Ce phénomène est responsable d'une chute rapide des concentrations sanguines de THC (55). Par conséquent, ces dernières ne peuvent pas être utilisées pour quantifier les altérations comportementales liées à la consommation de cannabis. (44)

c) Métabolisation :

Le THC est métabolisé au niveau des microsomes hépatiques par la super-famille des cytochromes P450. Plusieurs composés ont été identifiés mais nous en détaillerons deux seulement dans ce paragraphe.

Tout d'abord, une hydroxylation est réalisée par le cytochrome 2C9 permettant de former le **11-hydroxy-tétrahydrocannabinol** ou 11-OH-THC. Il s'agit d'un métabolite actif dont les concentrations plasmatiques sont toujours inférieures à celle du THC lorsque ce dernier est administré par voie inhalée. De plus, des études chez l'animal ont démontré que le 11-OH-THC était principalement lié à l'albumine dans le sang, à la différence du THC.

Par la suite, le 11-OH-THC subit une oxydation entraînant la formation du THC-COOH, diminutif de **11-nor-9-carboxy- Δ 9-tétrahydrocannabinol**. Ce dernier est quant à lui le métabolite acide et inactif. Son apparition dans le sang est rapide, dans les minutes suivant le début de l'inhalation. Au fur et à mesure du temps, la concentration sanguine en THC diminue alors que celle en THC-COOH augmente.

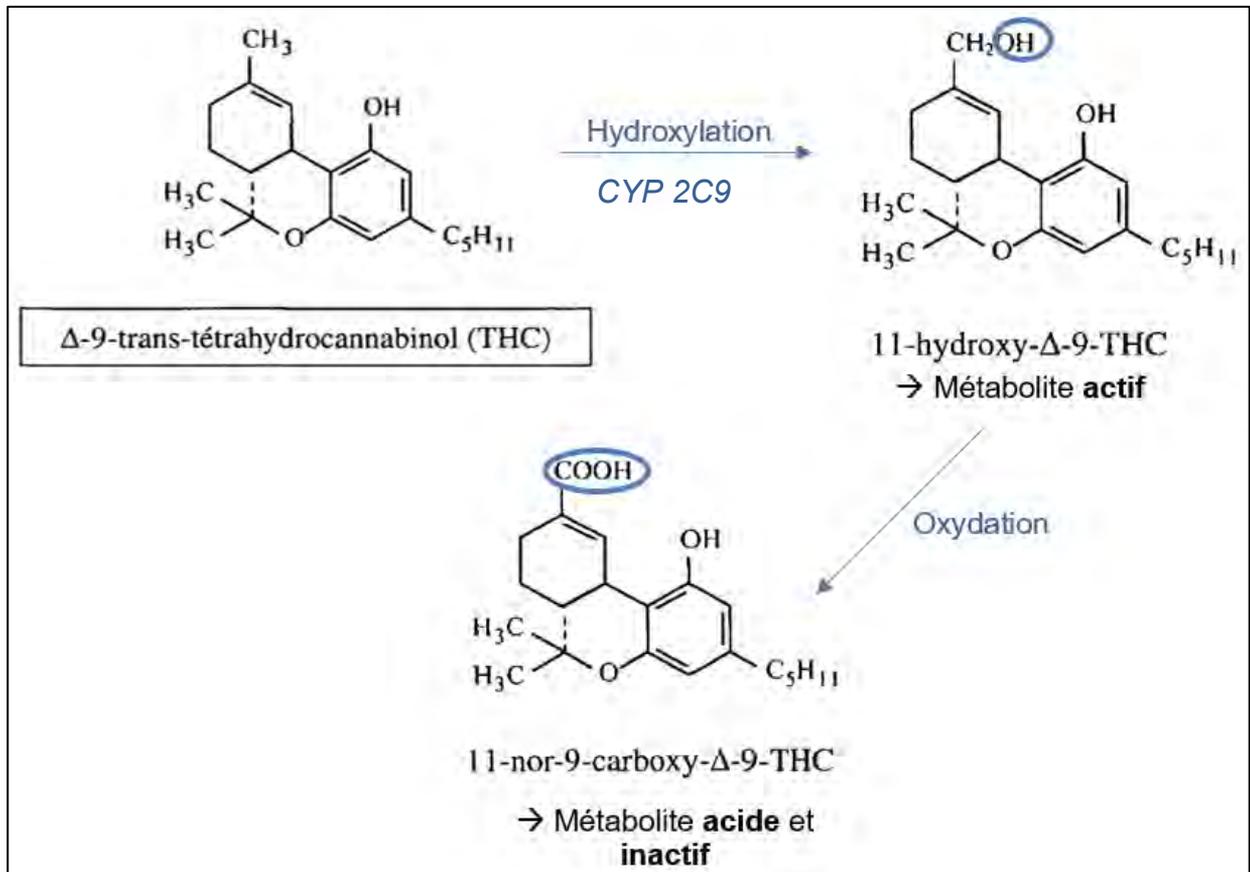


Figure 3- Principaux métabolites formés à partir du THC

Source : *Annales de toxicologie analytique*, vol XVI, n°1, 2004 – *Cannabis sativa* var. *indica* : une plante complexe aux effets pervers

d) Elimination :

Les métabolites formés à partir du THC vont être éliminés par différentes voies. Dans les urines va être éliminé 15 à 30% du THC sous forme sa forme acide, THC-COOH. Environ 30 à 65% le seront par les selles sous les deux formes, 11-OH-THC et THC-COOH (44). En ce qui concerne la demi-vie d'élimination, elle sera variable en fonction de la dose de THC inhalé et du type de consommation (usage occasionnel ou régulier). De plus, étant donné que le THC est en parti stocké dans l'organisme, notamment dans le tissu adipeux, il va être relargué lentement dans le sang, prolongeant alors son temps d'élimination (55).

6- Interactions médicamenteuses :

a) Potentiel inducteur ou inhibiteur des cannabinoïdes :

Des études in vitro ont permis d'étudier le potentiel inhibiteur et inducteur des principaux cannabinoïdes et de leurs métabolites sur les cytochromes P450. Les résultats de deux récentes études (56) (57) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6- Effet du cannabis sur les différents cytochromes in vitro

CYP	Effets induits par les différents composés	Etudes
1A2	- Induction puissante par les hydrocarbures aromatiques polycycliques générés par la combustion incomplète d'une substance organique (cannabis, tabac)	(57), (38)
	- Inhibition compétitive* par le THC	(56)
	- Inhibition mixte** et modérée par le CBD	(56), (26)
2B6	- Inhibition compétitive par le THC, le CBD et le CBN	(56)
	- Inhibition compétitive par le 11-OH-THC	(56)
2C9	- Inhibition compétitive par le THC, le CBD et le CBN	(56)
	- Inhibition compétitive par le 11-OH-THC	(56)
2C19	- Inhibition mixte par le THC	(56)
	- Inhibition suggérée pour le CBD	(57)
2D6	- Inhibition compétitive par le THC et le CBD	(56)
	- Inhibition compétitive par le 11-OH-THC	(56)
2E1	- Inhibition compétitive par le CBD et le CBN	(56)
3A4	- Inhibition compétitive et puissante par le CBD	(56), (26)

* = Inhibiteur compétitif : molécule qui agit en se liant sur le site actif de l'enzyme

** = Inhibiteur mixte : molécule qui agit en se liant sur un site allostérique de l'enzyme

Ces données in vitro suggèrent que le cannabis est susceptible d'interagir avec de nombreux cytochromes. Une large variété de médicaments en est substrat, ce qui peut conduire à des interactions d'ordre pharmacocinétique.

b) Interactions pharmacocinétiques avec la clozapine :

Comme détaillé précédemment, la clozapine est majoritairement métabolisée par les cytochromes 1A2, 2C19 et 3A4 et dans une moindre mesure par les cytochromes 2C9 et 2D6 (24). Plusieurs métabolites sont formés mais seule la N-desméthylclozapine, également appelée norclozapine est active. Néanmoins, son activité clinique est plus faible et de plus courte durée que celle de la clozapine (33).

La combustion incomplète d'une substance organique telle que le tabac ou le cannabis génère des hydrocarbures aromatiques polycycliques (58), de puissants inducteurs du cytochrome 1A2 (38). Une étude in vitro menée sur des cellules murines a néanmoins révélé que la fumée provenant de la combustion du cannabis induisait le CYP1A2 de manière plus significative que celle du tabac (38). L'impact de la consommation de cannabis inhalé chez les patients traités par clozapine reste toutefois à évaluer. La clozapine et la théophylline sont toutes deux des substrats du CYP1A2, ce qui suggère que le cannabis inhalé pourrait influencer les concentrations sériques de clozapine, comme il le fait avec la théophylline. Des chercheurs ont examiné les effets du tabac et du cannabis inhalés, seuls ou combinés, chez des personnes prenant de la théophylline et des sujets contrôle. Les résultats montrent une augmentation de la clairance de la théophylline chez les fumeurs de tabac et de cannabis avec un effet additif. L'effet serait cliniquement significatif à partir de deux joints par semaine. En revanche, la consommation occasionnelle d'un joint n'a pas cet effet. (38)

Par ailleurs, plusieurs composés du cannabis, notamment le tétrahydrocannabinol, le cannabidiol et le cannabinoïle, ont des effets inhibiteurs sur les cytochromes 1A1, 1A2 et 1B1 in vitro. Ces inhibitions pourraient théoriquement entraîner une augmentation des concentrations sériques de la clozapine lors de la consommation orale de cannabis ou de la présence sanguine de ses dérivés. Ainsi, la consommation de cannabis par voie orale produirait une interaction inverse par rapport à son utilisation par voie inhalée. (38)

Une revue systématique publiée en 2022 a évalué la pertinence clinique des interactions médicamenteuses avec le cannabis (59). Le niveau de pertinence clinique a été évalué en tenant compte de la gravité et de la probabilité de l'interaction. L'association cannabis - clozapine a été classée niveau 3, c'est-à-dire risque moyen avec une probabilité possible, c'est-à-dire que l'interaction a été documentée par moins de trois rapports de cas. La gravité attribuée à cette association est modérée. Une surveillance des taux plasmatiques de la clozapine est recommandée avec un ajustement de posologie si besoin. (59)

c) Interactions pharmacocinétiques avec les NAP :

L'olanzapine retrouvée dans la spécialité ZYPADHERA est majoritairement métabolisée par le CYP1A2 et minoritairement par le CYP2D6 en métabolites ayant une activité pharmacologique *in vivo* significativement plus faible que l'olanzapine (35). Elle pourrait donc voir son efficacité diminuée par les hydrocarbures aromatiques polycycliques, inducteurs du CYP 1A2. Cependant, lors des études, seule une augmentation légère à modérée de la clairance de l'olanzapine a été remarquée. Bien que les conséquences cliniques puissent être limitées, une surveillance clinique est recommandée et une augmentation de la posologie de l'olanzapine peut être envisagée, si nécessaire (35).

Le Zuclopenthixol spécialité CLOPIXOL AP (27), l'Halopéridol spécialité HALDOL DECANOAS (29) et l'aripiprazole spécialité ABILIFY MAINTENA (31) sont quant à eux métabolisés par les CYP 3A4 et 2D6. Etant inhibiteurs de ces enzymes, le THC et le CBD pourraient théoriquement réduire le métabolisme de ces molécules, entraînant ainsi une augmentation de leur concentration. Ceci comporte le risque de survenue d'effets indésirables.

La rispéridone spécialité RISPERSDALCONSTA L.P est quant à elle métabolisé par le CYP 2D6 en palipéridone, son métabolite actif (32). L'inhibition de ce cytochrome par le THC et le CBD pourrait théoriquement être à l'origine d'une baisse de son efficacité par diminution de la formation de son métabolite actif.

7- Détection du cannabis dans l'organisme :

Il existe diverses situations qui nécessitent de mettre en évidence la consommation ou non de toxiques, tels que le cannabis. On peut citer par exemple les accidents de la route, la soumission chimique, la recherche d'une cause de décès, la lutte contre le dopage ou bien le dépistage de toxicomanie en milieu hospitalier et notamment dans le secteur psychiatrique.

Tout comme de nombreux xénobiotiques, le THC et ses métabolites formés peuvent être retrouvés dans différents milieux biologiques tels que le sang, les urines, la sueur ou encore les cheveux. Néanmoins, en fonction de la fenêtre de détection après la consommation, du type d'exposition suspecté (aiguë ou chronique) et de l'objectif de la recherche (analyse qualitative ou quantitative), le milieu biologique à utiliser sera différent, voir tableau n°7 ci-dessous. (44) (60)

Tableau 7- Caractéristiques de différents milieux biologiques pouvant être utilisés pour la détection ou le dosage des cannabinoïdes, adapté d'après (60) et (44)

Milieu biologique	Cannabinoïde(s) majoritaire(s)	Fenêtre de détection après la consommation	Type d'exposition	Objectif de la recherche
Salive	THC (Séquestré au niveau buccodentaire lors de l'inhalation)	2 à 10 heures	Aigue	Dépister une consommation récente
Urine	THC-COOH (Seuil de positivité \geq 50ng/ml)	→ 2 à 7 jours si consommation occasionnelle → 7 à 21 jours si consommation régulière	Aigue	Dépister une consommation
Sang	THC 11-OH THC THC-COOH	2 à 10 heures	Aigue	Confirmer une consommation, identifier et quantifier le composé et ses métabolites
Cheveux	THC	1 mois environ pour chaque cm de cheveu	Chronique	Suivre les consommateurs chroniques et établir leur niveau de consommation (faible moyen, important)

8- Consommation de cannabis dans la population :

Le cannabis est de loin la substance illégale la plus consommée en France, tant chez les adolescents que chez les adultes (61). En 2022, les données de l'OFDT estimaient que 18 millions d'individus en avaient déjà consommé au moins une fois au cours de leur vie (62).

a) Consommation chez les adolescents :

Afin de se rendre compte de la consommation de cannabis chez les adolescents, nous allons examiner l'enquête ESCAPAD 2022 « les drogues à 17 ans » (63). Cette dernière a évalué au cours du mois de mars 2022, la consommation de tabac, d'alcool et de cannabis chez 23 701 adolescents, garçons et filles, âgés en moyenne de 17,4 ans, lors de leur Journée Défense et Citoyenneté. Ces données ont par la suite été comparées à celles des années précédentes. Le résultat est sans appel, nous observons une baisse générale de la consommation de ces 3 substances. Néanmoins, nous détaillerons dans cette partie uniquement ce qui concerne la consommation de cannabis.

