

Mars 2018

Auteur : Candice E. Crocker, Ph. D.

Examen des donnée

(à l'appui de la mise à jour du site Web sur le cannabis et la psychose)

Rédigé à l'intention du CCDUS

Population cible : jeunes qui consomment ou envisagent de consommer du cannabis.
Affection cible : répercussions néfastes de la consommation de cannabis sur la santé mentale; en particulier, la psychose.

Méthodologie : examen approfondi des articles parus dans Pubmed (National Library of Medicine) et Web of Science (Clarivate Analytics) portant sur chacune des questions, et pondération des articles trouvés selon le niveau des preuves. Il s'agissait surtout de trouver des examens systématiques et des études de cohortes plus importantes remontant à 2011 en mettant l'accent sur les trois années précédentes qui pourraient être consultés gratuitement de manière à ce que toute personne intéressée puisse accéder aux liens sur le site Web.

Aperçu :

Les recherches ont établi que la consommation régulière de cannabis a des répercussions sur l'apparition d'une psychose ainsi que sur l'évolution des maladies psychotiques. La psychose désigne une rupture avec la réalité caractérisée par des hallucinations, de fausses croyances (délires), une altération de la pensée et des symptômes dits négatifs qui comprennent notamment un manque de motivation, un manque d'énergie et une diminution des processus mentaux. Plus important, la maladie psychotique peut avoir des effets importants sur le fonctionnement global. La consommation de cannabis peut provoquer un épisode psychotique temporaire chez les individus susceptibles. Malheureusement, ceux qui ont subi un « mauvais délire »

associé au cannabis sont exposés à un risque élevé de présenter ultérieurement un trouble psychotique (Shah et al., 2017, Starzer et al., 2017). La consommation régulière de cannabis est également associée à l'apparition d'un trouble psychotique chronique et à vie chez les individus à risque, ainsi qu'à l'apparition d'une psychose à un âge plus précoce.

Cependant, il n'existe à l'heure actuelle aucun moyen de prévoir qui risque de présenter une psychose associée à la consommation de cannabis. La consommation régulière de cannabis après l'apparition d'une maladie psychotique aggrave les symptômes et les issues à long terme.

Nous disposons à présent de données substantielles établissant un lien entre la consommation de cannabis durant l'adolescence et l'apparition ultérieure d'une psychose (National Academies of Sciences and Medicine, 2017). Selon des groupes de discussion organisés dans le cadre d'une campagne média (weedmyths.ca) lancée par le Nova Scotia Early Psychosis Program (NSEPP), cette mise à jour a été conçue comme une série de questions, l'un des thèmes choisis par le groupe de discussion composé d'adolescents de 15 ans étant qu'ils ne voulaient pas se faire « prêcher la bonne parole » ni se faire dire quoi faire. Des exemples de ces questions sont reproduits dans cet examen des données.

Effet sur le cerveau en développement :

« Vous pourriez donc vous demander pourquoi la consommation de cannabis affecte la santé mentale, surtout lorsqu'elle débute à l'adolescence. » D'après nos connaissances actuelles, la manière dont le cannabis influe sur l'apparition d'une psychose est liée au rôle des récepteurs du cannabis dans le cerveau en développement (Crocker et Tibbo, 2015).

Le cerveau humain se développe de la naissance jusqu'à environ 25 ans et parvient à maturité un peu plus tôt chez les femmes que chez les hommes, ce qui est directement lié à la puberté plus précoce des filles en général (Herting et al., 2014).

Le cortex préfrontal figure parmi les dernières régions cérébrales à atteindre la maturité. La séquence du développement cérébral est importante au regard du moment auquel la psychose apparaît, cette région cérébrale étant surtout liée à la personnalité, aux processus décisionnels et aux comportements sociaux.

Dans le cerveau en développement, les récepteurs endocannabinoïdes (RCB) servent à former les bonnes connexions neuronales (Jacobus et Tapert, 2014).

Les cannabinoïdes végétaux comme le THC et le CBD se lient aux RCB; des recherches laissent penser que la quantité importante de signaux provenant de l'inhalation ou de l'ingestion de cannabis submerge le processus normal de développement du cerveau (Lu et Mackie, 2016, Crocker et Tibbo, 2015). Les cannabinoïdes synthétiques peuvent avoir des effets encore plus néfastes : de nouveaux travaux précliniques indiquent en effet qu'ils peuvent aussi altérer de manière permanente le profil d'expression des récepteurs dopaminergiques (Aguilar et al., 2018).

La raison pour laquelle les adultes de plus de 25 ans ne sont pas exposés au même risque que les adolescents tient au fait que ces récepteurs cannabinoïdes modifient leur profil d'expression une fois le développement cérébral achevé et qu'ils s'expriment alors principalement, non plus dans la substance blanche, mais dans la matière grise (Crocker et Tibbo, 2015, Lu et Mackie, 2016).

Les endocannabinoïdes continuent de jouer un rôle dans la neurogenèse; cependant, les RCB, et en particulier les récepteurs CB1 agissent aussi comme une niche neurogénique et cette fonction de soutien des cellules souches cérébrales se maintient à l'âge adulte (Diaz-Alonso et al., 2012, Rodrigues et al., 2017).

Association avec l'apparition d'une psychose:

« Ainsi, comment savons-nous que la consommation de cannabis est associée à un risque accru d'apparition d'une psychose? » L'association entre l'apparition d'une psychose et la consommation de cannabis repose sur des études épidémiologiques examinant les effets de cette consommation sur les profils psychiatriques à l'adolescence et à un âge ultérieur des mêmes individus; grâce à ces études, on a obtenu des résultats sur des centaines de milliers de personnes (Malone et al., 2010).

Certains des rapports se distinguent par leur méthodologie, comme la première grande étude épidémiologique menée dans un groupe de 45 570 conscrits suédois en 1987 (Andreasson et al., 1987) ou une étude de 2002 qui portait sur plus de 4 000 personnes dont il a été confirmé qu'elles ne souffraient pas de psychose et dont la consommation de cannabis a été mesurée; les chercheurs ont ensuite suivi ces sujets pendant des

années. Ce groupe a constaté que la consommation de cannabis augmente le risque d'apparition d'un trouble psychotique chez les individus qui ne souffrent pas de psychose (van Os et al., 2002). D'autres études sont parvenues à la même conclusion, à savoir que la consommation de cannabis pendant l'adolescence augmente le risque d'apparition d'un trouble psychotique.

Comme les publications contiennent maintenant des données épidémiologiques de niveau élevé, moins d'études de cette nature sont actuellement menées; cependant, une méta-analyse récente confirme également l'association entre le taux de consommation du cannabis et l'apparition d'une psychose (Marconi et al., 2016). Même en tenant compte des symptômes prodromiques, il existe encore une association entre la consommation de cannabis et l'apparition d'une psychose, le seuil de détection étant d'au moins cinq consommations à vie (Mustonen et al., 2018).

Toutes ces données de niveau élevé ont amené les National Academies of Sciences and Engineering des États-Unis à préciser que l'association entre la consommation de cannabis et l'apparition de psychose était le seul effet médical du cannabis à être étayé par des données substantielles (National Academies of Sciences and Medicine, 2017).

Facteurs de risque et répercussions sur l'âge d'apparition d'une psychose :
« Que savons-nous des facteurs de risque d'apparition des troubles psychotiques associés à la consommation de cannabis? » Le risque d'apparition d'une psychose associé à la consommation de cannabis est multiplié par 4 à 12 fois en fonction de facteurs tels que les antécédents familiaux de maladie mentale, l'âge auquel la consommation débute et la teneur en THC du cannabis (National Academies of Sciences and Medicine, 2017).

D'autres facteurs pourraient aggraver le risque d'apparition de la maladie associée à la consommation de cannabis : traumatismes, situation migratoire et contexte urbain, mais les liens sont moins clairs. Lorsque ces facteurs sont pris en considération, la consommation de cannabis contribue encore à elle seule à l'apparition d'une psychose (Løberg et al., 2014, Henquet et al., 2005).