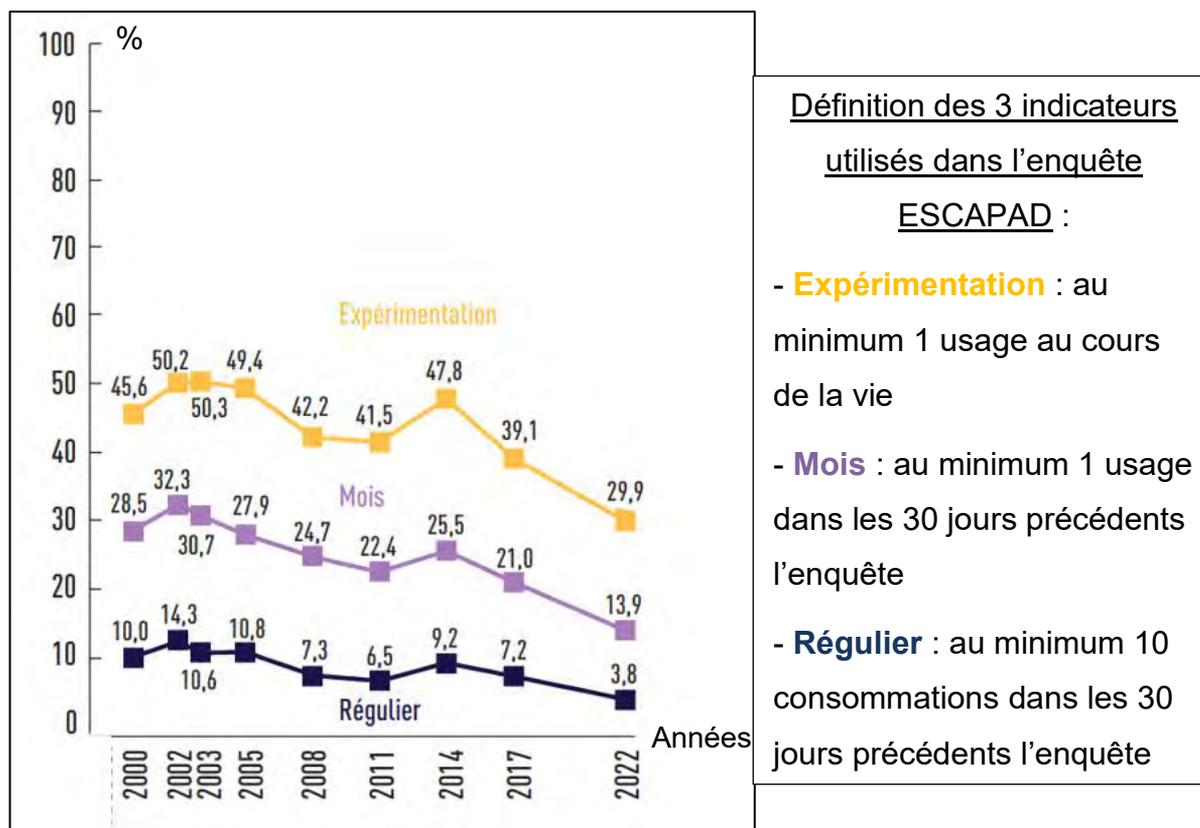


Figure 4- Evolution en % des niveaux d'usage du cannabis entre les années 2000 et 2022

Source : Enquêtes ESCAPAD (France métropolitaine), OFDT

Entre les années 2000 et 2022, 260 000 adolescents ont été interrogés sur leurs niveaux de consommation de cannabis. Depuis 2014, une baisse des différents niveaux d'usage du cannabis s'est amorcée. En 2022, 17,9% d'adolescents de moins qu'en 2014 avaient déjà consommé une fois du cannabis dans leur vie (47,8% en 2015 contre 29,9% en 2022). En 2014, 11,6% d'adolescents de plus qu'en 2022 consommaient du cannabis au moins une fois par mois (25,5% en 2014 contre 13,9% en 2022). L'usage régulier de cannabis est le niveau d'usage qui bénéficie de la plus grosse diminution entre 2014 et 2022, environ 60% de moins (9,2% en 2014 contre 3,8% en 2022).

En 2022, la consommation de cannabis, tout type d'usage confondu, était statistiquement supérieure chez les garçons de 17 ans comparée aux filles du même âge. Cette prédominance masculine est d'autant plus marquée que le niveau de consommation est élevé.

Produit	Usage	Garçons 2022	Filles 2022	Sex ratio	
Cannabis	Expérimentation	31,7	28,0	1,13	***
	Actuel (au moins un usage dans l'année)	24,8	21,8	1,14	***
	Récent (au moins un usage dans le mois)	15,5	12,2	1,27	***
	Régulier (au moins 10 usages dans le mois)	5,3	2,2	2,41	***
	Quotidien	2,4	0,9	2,60	***

Figure 5- Valeur en % des niveaux d'usage de cannabis en 2022 à 17 ans et par sexe

Source : Enquête ESCAPAD 2017, France métropolitaine, OFDT

Légende : *** = test du chi-2 significatif au seuil 0,001 pour le sex-ratio

b) Consommation chez les adultes :

En ce qui concerne la consommation de cannabis chez les adultes, nous allons nous référer à l'enquête Baromètre Santé 2021 menée par Santé Publique France auprès de 23 661 adultes âgés de 18 à 64 ans et résidant en France. Une partie des résultats obtenus dans cette enquête est présentée dans le tableau suivant (64).

	2017	2021							
	Ensemble	Ensemble	Par sexe		Par classe d'âge				
			Hommes	Femmes	18-24 ans	25-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans
Expérimentation : au moins un usage au cours de la vie	44,8	47,3	54,9	39,9	48,0	59,2	57,0	44,7	29,3
Usage dans l'année (ou usage actuel) : au moins un usage au cours des 12 mois précédant l'enquête	11,0	10,6	14,2	7,2	23,5	16,1	10,3	6,3	2,5
Usage dans le mois (ou usage récent) : au moins un usage au cours des 30 jours précédant l'enquête	6,4	5,9	8,3	3,5	12,7	8,6	6,3	3,4	1,3
Usage régulier : au moins 10 usages au cours des 30 jours précédant l'enquête	3,6	3,0	4,4	1,6	6,3	4,4	3,2	2,0	0,5
Usage quotidien : au moins un usage par jour au cours des 30 jours précédant l'enquête	2,2	1,7	2,5	0,9	3,3	2,7	1,9	1,0	0,3

Figure 6- Valeur en % des niveaux d'usage du cannabis en fonction du sexe et de l'âge

Source : Baromètre santé de Santé Publique France

Légende : les couleur bleu et rouge témoignent respectivement d'une baisse ou d'une hausse statistiquement significative entre 2017 et 2021 (test du Chi2 au seuil de risque de 5%)

En 2021, 47,3% des adultes soit 2,5% de plus qu'en 2017, déclarent avoir déjà expérimenté le cannabis au moins une fois dans leur vie. Cette valeur est supérieure chez les hommes, 54,9% contre 39,9% pour les femmes. Néanmoins, pour les usages plus fréquents (récent, régulier et quotidien), nous observons une baisse pour l'ensemble de la population entre 2017 et 2021.

En ce qui concerne la répartition homme / femme des niveaux d'usage du cannabis, nous faisons face à la même constatation que chez les adolescents. Il existe une prédominance masculine d'autant plus marquée que le niveau de consommation est élevé. Par exemple, les valeurs de l'usage au cours des 12 mois précédents l'enquête varient du simple au double entre les femmes et les hommes, soit 7,2% chez les femmes contre 14,2% chez les hommes.

Pour finir, la consommation de cannabis dans la population en 2021 diminue nettement avec l'avancée en âge. Les niveaux d'usage de cannabis les plus élevés sont retrouvés pour les 18-24 ans (expérimentation exclue) alors que les plus bas sont observés chez les 55-64 ans.

c) Consommation chez les patients atteints de schizophrénie :

Le cannabis est l'une des substances psychoactives la plus fréquemment consommée par les patients souffrant de schizophrénie. En effet, on estime qu'environ 50% en consomment (2).

Toutefois, un trouble lié à l'usage du tabac ou de l'alcool peut aussi être présent chez ces patients. En effet, 60% fumeraient du tabac et 10 à 50% auraient un usage à risque voire une dépendance à l'alcool (2).

Il est désormais établi qu'une intoxication aiguë au cannabis peut provoquer un trouble psychotique (2). En effet, le tétrahydrocannabinol contenu dans le cannabis interfère avec le fonctionnement physiologique du système endocannabinoïde et entraîne une augmentation des taux de dopamine au niveau striatal (65). De plus, chez des sujets vulnérables, un usage régulier de cannabis peut précipiter l'entrée dans la schizophrénie (2). Une fois la maladie déclarée, la poursuite d'une consommation régulière de cannabis peut avoir des répercussions négatives sur le pronostic médical. On peut citer notamment une aggravation des symptômes productifs (2). Une méta-analyse publiée en 2010 a mis en évidence que les patients atteints de schizophrénie avec des troubles de l'usage du cannabis comorbides sont généralement des jeunes hommes qui présentent plus de symptômes positifs et moins de symptômes négatifs (66). De plus, la poursuite d'une consommation régulière de cannabis après un diagnostic de schizophrénie peut augmenter le nombre d'épisodes aigus et le nombre d'hospitalisations (2). La revue systématique publiée en 2008 (67) a tenté de déterminer si la consommation de cannabis influençait l'évolution des troubles psychotiques. Les résultats obtenus associaient systématiquement une consommation de cannabis à une augmentation des rechutes et de la non observance médicamenteuse. Néanmoins, la preuve que les effets résultaient spécifiquement de la consommation de cannabis était faible. En effet, les études incluses dans la revue n'ont pas systématiquement tenu compte de la consommation d'alcool et d'autres drogues. (67)

Par ailleurs, un trouble de l'usage du cannabis constitue un facteur de risque de mauvaise observance médicamenteuse (1). Une étude cas-témoin publiée en 2015 (68) a tenté de déterminer les facteurs de risque de l'inobservance thérapeutique chez des patients marocains atteints de schizophrénie. Les principaux facteurs de non-observance médicamenteuse incluent un jeune âge, le sexe masculin, le statut de célibataire et la présence d'un trouble addictif. Toutefois, les changements fréquents de médecin, les effets secondaires des neuroleptiques et le manque d'information sur la maladie étaient également des facteurs contribuant à l'abandon du traitement. (68)

D- Le système endocannabinoïde :

1- Définition :

Le système endocannabinoïde (SEC) joue un rôle majeur dans le développement du système nerveux. De plus, il module l'activité neuronale du système nerveux mature par son rôle de messager rétrograde. Ce système est composé de deux récepteurs cannabinoïdes, de ligands endogènes appelés endocannabinoïdes et d'enzymes permettant leur synthèse et leur dégradation. Des substances exogènes peuvent également interagir avec ce système et notamment avec ses récepteurs. C'est le cas pour certains composants du cannabis tel que le THC mais également le CBD. Ce dernier interagit également avec d'autres systèmes neuromodulateurs. (69)

2- Récepteurs aux cannabinoïdes :

En 1990, les chercheurs constatent qu'un récepteur médie les effets pharmacologiques de la principale substance psychoactive du cannabis, le THC. C'est alors que le premier récepteur cannabinoïde, aujourd'hui appelé CB1 est découvert. Trois ans plus tard, en 1993, est identifié le second récepteur cannabinoïde qui sera nommé CB2 (70). Bien que ces deux récepteurs présentent les mêmes ligands endogènes, il se distinguent sur plusieurs points. En effet, leur séquence d'acides aminés diffère avec seulement 48% d'identité, leur distribution dans l'organisme est très variable et ils présentent une sensibilité différente aux agonistes et aux antagonistes (71). Concernant leur voie de signalisation, CB1 et CB2 sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires principalement couplés aux protéines G_i / G_o. L'engagement de ces récepteurs entraîne une inhibition de l'adénylate cyclase, une enzyme qui produit un second messager, l'Adénosine MonoPhosphate cyclique (AMPC) à partir de l'Adénosine TriPhosphate (ATP) et une activation de la protéine kinase activée par les agents mitogènes (MAPK). De plus, CB1 peut d'une part inhiber les courants calciques de type N et P/Q, à l'origine d'une diminution de l'influx calcique dans la cellule ce qui diminue l'exocytose des neurotransmetteurs. D'autre part, il peut activer les courants potassiques à rectification entrante (70). Néanmoins, les récepteurs CB1 ne nécessitent pas forcément une stimulation par un ligand endogène ou exogène pour être activé. En effet, ces récepteurs ont une activité constitutive, c'est-à-dire que même en l'absence de stimulation, leurs protéines G sont actives à un certain degré. (72)

3- Localisation des récepteurs cannabinoïdes et effets associés :

a) Les récepteurs CB1 :

Les **récepteurs CB1** sont exprimés majoritairement dans le système nerveux central (SNC) et font partie des récepteurs neuronaux les plus abondants. Dans une moindre mesure, on peut également les retrouver dans divers tissus périphériques tels que les glandes surrénales, le cœur, les poumons, la prostate, l'utérus, les testicules, les ovaires, la moelle osseuse, le thymus, la rate et les amygdales. (73)

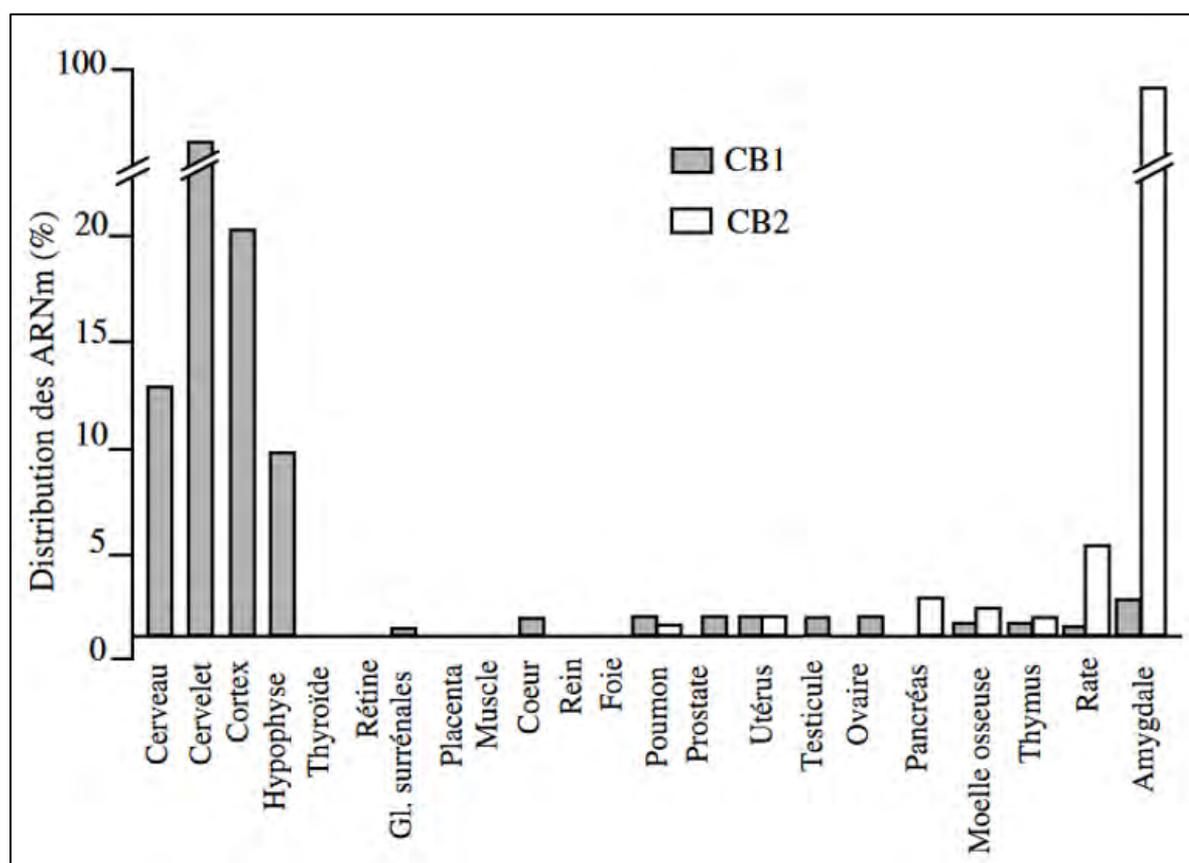


Figure 7- Répartition des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 dans l'organisme selon la distribution de leur ARNm

Source : Galiègue et al, 1995 et Inserm, 2001

On retrouve également les récepteurs CB1 dans plusieurs types cellulaires. On peut citer les neurones où ils sont particulièrement exprimés au niveau des terminaisons pré-synaptiques des neurones gabaergiques, glutamatergiques, sérotoninergiques, noradrénergiques, cholinergiques et peut être dopaminergiques, ce qui leur permet de moduler la transmission synaptique. Ils peuvent également être exprimés par les astrocytes et de façon moins importante par les oligodendrocytes et les cellules immunitaires du cerveau, la microglie. (72)

Ces récepteurs sont également exprimés dans de nombreuses régions du cerveau avec des niveaux d'expressions variables. La localisation de ces récepteurs permet à la fois d'expliquer leur implication dans une large variété de fonctions centrales et les effets comportementaux observés lors de la consommation de cannabis.