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun moyen permettant de prévoir qui risque de présenter une psychose associée à la consommation de cannabis, qu'il s'agisse d'un épisode unique ou d'un trouble psychotique à part entière. À ce jour, seuls quelques facteurs de risque ont été recensés. Certaines études montrent que le risque d'apparition de la

psychose augmente si un parent au premier degré présente une maladie mentale (Bhatia et al., 2016, Proal et al., 2014). L'âge auquel la consommation de cannabis débute est un autre facteur. Ceux qui consomment régulièrement du cannabis au début de l'adolescence (< 15 ans) sont exposés à un risque accru de présenter une psychose à un plus jeune âge.

Le seuil d'utilisation à dépasser pour être à risque est incertain, car les travaux de neuro-imagerie ont établi les effets de la consommation non régulière du cannabis à des fins récréatives sur les structures cérébrales (Gilman et al., 2014, Orr et al., 2016). Les méta-analyses ont permis de confirmer un lien entre la consommation de cannabis et l'apparition plus précoce de troubles psychotiques du spectre schizophrénique; ces études permettent de conclure que cette association largement établie est peu susceptible d'être attribuable à des variations tenant à la méthodologie ou à la piètre qualité des études (Large et al., 2011, Myles et al., 2016).

Ces résultats ont récemment été appuyés par une autre étude naturaliste de grande envergure établissant que le seul facteur associé à l'apparition plus précoce d'une psychose était la consommation de cannabis (Helle et al., 2016). L'apparition la plus précoce est associée à un autre facteur de risque tenant à la teneur plus élevée en THC des variétés de cannabis (p. ex., « skunk »); en moyenne, la maladie se déclare six ans plus tôt (Di Forti et al., 2014). Cette association est si solide qu'elle explique peut-être pourquoi c'est à Londres (Angleterre) que les taux d'incidence de la psychose sont parmi les plus élevés au monde (Di Forti et al., 2015). De plus, les variétés à teneur élevée en THC et faible en CBD sont également considérées comme présentant un risque (Fischer et al., 2017).

Une étude récente établit également une association entre le fait de commencer à fumer du tabac à un jeune âge et l'utilisation précoce de cannabis, ainsi qu'une intensification plus rapide de la consommation chez ceux qui finissent par présenter un trouble psychotique (Pauselli et al., 2018). Dans l'ensemble, ces connaissances ont permis d'élaborer des lignes directrices visant à réduire les risques liés à la consommation de cannabis, lesquelles conseillent vivement de ne commencer à consommer du cannabis qu'à un âge plus avancé (Fischer et al., 2017).

Le lien entre une crise psychotique et un mauvais délire :

« Comment savoir si vous présentez une psychose ou simplement un mauvais délire? »
C'est là un point difficile à expliquer à ceux qui sont moins au fait de ce qu'est une

psychose. Certains des symptômes des « mauvais délires » associés à la consommation de cannabis sont identiques à ceux d'une crise psychotique. Chez certaines personnes, la consommation de cannabis peut provoquer un épisode psychotique temporaire. Malheureusement, ceux qui ont subi un mauvais délire ou un épisode psychotique provoqué par le cannabis sont exposés à un risque accru de souffrir d'un trouble psychotique. Des travaux récemment publiés laissent entendre que les mauvais délires associés au cannabis sont plus directement liés à l'apparition de schizophrénie ou de trouble bipolaire comparativement à ceux qui sont associés à d'autres substances illicites; 47,4 % de ceux ayant présenté une psychose provoquée par le cannabis (IC à 95 % = 42,7-52,3) finissent par souffrir de schizophrénie ou d'un trouble bipolaire (Starzer et al., 2017). Il est intéressant de noter que la transition vers la schizophrénie s'est faite en trois ans tandis que celle vers des troubles bipolaires a pris en moyenne 4,4 ans (Starzer et al., 2017). Des données encourageantes récentes montrent aussi qu'une abstinence complète postérieure au premier et seul mauvais délire (psychose induite par des substances) n'est associée à aucune affection psychiatrique ultérieure (Shah et al., 2017). De plus, les personnes qui présentent des symptômes psychotiques plus intenses associés à la consommation de cannabis pourraient être plus susceptibles d'arrêter d'en consommer (Sami et al., 2018).