En effet, on retrouve un grand nombre de récepteurs CB1 au niveau des ganglions de la base (noyau caudé et putamen formant le striatum, globus pallidus et noyau sous-thalamique), de la substance noire et du cervelet. Etant impliqué dans la motricité, l'intense expression de CB1 dans ces structures est en accord avec les effets inhibiteurs observés sur les performances et la coordination motrice lors de la consommation de cannabis.

L'hippocampe et le cortex cérébral, structures responsables de l'apprentissage et de la mémoire, expriment également CB1. L'effet du cannabis en agissant à ce niveau est l'altération réversible des fonctions cognitives et de la mémoire à court terme.

On retrouve également ces récepteurs au niveau de l'hypothalamus, une glande qui régule la sensation de faim et de l'area postrema qui intervient dans le contrôle des vomissements. L'action d'un agoniste CB1 au niveau de ces 2 structures induit respectivement, un effet orexigène c'est à-dire une stimulation de l'appétit et un effet antiémétique. En effet, le dronabinol spécialité MARINOL®, un analogue synthétique du Δ 9-THC est accessible en France depuis 2003 dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) pour traiter l'anorexie associée au SIDA et les nausées et vomissements liées à la chimiothérapie anti-cancéreuse, en cas d'échec aux traitements antiémétiques disponibles.

Ces récepteurs sont également exprimés au niveau de l'aire périaqueducale grise et de la corne dorsale de la moelle épinière, structures impliquées dans la transmission nociceptive ascendante. Un effet antinociceptif est procuré suite à la stimulation de ces récepteurs par un agoniste.

La quasi-absence de ces récepteurs au niveau des centres de contrôle cardiovasculaire et respiratoire du tronc cérébral témoigne l'absence de dose létale du cannabis.

Concernant le circuit de la récompense, autrement appelé système mésolimbique, on retrouve une absence de marquage des récepteurs CB1 sur les cellules dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. Néanmoins, on en retrouve au niveau de l'amygdale, de l'hippocampe et du noyau accubens. (74)

b) Les récepteurs CB2 :

Les **récepteurs CB2** quant à eux sont majoritairement exprimés par les cellules du système immunitaire. En 1995 Galiègue et al (73) ont quantifié les niveaux d'ARN messagers des récepteurs CB1 et CB2 de différentes sous-populations de leucocytes : les lymphocytes T4 et T8 (T4-cells et T8-cells), les polynucléaires neutrophiles (PNN), les monocytes, les lymphocytes B (B-cells), les cellules natural killer (NK-cells). Les résultats sont les suivants :

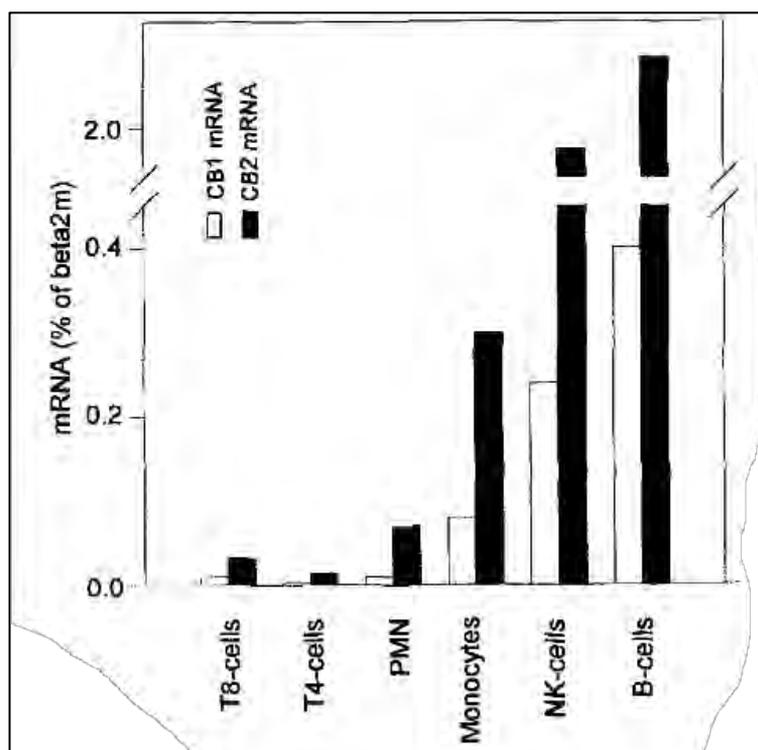


Figure 8- Niveau d'expression des ARN messagers des récepteurs CB1 et CB2 dans différents sous populations de leucocytes

Source : Galiègue et al, 1995

L'ensemble de ces cellules expriment de manière variable ces deux types de récepteurs. Les lymphocytes T sont ceux qui en expriment le moins contrairement aux lymphocytes B qui en expriment le plus.

Dans une moindre mesure, les récepteurs CB2 peuvent être exprimés par les tissus périphériques tels que les poumons, l'utérus, le pancréas, la moelle osseuse, la rate et les amygdales (73) comme représenté sur la figure 7.

4- Ligands et affinités pour les récepteurs :

Les ligands permettant d'activer les récepteurs cannabinoïdes sont nombreux. De plus, ils n'ont pas tous la même affinité pour ces derniers.

a) Les ligands endogènes :

D'une part, on retrouve les **ligands endogènes**, connus sous le nom d'endocannabinoïdes. En 1992, la première substance agoniste des récepteurs cannabinoïdes est identifiée. Il s'agit de l'*N*-arachidonoyléthanolamine baptisé anandamide. Par la suite, d'autres endocannabinoïdes ont été découverts. Parmi eux, on peut citer le 2-arachidonyleglycérol (2-AG), quantitativement plus abondant que l'anandamide et plus affiné pour leurs récepteurs. En effet, là où l'anandamide est un agoniste partiel, c'est-à-dire sur les récepteurs CB2, le 2-AG est un agoniste plein. De plus, le 2-AG a une meilleure affinité pour les récepteurs CB1 que l'anandamide qui en est un agoniste partiel CB1 (77). Ces deux composés ont une affinité plus élevée pour CB1 que pour CB2 (71).

b) Les ligands exogènes :

D'autre part, des **substances exogènes** peuvent interagir avec ces récepteurs, induisant différents effets. On peut citer deux phytocannabinoïdes, le Δ -9 tétrahydrocannabinol et le cannabidiol. Tout comme l'anandamide, le THC est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2 (70). Quant au CBD, les données *in vitro* suggèrent qu'il n'interagit pas avec le site orthostérique des récepteurs mais avec les sites allostériques en étant un modulateur allostérique négatif (47).

c) Effets pharmacologiques obtenus avec les différents types d'agonistes et d'antagonistes :

La figure 9 permet d'illustrer les effets pharmacologiques obtenus avec les différents types d'agonistes et d'antagonistes.

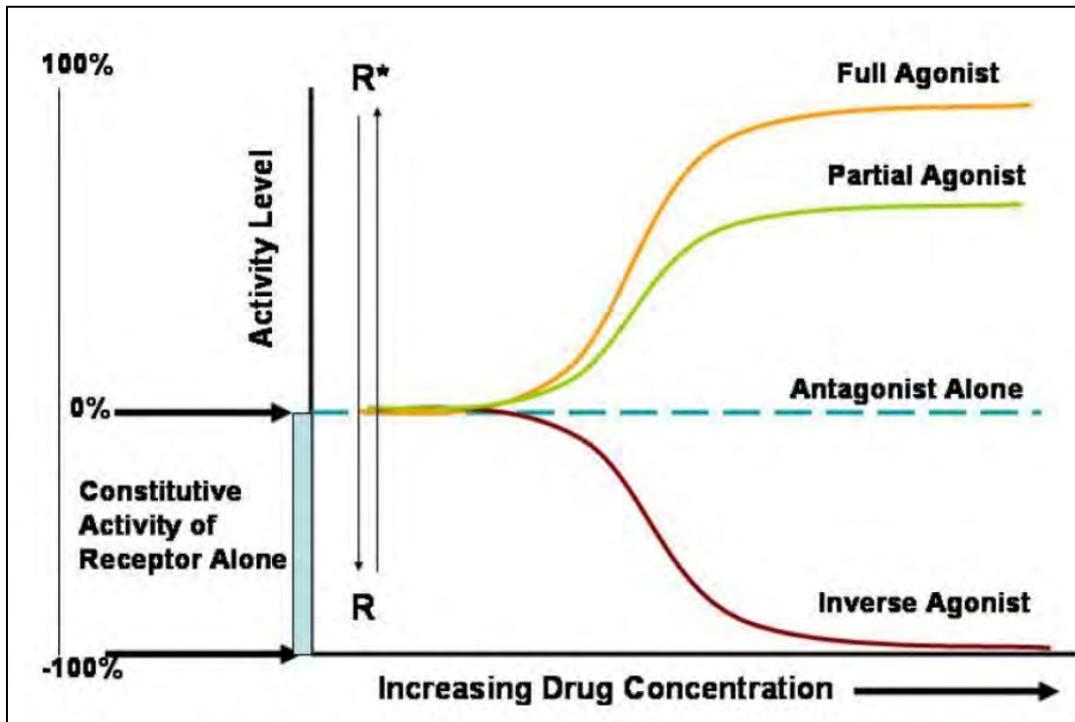


Figure 9 – Les différents types d'agonistes et d'antagonistes

Source : Cours du Professeur B. GUIARD, 2ème année de pharmacie

Légende : Full Agonist = agoniste plein, partial agonist = agoniste partiel, antagonist alone = antagoniste seul, inverse agonist = agoniste inverse

- L'agoniste complet permet d'obtenir l'efficacité maximale
- L'agoniste partiel, lorsqu'il agit seul, atteint un niveau d'activité inférieur à celui de l'agoniste complet. Lorsqu'il agit en présence de ce dernier, il se comporte comme un antagoniste en faisant perdre de la puissance et de l'effet à l'agoniste entier
- L'antagoniste seul a un effet sur le récepteur uniquement lorsqu'il est en présence d'un agoniste
- L'agoniste inverse induit l'effet pharmacologiquement opposé d'un agoniste complet

5- Synthèse des ligands endogènes :

La synthèse des endocannabinoïdes diffère de celle des neurotransmetteurs « classiques » tel que l'acide γ -aminobutyrique, plus connu sous le nom de GABA. Ces derniers sont synthétisés à partir d'acides aminés précurseurs puis stockés dans des vésicules. L'exocytose des vésicules fait suite à la dépolarisation de la membrane. En ce qui concerne l'anandamide et le 2-AG, la majeure partie de la synthèse de ces neuromodulateurs se fait « à la demande ». (69) Ce principe de synthèse est le suivant. Il y a un signal spécifique, généralement médié par le neurone pré-synaptique, qui va permettre au niveau post-synaptique d'activer des enzymes. Ces dernières vont libérer les endocannabinoïdes présents sous forme de lipides précurseurs au niveau de la membrane des neurones. Ils vont ensuite diffuser dans la fente synaptique en direction du neurone pré-synaptique. Ils en modulent l'activité en agissant sur les récepteurs CB1 présent au niveau de la membrane neuronale. Cela a pour conséquence une action spatiale et temporelle précise, de l'ordre d'environ quelques secondes ou moins. Cette courte durée d'action peut s'expliquer par la recapture neuronale ou gliale des endocannabinoïdes et leur dégradation par des enzymes, la Fatty Acid Amid Hydrolase (FAAH) et la MonoAcylGlycérol Lipase (MAGL). A l'inverse, le THC, va engager tous ces récepteurs pendant plusieurs minutes. La durée d'action du THC est longue car il disparaît petit à petit, par dissolution dans les lipides membranaires. Cette action intense et durable peut induire une désensibilisation des récepteurs cannabinoïdes à l'origine d'une perturbation de leurs fonctions. (72)

6- Effets sur la neurotransmission :

Les endocannabinoïdes sont des neuromodulateurs, ils vont agir de manière rétrograde au niveau des neurones pré-synaptiques sur lesquels les récepteurs CB1 sont exprimés et vont diminuer l'exocytose des neurotransmetteurs.

Afin d'illustrer ce rôle, nous allons prendre l'exemple d'une synapse glutamatergique, le glutamate étant un neurotransmetteur « excitateur ». Au niveau de la terminaison pré-synaptique du neurone glutamatergique figurent des récepteurs CB1. La dépolarisation du neurone induit la libération de glutamate dans la fente synaptique. Ce dernier va se fixer sur ses récepteurs AMPA ou NMDA présent au niveau post-synaptique. L'activation du neurone post-synaptique va avoir pour conséquence d'auto-inhiber son activation.

Cela passe par la synthèse de 2-AG et d'anandamide à partir de précurseurs lipidiques membranaires. Une fois synthétisés, ils vont agir de manière rétrograde au niveau du neurone pré-synaptique où ils vont activer leurs récepteurs CB1. Comme vu précédemment, ces récepteurs sont des récepteurs couplés aux protéines Gi/o. Leur activation a entre autres pour conséquence une diminution de l'influx calcique et par conséquent une diminution de l'exocytose de glutamate.

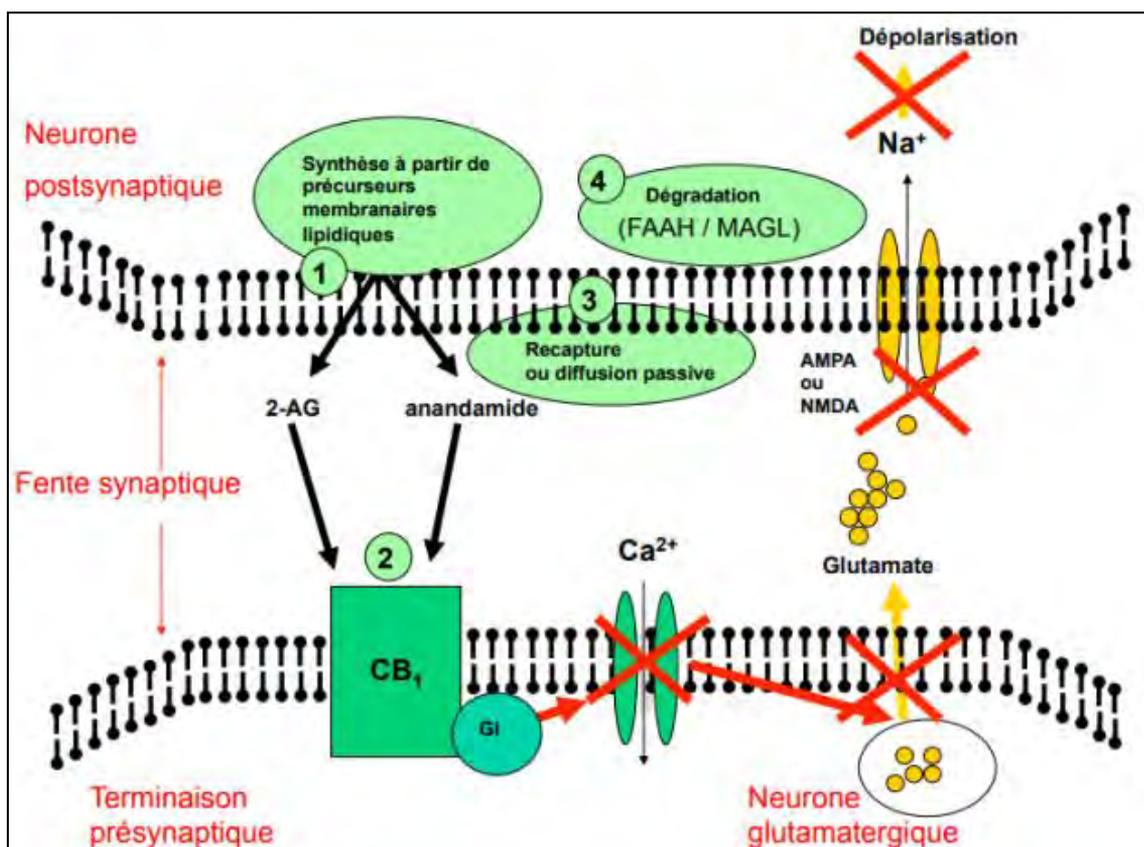


Figure 10- Modulation de la synapse glutamatergique par les endocannabinoïdes

Source : Cours du professeure Mme A. Roussin, 2ème année de pharmacie

D'une manière générale, l'activation des récepteurs CB1 sur les neurones les exprimant entraîne une diminution de l'exocytose des neurotransmetteurs et de l'activité neuronale. Cela ne signifie pas que les endocannabinoïdes ou les phytocannabinoïdes soient inhibiteurs des fonctions cérébrales, tout dépend du neurotransmetteur ciblé (74). En effet, l'inhibition de la libération de neurotransmetteurs excitateurs tel que le glutamate, va tendre vers une diminution de l'excitation neuronale. Au contraire, la suppression de la libération de neurotransmetteurs inhibiteurs va favoriser l'excitation neuronale (78). C'est le cas par exemple lorsque les endocannabinoïdes ou les phytocannabinoïdes agissent au niveau des synapses gabaergiques, le GABA étant un neurotransmetteur inhibiteur.

Nous avons vu précédemment que les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale n'exprimaient pas les récepteurs CB1. Néanmoins, les neurones gabaergiques modulant l'activité des neurones dopaminergiques de cette voie expriment quant à eux ces récepteurs. En physiologie, l'activation des neurones gabaergiques a un effet inhibiteur sur les neurones dopaminergiques et sur la libération de dopamine. Dans le cas d'une consommation de cannabis, le THC va agir au niveau de tous les récepteurs CB1 présent dans notre organisme et notamment au niveau de ceux exprimés par les neurones gabaergiques. Cette action a pour effet de diminuer la libération de GABA entraînant une levée d'inhibition de ce dernier sur les neurones dopaminergiques. Il y a par conséquent une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens et de manière plus large, au niveau du circuit de la récompense. Ceci se traduit par une sensation de plaisir recherchée par le consommateur. Néanmoins, la suractivation de ce circuit va entraîner une dérégulation et le sujet aura besoin de consommer la substance afin de retrouver son état normal.

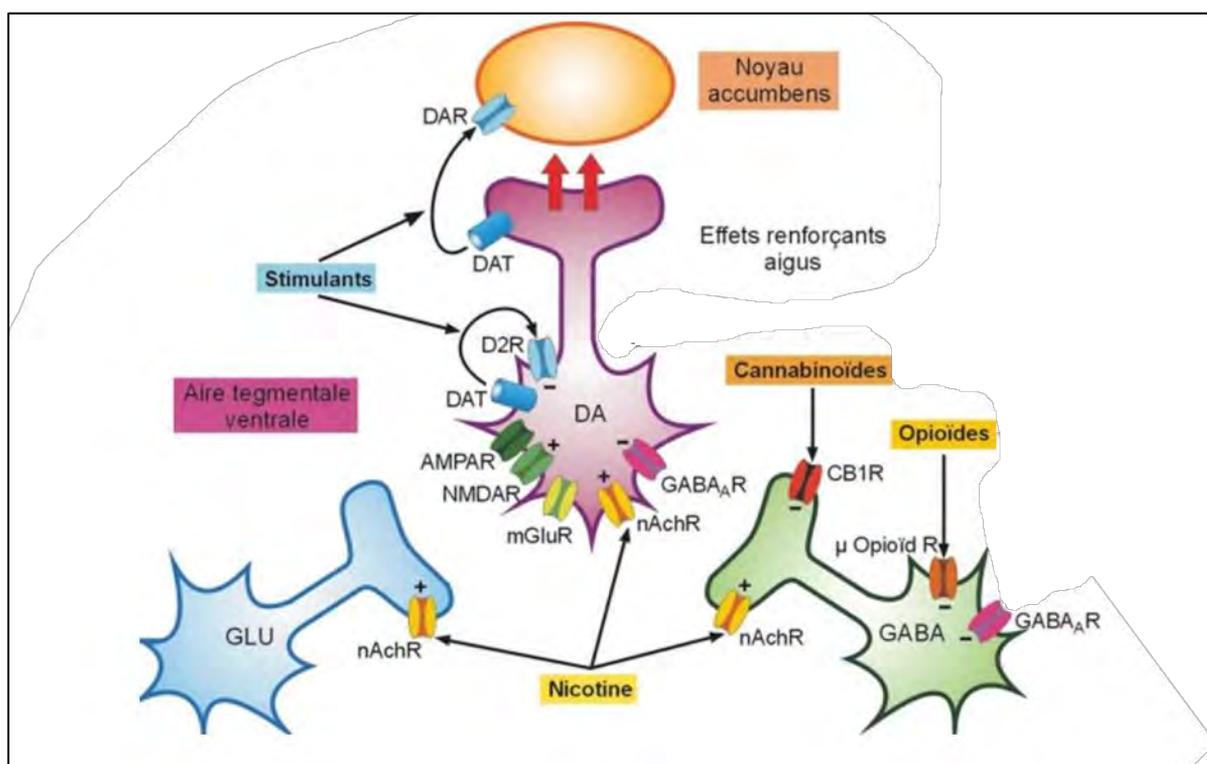


Figure 11 – Modulation de l'activité des neurones dopaminergiques dans la voie méso-imbrique par les neurones gabaergiques et glutamatergiques

Source : Cours du professeure Mme A. Roussin, 4ème année de pharmacie

Légende : CB1R = récepteur CB1, GABA_AR = récepteur GABA_A, DA = neurone dopaminergique, GABA = neurones gabaergique, GLU = neurone glutamatergique, DAR = récepteur dopaminergique, DAT = transporteur de recapture de la dopamine

De plus, comme détaillé précédemment dans la partie 1- A- 6), les symptômes positifs de la schizophrénie seraient liés à un excès de dopamine dans la voie méso- limbique. Pour pallier à cela, les patients sont traités avec des médicaments neuroleptiques. Ces derniers sont antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 de cette voie afin de limiter l'hyperactivité dopaminergique. En augmentant la libération de dopamine dans la voie méso- limbique, la consommation de cannabis peut, d'une part, augmenter les symptômes positifs des patients atteints de schizophrénie. Cette hypothèse rejoint les résultats de la méta-analyse publiée en 2010 qui indique que les patients atteints de schizophrénie avec des troubles de l'usage du cannabis comorbides sont généralement des jeunes hommes qui présentent plus de symptômes positifs et moins de symptômes négatifs (66). D'autre part, la consommation de cannabis pourrait être à l'origine d'une interaction pharmacodynamique avec les médicaments neuroleptiques.

Partie II : L'étude descriptive

A- Contexte :

En France, la schizophrénie affecte environ 600 000 personnes. C'est une maladie chronique et complexe qui se manifeste par trois grands types de syndromes : positifs, négatifs et de désorganisation. Les neuroleptiques administrés par voie orale ou ceux à action prolongée constituent l'élément clef de leur prise en charge. Les patients atteints de schizophrénie souffrent parfois de troubles liés à l'usage de cannabis. Toutefois, cette consommation peut avoir des répercussions négatives sur leur prise en charge.

B- Justification de l'intérêt public :

A ce jour, peu de données existent sur les conséquences de l'utilisation concomitante du cannabis et des neuroleptiques utilisés dans le traitement de la schizophrénie en France.

Les résultats de cette étude descriptive permettront de faire un état des lieux des pratiques et d'améliorer les connaissances actuelles. De plus, ils contribueront à alimenter les réflexions sur la prescription de neuroleptiques chez les patients souffrant de schizophrénie et consommant du cannabis.

C- Objectif :

L'objectif de cette étude descriptive est double.

D'une part, l'étude vise à décrire les caractéristiques cliniques des patients atteints de schizophrénie qui présentent une décompensation psychotique suite à une consommation de cannabis.

D'autre part, elle vise à exposer les caractéristiques pharmacologiques des neuroleptiques à action prolongée ou de la Clozapine qui constituent le traitement de fond de ces patients.

D- Méthodes :

1- Etapes avant la mise en œuvre du projet de recherche :

Pour instaurer cette étude, nous sommes passés par plusieurs étapes.

Dans un premier temps, nous avons établi l'objectif de l'étude afin de définir les critères d'inclusion ainsi que les données que nous allions recueillir. De plus, nous avons contacté les psychiatres travaillant dans différentes unités du centre hospitalier Gérard Marchant pour leur proposer de participer à l'étude.

Dans un second temps, nous avons pris contact avec la FERREPSY Occitanie, un organisme qui soutient les projets de recherche en psychiatrie et en santé mentale. Ce sont Alexandrine SALIS, chargée de recherche et Soukaina CHOUIBA, attachée de recherche clinique qui se sont occupées de notre étude. Afin de respecter les contraintes éthiques et réglementaires en vigueur, nous avons dû rédiger un certain nombre de documents :

- Un **résumé de l'étude** afin qu'elle soit enregistrée sur le Health Data Hub,
- Une **affiche d'information**, exposée dans les 5 unités participantes de l'étude, à destination des patients et de leur famille afin de les informer que leur médecin psychiatre participe à notre étude,
- Une **notice d'information** pouvant être remplie par le patient ou par son représentant légal en cas d'opposition à l'utilisation de ses données,
- Une **fiche de recueil des données** applicable à l'ensemble des patients.

Pour finir, je me suis rendue dans chaque unité participante de l'étude afin de présenter le projet de recherche aux équipes médicales.

2- Source de donnée :

Les données recueillies dans cette étude proviennent des dossiers médicaux de patients du centre hospitalier Gérard Marchant. Cinq unités d'hospitalisation complète ont participé à l'étude dont trois unités d'admission (CERVANTES, CLAUDEL et VAN GOGH) et deux unités de suite (BONNAFE et MAUPASSANT).

3- Description de la cohorte :

Afin d'être inclus dans l'étude, les patients devaient répondre à un certain nombre de critères :

- Avoir un diagnostic de schizophrénie,
- Être âgé de 18 ans ou plus,
- Être hospitalisé au sein d'une des 5 unités d'hospitalisation complète participantes du Centre hospitalier Gérard Marchant (CERVANTES, CLAUDEL, MAUPASSANT, VAN GOGH, BONNAFE),
- Avoir consommé du cannabis, confirmé par un test de dépistage urinaire ou mentionné dans le dossier du patient,
- Recevoir un traitement par Neuroleptique à Action prolongée et / ou par Clozapine afin de pouvoir confirmer l'observance médicamenteuse. Pour la clozapine, un dosage plasmatique peut être réalisé à cet effet, néanmoins, il n'est pas systématiquement effectué. En ce qui concerne les NAP, l'injection précédente permet d'attester de la compliance au traitement. Ce critère vise à éviter tout biais résultant d'une décompensation liée à une non prise du traitement médicamenteux. Néanmoins, un certain nombre de patients n'ont pas pu être inclus dans l'étude pour cette raison.

La consommation d'autres toxiques que le cannabis ne constitue pas un critère d'exclusion. Néanmoins cela est mentionnée dans les informations recueillies.