L'utilisation continue de cannabis influe sur l'évolution de la maladie chez les personnes ayant reçu un diagnostic de psychose :

« Qu'en est-il de la consommation chez les personnes ayant déjà reçu un diagnostic de trouble psychotique? » Il est établi que la consommation continue de cannabis par des personnes atteintes de troubles psychotiques est associée à des rechutes et à des hospitalisations plus fréquentes, à des symptômes dépressifs plus graves et, dans certaines études, à des symptômes positifs plus importants chez les consommateurs comparativement aux non-consommateurs atteints de psychose (Schoeler et al., 2016, Patel et al., 2016, Hadden et al., 2016, Toftdahl et al., 2016). Un suivi plus long des patients laisse penser qu'après la première année dans un service d'intervention précoce (période durant laquelle il arrive souvent que les symptômes se stabilisent), la consommation de cannabis pourrait être associée à des issues plus médiocres que celles liées à la consommation abusive de cocaïne et de méthamphétamine (Ouellet-Plamondon et al., 2017).

Différences liées au sexe :

« Saviez-vous que la réaction au cannabis est différente entre les hommes et les femmes? » Il est bien connu, grâce aux enquêtes sur la consommation de drogue, que les hommes ont tendance à consommer davantage de drogues à des fins récréatives

que les femmes ((CTADS), 2015). Malheureusement, cela pourrait masquer certaines tendances troublantes qui font actuellement l'objet de nouveaux travaux de recherche. S'agissant du stade précoce de la psychose, l'âge d'apparition est généralement plus tardif chez les femmes que chez les hommes. Cependant, bien que ce sujet ne soit pas encore bien étudié, les consommatrices de cannabis pourraient en fait présenter une psychose d'apparition plus précoce (Allegri et al., 2013). Des données montrent également que les consommatrices de cannabis pourraient être moins susceptibles d'arrêter; par ailleurs, elles signalent une qualité de vie inférieure à celle des hommes qui consomment du cannabis (Crocker et Tibbo, 2018).

Davantage de recherches doivent être effectuées sur ce sujet. Même s'il existe possiblement des différences fondées sur le sexe en ce qui touche la consommation de cannabis et la psychose, rien ne fait état à l'heure actuelle de différences sociales, économiques ou ethniques.

Effets du cannabis sur les affections psychiatriques concomitantes :

« Qu'en est-il des affections psychiatriques qui peuvent accompagner la psychose? » Les personnes atteintes d'une psychose peuvent également présenter d'autres affections psychiatriques. Dans l'ensemble, davantage de travaux de recherche doivent être menés pour examiner les affections concomitantes, mais d'après nos connaissances actuelles, la consommation de cannabis peut augmenter le risque de dépression et de certaines formes de troubles anxieux chez les personnes atteintes de psychose (van der Meer et Velthorst, 2015). La consommation continue de cannabis peut également aggraver les symptômes d'une dépression déjà diagnostiquée chez les individus atteints de psychose (Hadden et al., 2016).

La consommation de cannabis pendant l'adolescence peut avoir une incidence sur l'apparition ultérieure d'anxiété et de dépression. Ce domaine de recherche donne des résultats très mitigés à cause notamment de la méthodologie moins rigoureuse des études comme celles où sont inclus tous ceux qui prétendent avoir essayé du cannabis et d'autres dans lesquelles la consommation d'autres substances n'est pas contrôlée (Danielsson et al., 2016).