4- Recueil des données :

Parmi les documents que nous avons élaborés avec la FERREPSY Occitanie figurait la fiche de recueil des données, applicable à l'ensemble des patients. Ce document contient les informations suivantes :

- Informations générales du patient
- Informations de recherche (date de remise de la notice d'information)
- Informations spécifiques au patient (origine, logement, allocation adulte handicapé)
- Informations cliniques
- Informations sur le traitement neuroleptique et sur les autres traitements
- Informations sur la décompensation correspondant à l'étude

Voici le document spécialement conçu pour la collecte des données :

	Fiche de Recueil L'impact de l'utilisation concomitante du cannabis et des médicaments neuroleptiques dans la décompensation psychotique de patients atteints de schizophrénie : une étude descriptive CANDEPS	
---	---	---

INFORMATION GENERALE

Initiale Patient	<input type="text"/> <input type="text"/> <small>Nom Prénom</small>
Date de naissance (mois et année)	_ _ / _ _ _ _
Sexe	<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme
N° patient	_ _ _

INFORMATION RECHERCHE et REMISE NOTICE INFORMATION
--

Date de remise NI	_ _ / _ _ / _ _ _ _
-------------------	-------------------------

INFORMATION PATIENT

Origine Ethnique	
Logement	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Allocation Adulte Handicapé	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

INFORMATION CLINIQUE

Date de diagnostic de la schizophrénie	_ _ / _ _ _ _
Forme clinique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Autre comorbidités	Si oui, Précisez :
Motif de l'hospitalisation	
Motif d'hospitalisation correspond à la décompensation de l'étude ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si non, Précisez :
Durée de l'hospitalisation (en jours)	

Autres traitements	
Traitement(s) et autres substances inhibiteur(s) –trice(s) ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, Précisez :
Traitement(s) et autres substances inducteur(s) –trice(s) ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, Précisez :

INFORMATION SUR LA DECOMPENSATION CORRESPONDANT A L'ETUDE	
Durée de décompensation (en jours)	
Consommation Cannabis confirmé par ?	<input type="checkbox"/> Test Positif <input type="checkbox"/> Indication dans le dossier médical
Depuis combien de temps le cannabis est pris ?	<input type="checkbox"/> Aigue (< à 3 mois) <input type="checkbox"/> Chronique (> à 3 mois)
Autre toxique mentionné dans le dossier médical ou détecté ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non connue Si oui, précisez :
Mode d'hospitalisation	<input type="checkbox"/> Libre <input type="checkbox"/> Sans consentement ☛ Si soin sans consentement, précisez : <input type="checkbox"/> Soins à la demande d'un tiers (SDT) <input type="checkbox"/> Ordonnance Provisoire de Placement (OPP) <input type="checkbox"/> Soins sur décision d'un représentant de l'Etat (SDRE) <input type="checkbox"/> D398 <input type="checkbox"/> Personnes jugées pénalement irresponsables - art. L122.1 <input type="checkbox"/> Soins psychiatriques pour péril imminent
Isolement au moment de la décompensation ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Contention au moment de la décompensation ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Caractérisation de la décompensation	

5- Analyse des données et statistiques :

Au cours de cette étude, nous avons analysé :

- Les caractéristiques **sociodémographiques** des patients : sexe, âge lors de l'inclusion dans l'étude, logement, allocation aux adultes handicapés,
- Les caractéristiques **cliniques** des patients : âge lors du diagnostic de schizophrénie, forme clinique de schizophrénie, comorbidités, motif d'hospitalisation,

- Les caractéristiques **pharmacologiques** des médicaments neuroleptiques : nom du neuroleptique, génération, dosage, posologie, date d'introduction, durée au bout de laquelle le patient a décompensé après l'introduction du neuroleptique
- Les caractéristiques de la **décompensation psychotique** : durée de la décompensation, mode d'hospitalisation (libre ou sans consentement), nécessité d'un isolement et/ou d'une contention, caractérisation de l'épisode aigu
- Les caractéristiques de la **consommation de cannabis et d'autres toxiques** : durée de la consommation de cannabis (aigüe ou chronique), confirmation de la consommation de cannabis (toxiques urinaires positifs ou indication dans le dossier médical) et présence ou non d'autres toxiques.

Ensuite, nous avons effectué une **analyse statistique descriptive** de l'ensemble des données recueillies. Les données quantitatives sont présentées à l'aide de l'effectif de données renseignées, du minimum, du maximum, de la moyenne, de l'écart-type, de la médiane et des valeurs extrêmes. Quant aux données qualitatives, elles sont présentées à l'aide d'effectif et de pourcentage.

E- Résultats :

Le recueil des données a débuté le 1^{er} mai 2023 et s'est achevé le 31 décembre 2023. Au cours de cette période de huit mois, neuf patients ont répondu aux critères d'inclusion de l'étude. Un seul patient a décliné sa participation à l'étude et nous n'avons pas pu solliciter le consentement d'un autre patient. En effet, ce dernier répondait aux critères d'inclusions mais son identification a été tardive et son accord n'a pas pu être obtenu avant sa sortie de l'hôpital. Pour son plus grand bien, il n'a pas été réhospitalisé au cours de l'étude. De plus, un patient hospitalisé en unité de suite a été inclus à deux reprises. Au total, la fiche de recueil de données a été complétée 8 fois.

Les patients inclus dans l'étude étaient tous des hommes âgés en moyenne de 37 ans. Six patients avaient un diagnostic de schizophrénie paranoïde, un patient avait un diagnostic de manie avec symptômes psychotiques et un était diagnostiqué schizo-affectif. Lors du diagnostic, ces derniers étaient assez jeunes, de 18 ans pour le plus jeune à 27 ans pour le plus âgé avec une moyenne de 21 ans. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature qui décrivent un début de la maladie chez le jeune adulte entre 18 et 25 ans (2) . De plus, la majorité des patients inclus dans l'étude présentait une autre pathologie non psychiatrique.

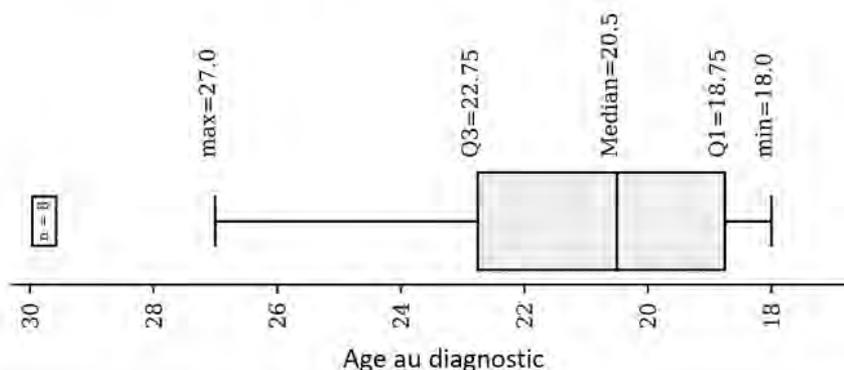
En ce qui concerne les informations sociales, cinq patients possédaient un logement en dehors de l'hôpital, un était hospitalisé en unité de suite depuis de nombreuses années et un patient était sans domicile fixe. A l'exception d'un patient, ils touchaient tous l'Allocation aux Adultes Handicapés. C'est une prestation sociale qui permet de garantir un revenu minimal pour les personnes atteintes d'un handicap (79).

INFORMATION GENERALE					
Statistique			Age à l'inclusion (années)		
N			8		
Moyenne ± Ecart type			37.49 ± 6.04		
Min ; Max			28.87 ; 44.92		
Médiane			39.89		
Q1 ; Q3 (Intervalle interquartile)			31.73 ; 41.69 (9.96)		
INFORMATION PATIENT					
Sexe			Origine Ethnique		
Modalité	N	%	Modalité	N	%
Homme	8	100%	Français	4	100%
Femme	0	0%	Franco-marocain	2	25%
Total	8	100%	Algérien	1	12,5%
			Franco-guinéen	1	12,5%
			Total	8	100%
Logement			Allocations aux Adultes Handicapés		
Modalité	N	%	Modalité	N	%
Oui	5	62,5%	Oui	7	87,5%
Non	3	37,5%	Non	1	12,5%
Total	8	100%	Total	8	100%

INFORMATION CLINIQUE

Age au diagnostic (en années)

Statistique	Age au diagnostic (en années)
N	8
Moyenne ± Ecart type	21.25 ± 3.37
Min ; Max	18.0 ; 27.0
Médiane	20.5
Q1 ; Q3 (Intervalle interquartile)	18.75 ; 22.75 (4.0)



Forme clinique

Modalité	N	%
Schizophrénie paranoïde	6	75.0%
Manie avec symptômes psychotiques	1	15.0%
Shizo-affectif	1	12.5%
Total	8	100%

Autre comorbidités

Modalité	N	%
Oui	6	75.0%
Non	2	25.0%
Total	8	100%

Autre comorbidité - précision :

Modalité	N	%
- Asthme, douleurs rachidiennes et périphériques	2	33.33%
- Colite néphrétique, perforation tympanique post traumatique	1	16.67%
- Eczéma	1	16.67%
- Hépatite virale chronique B sans agent delta	1	16.67%
- Tumeur neuroendocrine	1	16.67%
Total	6	100%

A présent, les informations concernant la décompensation psychotique. Pour la majorité des patients, le motif d'hospitalisation ne correspondait pas à la décompensation psychotique de l'étude.

Motif de l'hospitalisation		
Modalité	N	%
- Patient en hospitalisation de longue durée depuis 2001 à la suite d'une décompensation délirante sur rupture de traitement	2	25%
- Difficulté de maintien au domicile avec recrudescence d'éléments psychotiques liés à une consommation de cannabis	1	12,5%
- Décompensation psychotique dans un contexte de consommation de toxiques (LSD, cocaïne, poopers)	1	12,5%
- Décompensation suite à une rupture partielle de traitement	1	12,5%
- Interpellation pour vol dans un contexte de consommation de toxique (alcool, cannabis). Le patient est difficilement gérable la nuit.	1	12,5%
- Rupture de traitement et décompensation délirante	1	12,5%
- Trouble du comportement sur la voie publique (accélération psychomotrice, discours logorrhéique, tachypsie, idées délirantes mégalomaniaques, idées de persécution, humeur exaltée) dans un contexte de rupture potentielle de traitement	1	12,5%
Total	8	100%

Motif correspondant à la décompensation de l'étude		
Modalité	N	%
Non	6	75%
Oui	2	25%
Total	8	100%

Précision :		
Modalité	N	%
Autre décompensation durant l'hospitalisation	6	75%
Total	8	100%

Cela sous-entend que les patients ont été exposés au cannabis pendant leur hospitalisation à l'origine d'un autre épisode aigu. Ce point est important à souligner car il témoigne d'un accès aux drogues au sein du centre hospitalier que les soignants ne peuvent contrôler. De plus, cette consommation de substance prolonge la durée d'hospitalisation des patients ce qui entraîne une augmentation des coûts et un risque potentiel de pénurie de place pour d'autres patients nécessitant une hospitalisation. En moyenne, les patients sont restés 47 jours au Centre Hospitalier Gérard Marchant. Les données du patient en unité de suite ont été exclues pour le calcul de cette valeur.

Durée de l'hospitalisation	
Statistique	Durée de l'hospitalisation (en jours)
N	6
Moyenne ± Ecart type	47.33 ± 34.17
Min ; Max	7.0 ; 90.0
Médiane	40.5
Q1 ; Q3 (Intervalle interquartile)	23.5 ; 76.25 (52.75)

Cependant, tous les patients étaient des consommateurs chroniques de cannabis, c'est-à-dire qu'ils en faisaient usage depuis plus de trois mois, ce qui indique que l'hôpital n'était pas leur premier lieu d'exposition. Pour cinq patients, la consommation de cannabis était indiquée dans le dossier médical, c'est-à-dire que le patient avait rapporté aux soignants sa consommation. Les autres patients avaient quant à eux des toxiques urinaires positifs au cannabis. Néanmoins, la quantité consommée n'est pas connue. En effet, les dosages urinaires de cannabis réalisés sont qualitatifs. Ils permettent de détecter la présence ou l'absence du métabolite inactif du cannabis, le THC-COOH dans les urines mais ne permettent pas de le quantifier. En ce qui concerne les autres toxiques, un seul patient consommait également de l'alcool.

Consommation de cannabis confirmée		
Modalité	N	%
Indication dans le dossier médical	5	62.5%
Test positif	3	37.5%
Total	8	100%
<i>Précision, cas d'un patient :</i>		
Modalité		
Consommation de cannabis presque quotidienne. La consommation majeure les hallucinations audio-visuelles et les idées de persécution du patient. Néanmoins, pas de franche décompensation.		
Depuis combien de temps le cannabis est-il consommé ?		
Modalité	N	%
Chronique (> à 3 mois)	8	100.0%
Aigüe (< à 3 mois)	0	0%
Total	8	100%
Autres toxiques renseignés dans le dossier médical		
Modalité	N	%
Non*	3	37.5%
Non connue**	4	50%
Oui***	1	12.5%
Total	8	100%
Détails :		
* : Toxique urinaire négatif		
** : Pas de toxique urinaire réalisé ou non mentionné dans le dossier médical		
*** : Autre toxique mentionné dans le dossier médical		
<i>Précision :</i>		
Modalité	N	%
- Aucun autre toxique détecté dans les toxiques urinaires du patient	3	37,5%
- Aucun autre toxique mentionné dans le dossier médical	3	37,5%
- Consommation chronique d'alcool mais non mentionnée dans les observations médicales lors de la décompensation	1	12,5%
- Consommation d'alcool mentionnée dans le dossier	1	12,5%
Total	8	100%

En moyenne, la décompensation psychotique a duré quinze jours. La moitié des patients a dû être isolée pendant cette période mais aucun n'a dû être contentionné. Un seul patient avait décidé librement d'être hospitalisé. Il s'agit de celui en unité de suite inclus à deux reprises. Pour les autres, leur hospitalisation avait été sollicitée par un tiers ou décidée par un représentant de l'Etat.

Durée de décompensation (en jours)	
Statistique	Durée de décompensation (en jours)
N	7
Moyenne ± Ecart type	14.86 ± 11.13
Min ; Max	5.0 ; 31.0
Médiane	11.0
Q1 ; Q3 (Intervalle interquartile)	6.5 ; 22.0 (15.5)

Mode d'hospitalisation		
Modalité	N	%
Sans consentement	6	75.0%
Libre	2	25.0%
Total	8	100%

Si soin sans consentement, précisez		
Modalité	N	%
Soins à la demande d'un tiers (SDT)	4	66.67%
Soins sur Décision d'un Représentant de l'Etat (SDRE)	2	33.33%
Total	6	100%

Isolement au moment de la décompensation		
Modalité	N	%
Non	4	50.0%
Oui	4	50.0%
Total	8	100%

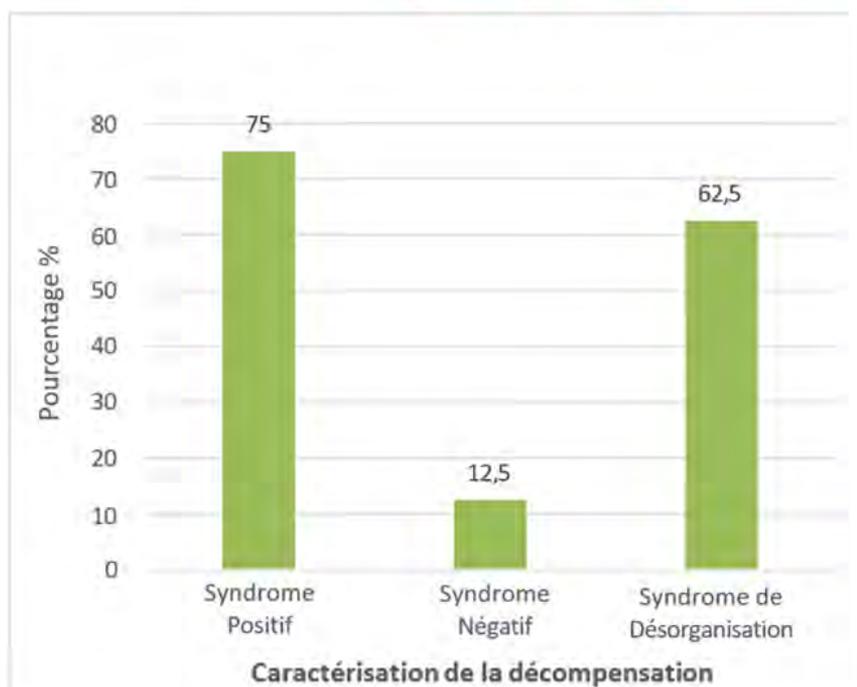
Contention au moment de la décompensation ?		
Modalité	N	%
Non	8	100.0%
Oui	0	0%
Total	8	100%

Lors de cet épisode aigu, deux types de syndrome ont principalement été observés. Un syndrome positif est survenu chez 75% des patients, caractérisé par des idées délirantes mégalomaniaques ou de persécution ainsi que des hallucinations acoustico-verbales. Un syndrome de désorganisation a été constaté chez 62,5% des patients, se manifestant par des barrages, des rires et sourires immotivés, des propos délirants, décousus, interprétatifs et persécutoires ainsi qu'une désorganisation psycho-comportementale importante. Une minorité de patients (12,5%) a présenté un syndrome négatif caractérisé par une majoration de l'apragmatisme et de l'incurie. Ces observations rejoignent celles de la méta-analyse publiée en 2010 qui décrit une augmentation des symptômes positifs suite à une consommation de cannabis (66). Cela peut s'expliquer par l'augmentation de la libération de dopamine dans la voie méso-limbique induite par l'action du THC sur les récepteurs CB1. Comme détaillés précédemment les symptômes positifs de la schizophrénie seraient liés à un excès de dopamine dans cette voie (15). La consommation de cannabis pourrait donc augmenter les symptômes positifs des patients atteints de schizophrénie et interagir également avec leurs médicaments neuroleptiques qui sont antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2.

Caractérisation de la décompensation		
Modalité	N	%
- Discours désorganisé, idées délirantes mégalomaniaques, quelques éléments de désorganisation	1	12.5%
- Désorganisation, majoration de l'apragmatisme et de l'incurie	1	12.5%
- Désorganisation, présentation exaltée, propos délirants, décousus, interprétatifs et persécutoires	1	12.5%
- Désorganisation psycho-comportementale importante, quelques propos délirants, bizarrerie de contact	1	12.5%
- Idées délirantes de persécution, éléments mégalomaniaques	1	12.5%
- Recrudescence délirante, discours envahi par une activité délirante de type mégalomanie, humeur légèrement exaltée	1	12.5%
- Majoration des consommations de cannabis depuis 1 mois à l'origine : *D'une recrudescence hallucinatoire. Le patient ne perçoit pas le contenu des propos de ses hallucinations audio-visuelles *De barrages, rires et sourires immotivés *Bizarrerie de contact *De regards fixes	1	12.5%
- Majoration des hallucinations audio-visuelles et des idées de persécution	1	12.5%
Total	8	100%

Code couleur :

- Signes cliniques en rapport avec un : - **Syndrome positif**
 - **Syndrome négatif**
 - **Syndrome de désorganisation**



Les informations concernant le traitement neuroleptique sont les suivantes. Sur les 8 patients inclus dans l'étude, 6 étaient traités par Clozapine (LEPONEX), 2 par Palipéridone (XEPLION) et 1 par Halopéridol (HALDOL DECANOAS). On constate que les patients sont très majoritairement traités par des neuroleptiques atypiques, la Clozapine et la Palipéridone. En effet un seul patient était co-traité par un neuroleptique typique, l'Halopéridol (HALDOL DECANOAS) et un neuroleptique atypique, la Clozapine.

INFORMATION SUR LE TRAITEMENT NEUROLEPTIQUE		
Nom		
Modalité	n*	%
Clozapine - LEPONEX	6	66.67%
Palipéridone - XEPLION	2	22.23%
Halopéridol - HALDOL DECANOAS	1	11.12%
Total	9	100%
n* : nombre de neuroleptiques prescrit		
Catégorie		
Modalité	n*	%
Atypique	8	88.89%
Typique	1	11.12%
Total	9	100%

Concernant les posologies des neuroleptiques. Les patients recevaient en moyenne 437,5 mg de Clozapine par jour avec un minimum de 225 mg par jour et un maximum de 700 mg par jour. Ces valeurs sont en accord avec les posologies moyennes efficaces renseignées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui sont comprises entre 200 à 450 mg par jour avec une posologie maximale à 900 mg par jour. Les patients traités par Palipéridone (XEPLION) recevaient en moyenne une injection de 125 mg toutes les 4 semaines. Cela correspond à la fourchette haute des posologies d'entretien fournies par le RCP qui sont comprises entre 25 à 150 mg toutes les 4 semaines. Le patient traité par Halopéridol (HALDOL DECANOAS) recevait quant à lui une injection de 250 mg toutes les 4 semaines. Cette posologie est supérieure à la posologie adulte renseignée dans le RCP mais inférieure à la posologie maximale fournie qui est de 300 mg toutes les 4 semaines. On constate que la majorité des patients recevait des doses thérapeutiques comprises dans la plage des posologies moyennes efficaces. Toutefois les valeurs étaient plutôt comprises dans la partie haute de cette plage de données.

Dosage	
→<u>Clozapine</u> :	
Statistiques	Dosage (en mg)
N	6
Moyenne ± Ecart type	437.5 ± 210.8
Min ; Max	225 ; 700
Médiane	350
→<u>Palipéridone – XEPLION</u> :	
Statistiques	Dosage (en mg)
N	2
Moyenne	125
Min ; Max	100 ; 150
→<u>Halopéridol – HALDOL DECANOAS</u> :	
Statistiques	Dosage (en mg)
N	1
Moyenne	250

En ce qui concerne la clozapine, la majorité des patients inclus dans l'étude étaient sous ce traitement. Pour seulement 2 des 6 patients traités, un dosage plasmatique de la clozapine, appelé clozapinémie avait été réalisé au moment de la décompensation psychotique.

Clozapinémie			Si oui, valeur seuil atteinte ?		
Modalité	N	%	Modalité	N	%
Non	4	66,67%	Non	1	50%
Oui	2	33%	Oui	1	50%
Total	6	100%	Total	8	100%

Au centre hospitalier Gérard Marchant, les normes sont les suivantes :

- Clozapinémie = 350 – 600 µg/L
- Ratio $\frac{\text{Clozapine}}{\text{N-desméthylclozapine}}$ chez les fumeurs = 0,4 – 0,7
- Ratio $\frac{\text{Clozapine}}{\text{N-desméthylclozapine}}$ chez les non-fumeurs = 0,45 – 0,7

Pour le patient sous 400 mg de clozapine par jour, les valeurs obtenues de clozapinémie (364µg/L) et du ratio clozapine / N-desméthylclozapine (0,56) étaient dans les normes. Pour le patient qui recevait une dose quotidienne de 700mg de clozapine, la valeur obtenue de clozapinémie (654µg/L) était supérieure à la valeur maximale et celle du ratio était inférieure à la valeur minimale fumeur (0,37).

Etant donné que les hydrocarbures aromatiques polycycliques sont des inducteurs puissants du cytochrome 1A2, il existe une norme du ratio clozapine / N-desméthylclozapine pour les fumeurs et une pour les non-fumeurs. Les valeurs cibles pour les non-fumeurs sont un peu plus élevées que celles pour les fumeurs. Néanmoins, de nombreux autres facteurs peuvent faire varier la clozapinémie ainsi que le ratio. On peut citer notamment :

- L'avancé en âge car elle entraîne une diminution des capacités métaboliques et d'élimination, à l'origine d'une augmentation de la clozapinémie.
- Une consommation de caféine supérieure à 400mg/jour (soit environ quatre tasses de café) serait susceptible d'augmenter la clozapinémie. En effet, la caféine est un faible inhibiteur du cytochrome 1A2.
- Les interactions médicamenteuses : les principes actifs qui inhibent les cytochromes dont la clozapine est substrat risquent d'augmenter la clozapinémie ainsi que le ratio clozapine / N-desméthylclozapine. Inversement, les inducteurs enzymatiques seront à l'origine d'une diminution de la clozapinémie et du ratio. Au cours de l'étude, nous avons identifié deux interactions médicamenteuses de plus que celles explicitées dans la partie I-C- 6- b. La première concerne le lansoprazole (LANZOR) et la clozapine. Le lansoprazole agit à la fois comme un inhibiteur puissant du CYP2C19 et comme un inducteur modéré du CYP1A2. Cette association peut diminuer la

concentration plasmatique de la clozapine en raison de l'effet inducteur du lansoprazole. Par conséquent, l'efficacité de la clozapine peut être diminuée (36). La seconde interaction concerne l'halopéridol (HALDOL DECANOAS) et la clozapine. L'halopéridol est un inhibiteur puissant du CYP2D6. Cependant, étant donné que la clozapine est un substrat minoritaire du CYP2D6, une interaction pharmacocinétique majeure est moins probable (36).

Pour finir, les patients ont décompensé environ 70 jours (médiane) après l'introduction du NAP ou de la clozapine. Seul deux patients avaient eu une modification de posologie du neuroleptique dans le mois ayant précédé leur décompensation.

Modification de posologie récente (dans le mois) de NAP ou Clozapine		
Modalité	N	%
Non	6	75.0%
Oui	2	25.0%
Total	8	100%
Au bout de combien de temps le patient a-t-il décompensé après l'introduction du neuroleptique (en jours) :		
Statistique	Au bout de combien de temps le patient a-t-il décompensé après l'introduction du neuroleptique ? (En jours)	
N	7	
Moyenne ± Ecart type	1349,14 ± 2084,12	
Min ; Max	13,0 ; 5296,0	
Médiane	70	
Métabolisme médié par des cytochromes :		
Modalité	N	%
Oui	8	100.0%
Non	0	0%
Total	8	100%
Métabolisme médié par des cytochromes, précision :		
	Modalité	n* %
Clozapine – LEPONEX :		
- Substrat majoritaire des cytochromes : 1A2, 2C19, 3A4		6 66.67%
- Substrat minoritaire des cytochromes : 2C9 et 2D6		
Halopéridol - HALDOL DECANOS :		1 11.12%
- Métabolisé par le cytochrome 3A4 et 2D6		
Palipéridone – XEPLION :		2 22.23%
- Des études in vitro suggèrent que le cytochrome 2D6 et le 3A4 jouent un rôle dans le métabolisme de la Palipéridone. Néanmoins, il n'y a pas de preuve in vivo que ces isoenzymes jouent un rôle significatif		
Total		9 100%

AUTRES TRAITEMENTS		
Traitements et autres substances inhibitrices		
Modalité	N	%
Oui	8	100.0%
Non	0	0%
Total	8	100%
<i>Précision :</i>		
- Le tétrahydrocannabinol (THC) inhibe in vitro le cytochrome 2C19	6	75.0%
- Le cannabidiol (CBD) est un inhibiteur puissant du cytochrome 3A4 et modéré du CYP 1A2	6	75.0%
- Le THC et le CBD inhibent le CYP2D6	2	25.0%
- Le lansoprazole est un inhibiteur puissant du CYP 2C19	2	25.0%
- L'halopéridol est un inhibiteur puissant du CYP2D6	1	12.5%
Traitements et autres substances inductrices :		
Modalité	N	%
Oui	6	75.0%
Non	2	25.0%
Total	8	100%
<i>Précision :</i>		
Modalité	N	%
- Les hydrocarbures polycycliques aromatiques générés par la combustion incomplète d'une substance organique (tabac, cannabis) sont des inducteurs puissants du CYP1A2	6	100%
- Le lansoprazole est un inducteur modéré du CYP1A2	2	33,33%

F- Discussion :

Les patients inclus dans l'étude pour décompensation psychotique suite à une consommation de cannabis étaient des hommes principalement atteints de schizophrénie paranoïde. Lors de leur épisode aigu, deux types de syndromes ont principalement été observés, il s'agit d'un syndrome positif et d'un syndrome de désorganisation. En effet, seule une minorité de patients a présenté un syndrome négatif. La majorité des patients était traitée par un neuroleptique atypique. La clozapine était le neuroleptique le plus fréquemment retrouvé chez ces patients. Toutefois, certains bénéficiaient d'une prise en charge par un neuroleptique à action prolongée tels que la palipéridone, spécialité XEPLION ou l'halopéridol, spécialité HALDOL DECANOAS. Les patients recevaient des doses thérapeutiques comprises dans la partie haute de la plage des posologies moyennes efficaces. Néanmoins, la consommation chronique de cannabis par les patients serait susceptible d'entraîner des interactions pharmacocinétiques avec leur traitement neuroleptique. Toutefois, le niveau d'interaction n'a pu être quantifié. En effet, une étude clinique serait nécessaire pour y parvenir.

Les résultats de notre étude nommée CANDEPS présentent des **différences** par rapport à ceux de l'étude suédoise publiée en 2024 (3) présentée dans la partie I-B- 6-. Voici un tableau comparatif des deux études.

Tableau 8- Comparaison entre l'étude Suédoise publiée dans *Schizophrenia Bulletin* et l'étude CANDEPS menée dans le cadre de cette thèse

	Etude suédoise	Etude CANDEPS
Type d'étude	Etude de cohorte	Etude descriptive
Durée	Entre juillet 2006 et décembre 2021	Du 01 mai 2023 au 31 décembre 2023
Nombre de patient	1820 patients	8 patients
Age	De 16 à 64 ans	18 ans et plus
Lieux de l'étude	Suède	5 unités du Centre Hospitalier Gérard Marchant
Diagnostic	Premier épisode de psychose non affectif	Schizophrénie
Cannabis	Trouble de l'usage du cannabis	Consommation de cannabis aiguë ou chronique

Neuroleptiques	Formes orales et injectables à action prolongée	Clozapine et neuroleptiques à action prolongée uniquement
-----------------------	---	---

Cette étude de cohorte suédoise avait pour objectif de comparer l'efficacité des antipsychotiques pour réduire le risque d'hospitalisation liée à une rechute psychotique. Seules les personnes présentant un premier épisode de psychose non affectif associé à un trouble de l'usage du cannabis ont été incluses dans l'étude. Les résultats ont révélé l'efficacité de la clozapine et des formes injectables à action prolongée de rispéridone, d'aripiprazole et de palipéridone pour réduire le risque d'hospitalisation liée à une rechute psychotique.

Dans le cas de notre étude CANDEPS, la majorité des patients inclus pour décompensation psychotique étaient traités par clozapine. Cependant, ils étaient atteints de schizophrénie depuis plusieurs années et étaient des consommateurs chroniques de cannabis. En effet, la poursuite d'une consommation de cannabis après un premier épisode psychotique peut avoir des répercussions négatives sur le pronostic médical (3). Cela souligne l'importance d'initier précocement le traitement par la clozapine, même lors du premier épisode de psychose en cas de résistance à deux autres neuroleptiques, dont au moins un atypique. Effectivement, en plus de son effet antipsychotique, la clozapine s'est révélée être plus efficace que les autres neuroleptiques pour réduire la consommation de substances (41).

Notre étude descriptive CANDEPS présente toutefois des **limites**.

Tout d'abord, le nombre de patients inclus dans l'étude est limité, d'une part, par les critères d'inclusion que nous avons fixés, notamment le fait d'inclure uniquement des patients sous NAP ou sous clozapine et d'autre part, par la difficulté à recruter les patients. En effet, l'identification des patients répondant aux critères d'inclusion s'est parfois avérée compliquée. N'étant pas constamment présente au sein de l'hôpital, je dépendais du personnel soignant pour me fournir ces informations. Ayant une charge de travail importante, il leur arrivait parfois d'omettre de me tenir informée, ce qui a conduit à manquer certains patients. Néanmoins, dans la plupart des cas les psychiatres étaient très réactifs et l'inclusion des patients se déroulait sans problème. De plus, le fait de nécessiter d'une non opposition des patients rajoutait une difficulté au recrutement. En effet, un patient a refusé d'être inclus dans l'étude et nous n'avons pas réussi à obtenir le consentement d'un patient en raison d'une identification tardive.