Certains groupes ont tenté de dissiper ces préoccupations en effectuant des méta-analyses d'où étaient exclues les études dont la méthodologie était moins rigoureuse; ainsi, les travaux menés sur la dépression de même que les données regroupées de 14 études ont montré que la consommation de cannabis à un âge

précoce, surtout si elle est importante, était associée à un risque accru de dépression (Lev-Ran et al., 2014). La consommation de cannabis durant l'adolescence peut également augmenter le risque de suicide (Agrawal et al., 2017, Silins et al., 2014). Une méta-analyse ayant examiné le lien entre l'anxiété et la consommation de cannabis notait que les études ayant pris en compte la consommation de substances psychoactives, le niveau de scolarité et la situation familiale ont permis de constater que la consommation de cannabis à l'adolescence était associée à de l'anxiété chez les jeunes adultes (Kedzior et Laeber, 2014).

Par ailleurs, des études récentes et bien conçues montrent que la consommation de cannabis, si elle débute à l'adolescence, est associée de manière positive à des symptômes de dépression, et peut augmenter le risque d'apparition de cette maladie (Agrawal et al., 2017, Gage et al., 2015, Kerlin et al., 2018). Cependant, il doit être noté que ces associations ne sont pas aussi solides que celles relevées entre la consommation quotidienne ou quasi quotidienne de cannabis durant l'adolescence et l'apparition de psychose.

Le risque de dépendance au cannabis :

« Le cannabis peut-il créer une dépendance? » La réponse est « oui » (Blanco et al., 2016, Silins et al., 2014). Sur une échelle de risque de dépendance, le cannabis est associé à un risque faible, figurant souvent au même rang que la caféine. Une analogie peut être établie entre le nombre de personnes qui doivent prendre une tasse de café le matin et le nombre potentiel d'individus dépendants au cannabis. Les troubles liés à la consommation de cannabis peuvent affecter jusqu'à 30 % des consommateurs (Hasin et al., 2015). Nous savons que le fait de commencer à consommer du cannabis à un plus jeune âge de même que l'utilisation de cannabis ayant une teneur élevée en THC (également connu sous le nom de cannabis à forte puissance) peuvent augmenter le risque de présenter un trouble lié à la consommation de cannabis.

Malheureusement, nous ne disposons à l'heure actuelle d'aucun traitement efficace des troubles liés à la consommation de cannabis (Sabioni et Le Foll, 2018). Cela pourrait devenir plus préoccupant étant donné qu'un mouvement préconise la prise en charge des dépendances aux opioïdes par la consommation de cannabis (Hall et al., 2018, Reddon et al., 2018, Reiman et al., 2017, Vyas et al., 2018). Les données étayant l'efficacité d'une telle approche sont insuffisantes (Hall et al., 2018, National Academies of Sciences and Medicine, 2017, Olfson et al., 2017, Zielinski et al., 2017, Franklyn et al., 2017).

Les individus dépendants au cannabis présenteront également des symptômes de sevrage s'ils arrêtent d'en consommer; ces symptômes comprennent l'anxiété, un fort sentiment de malaise, des troubles du sommeil, de l'irritabilité, une perte d'appétit et, dans certains cas, un comportement agressif (Sabioni et Le Foll, 2018, Smith et al., 2013).

Changements de la puissance du cannabis avec le temps :

La puissance du cannabis a été examinée. Bien que les techniques de mesure soulèvent des préoccupations d'ordre méthodologique, les estimations indiquent que dans les années 1970, le cannabis contenait < 1,5 % de THC (EISOhly et al., 2000). Dans les années 1980, ce pourcentage est passé à 3,3 % de THC (EISOhly et al., 2000). Dans les années 1990, une autre petite augmentation faisait passer ce pourcentage de THC à 4,3 % (EISOhly et al., 2000).

La teneur en THC a bondi à 8 % dans les années 2000 et à 14,3 % à partir de 2010 (EISOhly et al., 2016, Potter et al., 2018). Les estimations actuelles de la concentration de THC vont jusqu'à 28 % et plus (Di Forti et al., 2015). C'est là un aspect important puisque certains postulent que l'âge plus précoce d'apparition d'une psychose est attribuable à cette augmentation de la teneur en THC; une augmentation de l'incidence de la psychose a été observée dans les régions où le cannabis à puissance élevée est plus prévalent. Des travaux récents ont par ailleurs montré que l'augmentation de la puissance est un facteur expliquant l'accroissement des admissions dans des centres de traitement des toxicomanies (Freeman et al., 2018, Di Forti et al., 2015, Di Forti et al., 2014).