Ensuite, nous n'avons pas toujours pu bénéficier d'une clozapinémie au moment de la décompensation afin d'attester de l'observance médicamenteuse. Néanmoins, les patients étaient pour la plupart déjà hospitalisés au moment de l'épisode aigu. L'administration des médicaments au sein de l'hôpital est assurée par les infirmiers ce qui garantit dans une certaine mesure leur prise.

Notre étude descriptive CANDEPS présente plusieurs **avantages**.

Tout d'abord, les patients inclus proviennent tous du Centre Hospitalier Gérard Marchant mais de différentes unités. L'admission dans ces unités est déterminée par le lieu de résidence des patients ce qui permet de couvrir une large partie de Toulouse et de ses environs offrant ainsi une population diversifiée.

Ensuite, bien que notre échantillon de patients soit limité, les données cliniques recueillies pour chaque patient sont très détaillées. L'accès aux dossiers médicaux contenant notamment les observations cliniques, les biologies et l'historique des médicaments, a permis une collecte exhaustive des informations. En cas de doute, il était possible de consulter les psychiatres des unités concernées. De plus, la plupart des patients inclus dans l'étude étaient bien connus des services ce qui assure ainsi la fiabilité des informations obtenues.

Pour finir, le fait d'avoir effectué une partie de mon stage d'externat au Centre Hospitalier Gérard Marchant m'a permis de me familiariser avec le fonctionnement de l'hôpital et des unités, de maîtriser le logiciel utilisé et de faire connaissance avec les équipes médicales. Ce stage m'a également donné l'opportunité de rencontrer le Dr Ellynn CLERC, psychiatre à l'Unité CERVANTES et co-directrice de ma thèse, dont le soutien a été essentiel à la réalisation de cette étude. Ces aspects ont grandement facilité l'adhésion des équipes à l'étude. En effet, bien que j'ai moi-même réalisé la collecte des données, l'identification des patients et l'obtention de leur consentement étaient effectuées par l'équipe médicale. Sans leur soutien, cette étude n'aurait pas été possible.

G- Ouverture :

1- Ouverture clinique :

a) Clozapine :

La clozapine semble être le neuroleptique le plus impacté par la consommation de cannabis dans cette étude. En effet, sur les 8 patients inclus, seul deux patients n'étaient pas traités par clozapine. De plus, les sujets de l'étude étaient en moyenne atteints de schizophrénie depuis 16 ans. En effet, ils avaient en moyenne 21 ans lors du diagnostic contre 37 ans lors de leur inclusion dans l'étude.

Dans le cas de patients qui souffrent de schizophrénie depuis plusieurs années et qui consomment du cannabis de manière chronique, il convient de s'interroger sur le réel bénéfice à prescrire la clozapine. D'une part, du fait de l'interaction pharmacocinétique avec les hydrocarbures aromatiques polycycliques qui vont accélérer le métabolisme de la clozapine diminuant ainsi son activité. D'autre part, du fait des contraintes que le traitement impose :

- Faire une NFS toutes les semaines pendant les 18 premières semaines afin de prévenir la survenue d'une agranulocytose,
- Prendre plusieurs prises de clozapine quotidiennement,
- Réaliser des clozapinémies afin, entre autres, de vérifier l'observance au traitement et de pouvoir ajuster la posologie en cas d'interaction médicamenteuse.

De plus, les patients consommateurs de cannabis sembleraient être moins observant envers leur traitement médicamenteux (66). Cela pourrait leur faire courir un risque plus important que les autres patients non consommateurs de cannabis traités par clozapine. Néanmoins, comme vu précédemment, la clozapine s'est révélée être plus efficace que les autres neuroleptiques pour réduire la consommation de substances dont le cannabis (41). Si le rapport bénéfice/risque penche en faveur de la prescription de clozapine, il serait préférable de limiter le nombre de prises à deux par jour maximum, dans le but de réduire le risque de non-observance. De plus, il serait nécessaire que le patient réalise régulièrement des dosages sanguins de clozapine. Cela permettrait, d'une part, de contrôler l'observance médicamenteuse et, d'autre part, de prévenir l'apparition d'éventuels effets indésirables. En effet, si un patient qui consomme du cannabis cesse brusquement sa consommation, l'effet inducteur des hydrocarbures aromatiques polycycliques disparaîtra après 2 à 3 semaines, ce qui pourrait entraîner un surdosage de clozapine.

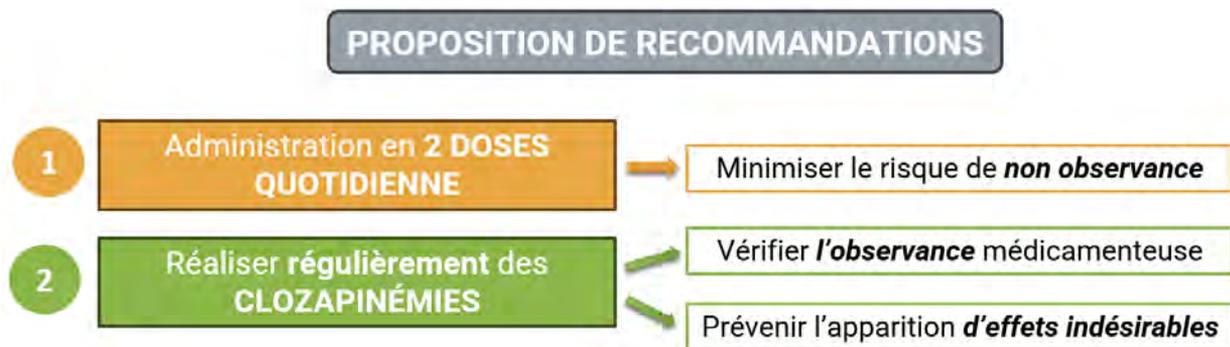


Figure 12 - Proposition de recommandations lors de la prescription de clozapine chez des patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis

b) Neuroleptiques à action prolongée :

De manière générale, la voie d'administration des NAP paraît plus adaptée aux patients qui consomment du cannabis. En effet, avec une seule injection intramusculaire toutes les 14, 21, 28 ou 84 jours, le risque de non-observance médicamenteuse est réduit. De plus, de récentes études publiées à ce sujet (80) (3) ont démontré la supériorité des NAP par rapport à leurs formulations orales équivalentes pour prévenir les risques de rechute chez des patients consommateurs de cannabis.

En considérant les interactions pharmacocinétiques potentielles entre les NAP et le cannabis, nous vous proposons les recommandations suivantes.

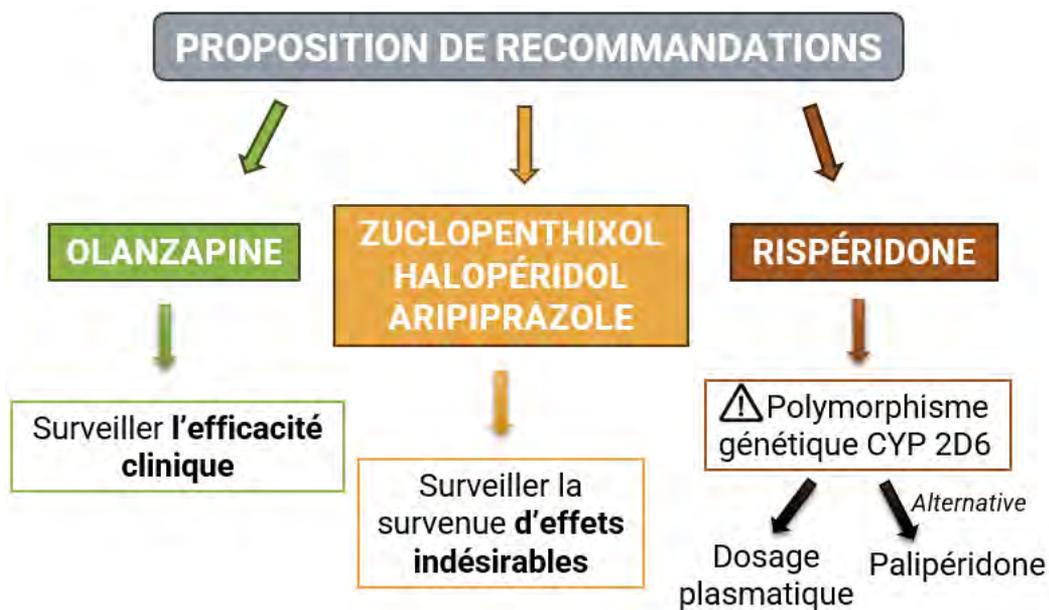


Figure 13 - Proposition de recommandations lors de la prescription de certains neuroleptiques à action prolongée chez des patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis

Pour l'**Olanzapine**, commercialisée sous le nom de ZYPADHERA, une surveillance clinique est recommandée et une augmentation de la posologie de l'olanzapine peut être envisagée si nécessaire (35). En effet, lors des études d'interaction, seule une augmentation légère à modérée de la clairance de l'olanzapine a été observé lors de son administration concomitante avec un inducteur du CYP1A2. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques générés par la combustion incomplète d'une substance organique sont des inducteurs puissants du CY1A2, ce qui justifie cette recommandation pour les consommateurs de tabac et de cannabis.

Pour le **Zuclopenthixol** spécialité CLOPIXOL AP, l'**Halopéridol** spécialité HALDOL DECANOAS et l'**Aripiprazole** spécialité ABILIFY MAINTENA, il est essentiel de surveiller la survenue d'effets indésirables, que ce soit par une surveillance clinique régulière ou par un dosage plasmatique du neuroleptique. Effectivement, l'effet inhibiteur du THC et du CBD sur le CYP 3A4 et 2D6 pourrait réduire le métabolisme de ces molécules entraînant ainsi une augmentation de leur concentration.

La **Rispéridone** est métabolisée en palipéridone, son métabolite actif par le CYP2D6. L'effet inhibiteur du THC et du CBD sur ce cytochrome pourrait diminuer la formation de son métabolite actif et par conséquent l'efficacité de la rispéridone. De plus, il existe un polymorphisme génétique du CYP2D6 dans la population avec des métaboliseurs lents pour lesquels il y a un risque d'inefficacité du médicament et des métaboliseurs ultra-rapides qui peuvent être sujet à des effets indésirables plus marqués. (41). Si le rapport bénéfice/risque penche en faveur de la prescription de la rispéridone, il serait favorable d'effectuer des dosages plasmatiques du médicament. Par ailleurs, il existe le XEPLION et le TREVICTA qui sont à base de palipéridone, le métabolite actif de la rispéridone et dont les délais d'administrations sont supérieurs : 14 jours pour la rispéridone spécialité RISPERSDALCONSTA LP contre 28 jours pour le XEPLION et 84 jours pour le TREVICTA. Ces deux spécialités peuvent donc être une bonne alternative à la rispéridone.

2- Ouverture recherche :

Cette étude descriptive a mis en évidence une augmentation des symptômes positifs de la schizophrénie suite à une consommation de cannabis. Cette observation rejoint les résultats de la méta-analyse publiée en 2010 (66). Cela peut s'expliquer par l'augmentation de la libération de dopamine induite par le THC dans la voie méso- limbique. Cependant, ce phénomène pourrait être à l'origine d'une interaction pharmacodynamique avec les neuroleptiques qui agissent en tant qu'antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2-like dans cette voie. Néanmoins, étant donné que les neuroleptiques atypiques sont moins affins pour les récepteurs dopaminergiques que les neuroleptiques typiques, pourraient-ils être davantage sujet à une interaction pharmacodynamique avec le cannabis ? En effet dans cette étude, sur les 8 patients inclus, seul 1 était co-traité par un neuroleptique typique l'HALDOL DECANOAS et un neuroleptique atypique, la clozapine. Il est légitime de se demander si les patients consommateurs ne tireraient pas plus de bénéfice d'être traité par un neuroleptique typique, même si ces derniers sont associés à un risque accru de symptômes négatifs. Cela soulève une piste de recherche : comparer le taux de recrudescence de symptômes psychotiques suite à une consommation de cannabis entre des patients atteints de schizophrénie traités par NAP typique et ceux traités par NAP atypiques.

Conclusion

Cette thèse a exploré la possibilité que la consommation de cannabis par les patients atteints de schizophrénie entraîne des interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques avec les médicaments neuroleptiques, contribuant ainsi à une décompensation psychotique. Dans cette optique, une étude descriptive a été menée au sein du Centre hospitalier Gérard Marchant sur une période de huit mois. Les résultats obtenus ont mis en évidence deux points importants.

Premièrement, la symptomatologie prédominante observée lors de la décompensation psychotique des patients de l'étude est un **syndrome positif**. Ce résultat peut s'expliquer par **l'augmentation de la libération de dopamine induite par le THC dans la voie méso-limbique**. Effectivement, les symptômes positifs de la schizophrénie seraient liés à un excès de dopamine dans cette voie (15). En agissant de la sorte, le cannabis pourrait être à l'origine d'une **interaction pharmacodynamique** avec les médicaments neuroleptiques qui agissent en tant qu'antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 dans cette voie afin d'atténuer l'hyperactivité mésolimbique.

Deuxièmement, dans cette étude, la **clozapine** semble être le **neuroleptique le plus affecté** par la consommation de cannabis. En effet, la majorité des patients ayant présenté une décompensation psychotique en lien avec une consommation de cannabis était traitée par clozapine. Cette observation pourrait être attribuée à **l'effet inducteur sur le CYP1A2 des hydrocarbures aromatiques polycycliques** générés par la **combustion incomplète du cannabis et du tabac**. Cette interaction pharmacocinétique a pour conséquence d'accélérer le métabolisme de la clozapine diminuant ainsi son activité. Pour autant, les patients sous clozapine n'ont pas tous bénéficié d'une clozapinémie au moment de la décompensation afin d'attester de l'observance médicamenteuse. Cependant, la prescription de clozapine chez des consommateurs de cannabis atteints de schizophrénie n'est pas à bannir. En effet, malgré les contraintes que le traitement impose, une récente étude a démontré que la clozapine était plus efficace que les autres neuroleptiques pour réduire la consommation de substances (41).

D'après les données de la littérature et de l'expérience clinique acquise au cours de ce travail, l'utilisation des NAP ou de la clozapine semble être l'une des meilleures options pharmacologiques pour les patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis ou à risque d'en consommer.

Bibliographie

1. Inserm [En ligne]. Schizophrénie · Inserm, La science pour la santé; [cité le 17 juill 2023]. Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/schizophrénie/>
2. Collège national des universitaires en psychiatrie, Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique, Collège universitaire national des enseignants en addictologie, rédacteurs. Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie. 3e éd. Tours : Presses universitaires François-Rabelais; 2021. (L'officiel ECN).
3. Denissoff A, Taipale H, Tiihonen J, Di Forti M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, et al. Antipsychotic Use and Psychiatric Hospitalization in First-Episode Non-affective Psychosis and Cannabis Use Disorder: A Swedish Nationwide Cohort Study. *Schizophrenia Bulletin*. 26 mars 2024;sbae034.
4. [En ligne]. française A. Dictionnaire de l'Académie française; [cité le 21 juill 2023]. Disponible: <http://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9S0786>
5. Maatz A, Hoff P, Angst J. Eugen Bleuler's schizophrenia—a modern perspective. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. Taylor & Francis; 31 mars 2015;17(1):43-9.
6. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:425-48.
7. Shorter E. The history of nosology and the rise of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. Taylor & Francis; 31 mars 2015;17(1):59-67.
8. [En ligne]. Principaux repères sur la schizophrénie; [cité le 17 juill 2023]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
9. Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia: Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time? *Archives of General Psychiatry*. 1 oct 2007;64(10):1123-31.
10. Cantor-Graae E, Pedersen CB, McNeil TF, Mortensen PB. Migration as a risk factor for schizophrenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Psychiatry*. févr 2003;182:117-22.
11. Pedersen CB, Mortensen PB. Urbanization and traffic related exposures as risk factors for schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 19 janv 2006;6:2.
12. Mortensen PB. [Why is the risk of schizophrenia greater in cities than in the country?]. *Ugeskr Laeger*. 27 août 2001;163(35):4717-20.
13. Société québécoise de la schizophrénie [En ligne]. schizophrénie S québécoise de la. Symptômes; [cité le 1 mai 2024]. Disponible: <https://www.schizophrénie.qc.ca/fr/symptomes>
14. Crocq MA, Guelfi JD. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2015.

15. Collège national des universitaires en psychiatrie, Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique, Collège universitaire national des enseignants en addictologie, rédacteurs. Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie. 2e éd. Tours : Presses universitaires François-Rabelais; 2016. (L'officiel ECN).
16. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull.* mai 2009;35(3):549-62.
17. Flahaut J. Anniversaire. La découverte des neuroleptiques et ses conséquences. *Revue d'Histoire de la Pharmacie.* 1993;81(296):85-8.
18. Psychiatry & Psychotherapy Podcast [En ligne]. Episode 020: The History and Use of Antipsychotics; [cité le 10 janv 2024]. Disponible: <https://www.psychiatrypodcast.com/psychiatry-psychotherapy-podcast/antipsychotics-history-use-schizophrenia>
19. Crocq MA. Histoire des traitements antipsychotiques à action prolongée dans la schizophrénie. *L'Encéphale.* 1 févr 2015;41(1):84-92.
20. Ramachandraiah CT, Subramaniam N, Tancer M. The story of antipsychotics: Past and present. *Indian J Psychiatry.* 2009;51(4):324-6.
21. [En ligne]. Fiche info - RISPERDALCONSTA L.P. 25 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments; [cité le 16 janv 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68878549>
22. Charreteur R. Le mésusage des antipsychotiques de seconde génération: une approche à l'aide de la base mondiale de pharmacovigilance, Vigibase™.
23. [En ligne]. *Antipsychotiques : Les points essentiels; [cité le 13 janv 2024]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels>
24. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - MODECATE 125 mg/5 ml, solution injectable I.M. en flacon - Base de données publique des médicaments; [cité le 15 janv 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60985314&typedoc=R>
25. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 200 mg/1 ml, solution injectable I.M. - Base de données publique des médicaments; [cité le 15 janv 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62788550&typedoc=R>
26. [carte_des_cytochromes_2020.pdf](#) [En ligne]. [cité le 15 janv 2024]. Disponible: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/images/carte_des_cytochromes_2020.pdf
27. Davies SJC, Westin AA, Castberg I, Lewis G, Lennard MS, Taylor S, et al. Characterisation of zuclopenthixol metabolism by *in vitro* and therapeutic drug monitoring studies. *Acta Psychiatr Scand.* déc 2010;122(6):444-53.

28. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - FLUANXOL LP 100 mg/1 ml, solution injectable (IM) - Base de données publique des médicaments; [cité le 15 janv 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69804637&typedoc=R>
29. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - HALDOL DECANOAS 50 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments; [cité le 15 janv 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61505095&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
30. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - PIPORTIL L4 100 mg/4 ml, solution injectable IM en ampoule - Base de données publique des médicaments; [cité le 15 janv 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69069251&typedoc=R>
31. anx_157080_fr.pdf [En ligne]. [cité le 15 janv 2024]. Disponible: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220929157080/anx_157080_fr.pdf
32. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - RISPERDALCONSTA L.P. 25 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments; [cité le 15 janv 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68878549&typedoc=R>
33. anx_155938_fr.pdf [En ligne]. [cité le 16 janv 2024]. Disponible: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220607155938/anx_155938_fr.pdf
34. anx_155598_fr.pdf [En ligne]. [cité le 16 janv 2024]. Disponible: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220429155598/anx_155598_fr.pdf
35. anx_153856_fr.pdf [En ligne]. [cité le 16 janv 2024]. Disponible: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211122153856/anx_153856_fr.pdf
36. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - LEPONEX 25 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments; [cité le 17 janv 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67513540&typedoc=R>
37. [En ligne]. Larousse É. agranulocytose - LAROUSSE; [cité le 17 janv 2024]. Disponible: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/agranulocytose/11014>
38. Bilodeau I, Breault AS, Couillard N, Fortier L, Garant M, Lesueur C, et al. Guide d'utilisation de la clozapine.
39. [En ligne]. Meddispar - 3400930149430 - CLOZAPINE ACCORD; [cité le 20 janv 2024]. Disponible: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/CLOZAPINE-ACCORD-25-B-28/\(type\)/name/\(value\)/clozapine/\(cip\)/3400930149430#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/CLOZAPINE-ACCORD-25-B-28/(type)/name/(value)/clozapine/(cip)/3400930149430#nav-buttons)

40. Bourgouin R, Duranleau-Gagnon P, Rousseau MK, Paolo-Chênevert TD. Description de l'utilisation et de la pertinence de la clozapinémie pour une patientèle adulte et pédiatrique de deux centres hospitaliers universitaires de Québec. *Pharmactuel*. 30 sept 2017;50(3):138-46.
41. Krause M, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Gutmiedl K, Leucht S. Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotics in patients with schizophrenia and comorbid substance use. A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. janv 2019;29(1):32-45.
42. Lähteenvuo M, Luykx JJ, Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Batalla A, et al. Associations between antipsychotic use, substance use and relapse risk in patients with schizophrenia: real-world evidence from two national cohorts. *Br J Psychiatry*. déc 2022;221(6):758-65.
43. Richard D, Senon JL. Le cannabis dans l'histoire. Dans: Paris cedex 14 : Presses Universitaires de France; 2010 [cité le 6 sept 2023]. p. 28-44. (Que sais-je ?; vol. 5e éd.). Disponible: <https://www.cairn.info/le-cannabis--9782130584599-p-28.htm>
44. Mura P, Brunet B, Papet Y, Hauet T. Cannabis sativa var. indica : une plante complexe aux effets pervers. *Ann Toxicol Anal*. EDP Sciences; 2004;16(1):7-17.
45. [En ligne]. Gouvernement du Canada A canadienne d'inspection des aliments. Biologie du Cannabis sativa L. (Cannabis, chanvre, marijuana); 3 mars 2021 [cité le 31 juill 2023]. Disponible: <https://inspection.canada.ca/varietes-vegetales/vegetaux-a-caracteres-nouveaux/demandeurs/directive-94-08/documents-sur-la-biologie/cannabis-sativa-l-/fra/1612447522753/1612447718390>
46. [En ligne]. Cannabis: fiche drogue | www.emcdda.europa.eu; [cité le 31 juill 2023]. Disponible: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis_fr
47. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: Pharmacology and Therapeutic Targets. *Psychopharmacology (Berl)*. janv 2021;238(1):9-28.
48. Loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 RELATIVE AUX MESURES SANITAIRES DE LUTTE CONTRE LA TOXICOMANIE, ET A LA REPRESSION DU TRAFIC ET DE L'USAGE ILLICITE DES SUBSTANCES VENENEUSES. 70-1320 31 déc 1970.
49. [En ligne]. Cannabis - Synthèse des connaissances - OFDT; [cité le 6 déc 2022]. Disponible: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/>
50. [En ligne]. Cannabidiol (CBD) non médical : définition et précautions d'utilisation; [cité le 25 août 2023]. Disponible: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/medicaments/cannabidiol-cbd-non-medical-definition-et-precautions-d-utilisation>
51. [En ligne]. Cannabis thérapeutique; [cité le 25 août 2023]. Disponible: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F35817>
52. [En ligne]. nationale SG Gendarmerie. <https://www.gendarmerie.interieur.gouv.fr/pjgn/ircgn/l-expertise-decodee/analyse->

chimique/quand-botanique-et-securite-routiere-se-rencontrent; [cité le 31 juill 2023]. Disponible: <https://www.gendarmerie.interieur.gouv.fr/pjgn/ircgn/l-expertise-decodee/analyse-chimique/quand-botanique-et-securite-routiere-se-rencontrent>

53. Gandilhon M. L'offre de stupéfiants en France en 2021.
54. Exka. Différentes techniques d'extraction d'huile de cannabis · EXKA [En ligne]. EXKA. 2021 [cité le 31 juill 2023]. Disponible: <https://exka.com/article-extraction-cannabis/>
55. Goullé JP, Guerbet M. Les grands traits de la pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) ; les nouveaux cannabinoïdes de synthèse ; le cannabis et la sécurité routière. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. mars 2014;198(3):541-57.
56. Nasrin S, Watson CJW, Perez-Paramo YX, Lazarus P. Cannabinoid Metabolites as Inhibitors of Major Hepatic CYP450 Enzymes, with Implications for Cannabis-Drug Interactions. Drug Metab Dispos. déc 2021;49(12):1070-80.
57. Qian Y, Gurley BJ, Markowitz JS. The Potential for Pharmacokinetic Interactions Between Cannabis Products and Conventional Medications. J Clin Psychopharmacol. 2019;39(5):462-71.
58. Hydrocarbures aromatiques polycycliques et effets sur la santé • Cancer Environnement [En ligne]. Cancer Environnement. [cité le 20 févr 2024]. Disponible: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/hydrocarbures-aromatiques-polycycliques-hap/>
59. Lopera V, Rodríguez A, Amariles P. Clinical Relevance of Drug Interactions with Cannabis: A Systematic Review. J Clin Med. 22 févr 2022;11(5):1154.
60. expcol_2001_cannabis_synth_fr.pdf [En ligne]. [cité le 29 août 2023]. Disponible: https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/172/expcol_2001_cannabis_synth_fr.pdf?sequence=1
61. Spilka S, Janssen E. DETECTION DES USAGES PROBLEMATIQUES DE CANNABIS : LE CANNABIS ABUSE SCREENING TEST (CAST).
62. Drogues et addictions, chiffres clés 2022. 2022;
63. Les drogues à 17 ans - Analyse de l'enquête ESCAPAD 2022. 2023;
64. Les usages de cannabis en population adulte [En ligne]. [cité le 28 août 2023]. Disponible: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxol2cc.pdf>
65. Blecha L, Benyamina A. Cannabis et troubles psychotiques. L'information psychiatrique. Montrouge : John Libbey Eurotext; 2009;85(7):641-5.
66. Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Rate of Cannabis Use Disorders in Clinical Samples of Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis. Schizophr Bull. nov 2010;36(6):1115-30.

67. Zammit S, Moore THM, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *Br J Psychiatry*. nov 2008;193(5):357-63.
68. Aarab C, Elghazouani F, Aalouane R, Rammouz I. Facteurs de risque de l'inobservance thérapeutique chez les patients schizophrènes: étude cas-témoins'. *Pan Afr Med J*. 20 mars 2015;20:273.
69. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. juin 2021;6(6):607-15.
70. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SPH, Di Marzo V, Elphick MR, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid Receptors and Their Ligands: Beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev*. déc 2010;62(4):588-631.
71. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. juin 2002;54(2):161-202.
72. Lutz B. Neurobiology of cannabinoid receptor signaling. *Dialogues Clin Neurosci*. sept 2020;22(3):207-22.
73. Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carrière D, Carayon P, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem*. 15 août 1995;232(1):54-61.
74. 171.pdf [En ligne]. [cité le 12 août 2023]. Disponible: <https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=20>
75. Almogi-Hazan O, Or R. Cannabis, the Endocannabinoid System and Immunity—the Journey from the Bedside to the Bench and Back. *Int J Mol Sci*. 23 juin 2020;21(12):4448.
76. Maggirwar SB, Khalsa JH. The Link between Cannabis Use, Immune System, and Viral Infections. *Viruses*. 9 juin 2021;13(6):1099.
77. Costentin J. Neurobiologie des endocannabinoïdes — mise en relation avec les effets du tétrahydrocannabinol du chanvre indien. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. mars 2014;198(3):527-39.
78. Alger BE. Getting High on the Endocannabinoid System. *Cerebrum*. 1 nov 2013;2013:14.
79. [En ligne]. Allocation aux adultes handicapés (AAH) et complément | solidarites.gouv.fr | Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités; 2 févr 2023 [cité le 26 avr 2024]. Disponible: <https://solidarites.gouv.fr/allocation-aux-adultes-handicapes-aah-et-complement>
80. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, et al. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 1 juill 2017;74(7):686-93.

RESUME :

La schizophrénie est une maladie psychiatrique chronique et complexe, souvent associée à une comorbidité addictologique. En effet, la moitié des patients atteints de schizophrénie consomment du cannabis. Cet usage peut être à l'origine d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avec les médicaments neuroleptiques, altérant ainsi leur efficacité. L'étude descriptive que nous avons menée au Centre Hospitalier Gérard Marchant a révélé que la majorité des patients en épisode aigu présentaient une symptomatologie productive. Cela pourrait résulter d'une interaction pharmacodynamique entre le cannabis et les médicaments neuroleptiques. De plus, la clozapine était le neuroleptique le plus fréquemment retrouvé chez ces patients. Cette prédominance pourrait s'expliquer par une interaction pharmacocinétique entre la clozapine et le cannabis, entraînant une diminution de l'activité de cette dernière.

MOTS-CLES : Schizophrénie, Cannabis, Episode aigu, Décompensation psychotique, Médicaments neuroleptiques, Clozapine, Neuroleptiques à action prolongée, Interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

**THE IMPACT OF CONCURRENT USE OF CANNABIS AND NEUROLEPTIC
MEDICATIONS ON PSYCHOTIC DECOMPENSATION IN PATIENTS WITH
SCHIZOPHRENIA : A DESCRIPTIVE STUDY**

SUMMARY :

Schizophrenia is a chronic and complex psychiatric disorder, mainly associated to comorbid substance use disorders. Indeed, half of the patients with schizophrenia consume cannabis. This use can lead to pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with neuroleptic medications, thereby altering their effectiveness. The descriptive study we conducted at the Gérard Marchant Hospital revealed that the majority of patients in acute episodes exhibited productive symptomatology. This could be the result of a pharmacodynamic interaction between cannabis and neuroleptic medications. Additionally, clozapine was the most frequently used neuroleptic among these patients. This predominance might be explained by a pharmacokinetic interaction between clozapine and cannabis, resulting in decreased activity of the former.

KEYWORDS : Schizophrenia, Cannabis, Acute Episode, Psychotic Decompensation, Neuroleptic Medications, Clozapine, Long-acting Neuroleptics, Pharmacokinetic and pharmacodynamic Interactions

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

DIRECTEURS DE THESE : Docteurs Ellynn CLERC et François MONTASTRUC

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR : Faculté des Sciences pharmaceutiques, 35
chemin des maraîchers, 31400 Toulouse