Raisons motivant la consommation de cannabis :

« Pourquoi fumons-nous du cannabis? » Les raisons qui motivent la consommation de cannabis varient d'un individu à l'autre, voire d'une utilisation à l'autre. Ces raisons peuvent être regroupées en catégories générales. Les motifs liés à la stimulation peuvent désigner le fait d'accroître l'excitation dans la vie et expliquent souvent la consommation de drogue à des fins récréatives. Le conformisme et les motifs d'ordre social sont deux autres catégories liées aux pairs qui peuvent influencer sur la consommation. L'adaptation est un motif qui renvoie souvent à la consommation de cannabis à des fins d'auto-apaisement d'états négatifs comme l'anxiété, la dépression, le stress, voire la psychose.

L'habitude relève d'une catégorie additionnelle et peut être évitable si les utilisateurs se tiennent occupés et ont des centres d'intérêt. Des recherches ont récemment été effectuées sur les raisons motivant la consommation de cannabis, y compris un examen systématique (Schlossarek et al., 2016). Cet examen laissait entendre qu'une consommation commencée à un âge précoce (11-15 ans), régulière et sans lien avec des motifs d'ordre social de même que la consommation visant à faire face à des événements stressants constituaient des facteurs de risque de l'apparition d'un trouble lié à la consommation de cannabis.

Le conformisme permettait de prévoir l'utilisation, mais non la dépendance. Il est possible que l'adaptation soit plus souvent invoquée par les femmes qui décident de consommer du cannabis (Tu et al., 2008); les hommes quant à eux citent souvent la routine et le conformisme pour justifier leur consommation (Tu et al., 2008).

D'après des données récentes qui sont des plus préoccupantes, les modes de consommation à l'adolescence non seulement aboutissent à l'apparition d'une psychose, mais augmentent aussi potentiellement la gravité du trouble du spectre de la schizophrénie (Shahzade et al., 2018). De plus, les études laissent penser que le fait de souffrir d'une maladie mentale pourrait constituer un facteur de risque d'apparition d'un trouble lié à la consommation de cannabis, mais ces résultats étaient mitigés. Il n'est donc pas certain que les consommateurs de cannabis consomment cette drogue pour soigner eux-mêmes leurs troubles mentaux.

Références :

(ECTAD) 2015. Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues (ECTAD) : sommaire de 2015 [En ligne]. Gouvernement du Canada. Disponible à l'adresse suivante :

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/enquete-canadienne-tabac-alcool-et-drogues/sommaire-2015.html> [Consulté le 27 mars 2018].

AGRAWAL, A., NELSON, E. C., BUCHOLZ, K. K., TILLMAN, R., GRUCZA, R. A., STATHAM, D. J., MADDEN, P. A., MARTIN, N. G., HEATH, A. C. et LYNSKEY, M. T. 2017. Major depressive disorder, suicidal thoughts and behaviours, and cannabis involvement in discordant twins: a retrospective cohort study. *Lancet Psychiatry*, 4, 706-714.

AGUILAR, D. D., GIUFFRIDA, A. et LODGE, D. J. 2018. Adolescent synthetic cannabinoid exposure produces enduring changes in dopamine neuron activity in a rodent model of

- schizophrenia susceptibility. *Int J Neuropsychopharmacol*.
- ALLEGRI, F., BELVEDERI MURRI, M., PAPARELLI, A., MARCACCI, T., BRACA, M., MENCHETTI, M., MICHETTI, R., BERARDI, D. et TARRICONE, I. 2013. Current cannabis use and age of psychosis onset: a gender-mediated relationship? Results from an 8-year FEP incidence study in Bologna. *Psychiatry Res*, 210, 368-70.
- ANDREASSON, S., ALLEBECK, P., ENGSTROM, A. et RYDBERG, U. 1987. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 2, 1483-6.
- BHATIA, T., GETTIG, E. A., GOTTESMAN, I. I., BERLINER, J., MISHRA, N. N., NIMGAONKAR, V. L. et DESHPANDE, S. N. 2016. Stratifying empiric risk of schizophrenia among first degree relatives using multiple predictors in two independent Indian samples. *Asian journal of psychiatry*, 24, 79-84.
- BLANCO, C., HASIN, D. S., WALL, M. M. et al. 2016. Cannabis use and risk of psychiatric disorders: Prospective evidence from a us national longitudinal study. *JAMA Psychiatry*, 73, 388-395.
- CROCKER, C. E. et TIBBO, P. G. 2015. Cannabis and the maturing brain: Role in psychosis development. *Clin Pharmacol Ther*, 97, 545-7.
- CROCKER, C. E. et TIBBO, P. G. 2018. The interaction of gender and cannabis in early phase psychosis. *Schizophr Res*, 194, 18-25.
- DANIELSSON, A.-K., LUNDIN, A., AGARDH, E., ALLEBECK, P. et FORSELL, Y. 2016. Cannabis use, depression and anxiety: A 3-year prospective population-based study. *Journal of Affective Disorders*, 193, 103-108.
- DI FORTI, M., MARCONI, A., CARRA, E., FRAIETTA, S., TROTTA, A., BONOMO, M., BIANCONI, F., GARDNER-SOOD, P., O'CONNOR, J., RUSSO, M., STILO, S. A., MARQUES, T. R., MONDELLI, V., DAZZAN, P., PARIANTE, C., DAVID, A. S., GAUGHRAN, F., ATAKAN, Z., IYEGBE, C., POWELL, J., MORGAN, C., LYNKEY, M. et MURRAY, R. M. 2015. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry*, 2, 233-8.
- DI FORTI, M., SALLIS, H., ALLEGRI, F., TROTTA, A., FERRARO, L., STILO, S. A., MARCONI, A., LA CASCIA, C., REIS MARQUES, T., PARIANTE, C., DAZZAN, P., MONDELLI, V., PAPARELLI, A., KOLLIAKOU, A., PRATA, D., GAUGHRAN, F., DAVID, A. S., MORGAN, C., STAHL, D., KHONDOKER, M., MACCABE, J. H. et MURRAY, R. M. 2014. Daily Use, Especially of High-Potency Cannabis, Drives the Earlier Onset of Psychosis in Cannabis Users. *Schizophr Bull*.
- DIAZ-ALONSO, J., GUZMAN, M. et GALVE-ROPERH, I. 2012. Endocannabinoids via CB(1) receptors act as neurogenic niche cues during cortical development. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 367, 3229-41.
- ELSOHLY, M. A., MEHMEDIC, Z., FOSTER, S., GON, C., CHANDRA, S. et CHURCH, J. C. 2016. Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995-2014): Analysis of

- Current Data in the United States. *Biol Psychiatry*, 79, 613-9.
- ELSOHLY, M. A., ROSS, S. A., MEHMEDIC, Z., ARAFAT, R., YI, B. et BANAHAN, B. F., 3RD 2000. Potency trends of delta9-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980-1997. *J Forensic Sci*, 45, 24-30.
- FISCHER, B., RUSSELL, C., SABIONI, P., VAN DEN BRINK, W., LE FOLL, B., HALL, W., REHM, J. et ROOM, R. 2017. Lower-Risk Cannabis Use Guidelines: A Comprehensive Update of Evidence and Recommendations. *Am J Public Health*, 107, 1277.
- FRANKLYN, A. M., EIBL, J. K., GAUTHIER, G. J. et MARSH, D. C. 2017. The impact of cannabis use on patients enrolled in opioid agonist therapy in Ontario, Canada. *PLoS One*, 12, e0187633.
- FREEMAN, T. P., VAN DER POL, P., KUIJPERS, W., WISSELINK, J., DAS, R. K., RIGTER, S., VAN LAAR, M., GRIFFITHS, P., SWIFT, W., NIESINK, R. et LYNSKEY, M. T. 2018. Changes in cannabis potency and first-time admissions to drug treatment: a 16-year study in the Netherlands. *Psychol Med*, 1-7.
- GAGE, S. H., HICKMAN, M., HERON, J., MUNAFÒ, M. R., LEWIS, G., MACLEOD, J. et ZAMMIT, S. 2015. Associations of cannabis and cigarette use with depression and anxiety at age 18: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *PloS one*, 10, e0122896.
- GILMAN, J. M., KUSTER, J. K., LEE, S., LEE, M. J., KIM, B. W., MAKRIS, N., VAN DER KOUWE, A., BLOOD, A. J. et BREITER, H. C. 2014. Cannabis use is quantitatively associated with nucleus accumbens and amygdala abnormalities in young adult recreational users. *J Neurosci*, 34, 5529-38.
- HADDEN, K. L., LEDREW, K., HOGAN, K. et THOMAS, B. 2016. Impact of comorbid cannabis use on outcome in first episode psychosis. *Early Interv Psychiatry*.
- HALL, W., WEST, R., MARSDEN, J., HUMPHREYS, K., NEALE, J. et PETRY, N. 2018. It is premature to expand access to medicinal cannabis in hopes of solving the US opioid crisis. *Addiction*, 0.
- HASIN, D. S., SAHA, T. D., KERRIDGE, B. T., GOLDSTEIN, R. B., CHOU, S. P., ZHANG, H., JUNG, J., PICKERING, R. P., RUAN, W. J., SMITH, S. M., HUANG, B. et GRANT, B. F. 2015. Prevalence of Marijuana Use Disorders in the United States Between 2001–2002 and 2012–2013. *JAMA psychiatry*, 72, 1235-1242.
- HELLE, S., RINGEN, P. A., MELLE, I., LARSEN, T. K., GJESTAD, R., JOHNSEN, E., LAGERBERG, T. V., ANDREASSEN, O. A., KROKEN, R. A., JOA, I., TEN VELDEN HEGELSTAD, W. et LOBERG, E. M. 2016. Cannabis use is associated with 3 years earlier onset of schizophrenia spectrum disorder in a naturalistic, multi-site sample (N=1119). *Schizophr Res*, 170, 217-21.
- HENQUET, C., KRABBENDAM, L., SPAUWEN, J., KAPLAN, C., LIEB, R., WITTCHEN, H.-U. et VAN OS, J. 2005. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for

- psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ : British Medical Journal*, 330, 11-11.
- HERTING, M. M., GAUTAM, P., SPIELBERG, J. M., KAN, E., DAHL, R. E. et SOWELL, E. R. 2014. The role of testosterone and estradiol in brain volume changes across adolescence: a longitudinal structural MRI study. *Hum Brain Mapp*, 35, 5633-45.
- JACOBUS, J. et TAPERT, S. F. 2014. Effects of Cannabis on the Adolescent Brain. *Current pharmaceutical design*, 20, 2186-2193.
- KEDZIOR, K. K. et LAEBER, L. T. 2014. A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population—a meta-analysis of 31 studies. *BMC Psychiatry*, 14, 136.
- KERLIN, A. M., LONG, M., KAPPELMAN, M., MARTIN, C. et SANDLER, R. S. 2018. Profiles of Patients Who Use Marijuana for Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*.
- LARGE, M., SHARMA, S., COMPTON, M. T., SLADE, T. et NIELSSEN, O. 2011. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 68, 555-61.
- LEV-RAN, S., ROERECKE, M., LE FOLL, B., GEORGE, T. P., MCKENZIE, K. et REHM, J. 2014. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Med*, 44, 797-810.
- LØBERG, E.-M., HELLE, S., NYGÅRD, M., BERLE, J. Ø., KROKEN, R. A. et JOHNSEN, E. 2014. The Cannabis Pathway to Non-Affective Psychosis may Reflect Less Neurobiological Vulnerability. *Frontiers in Psychiatry*, 5.
- LU, H. C. et MACKIE, K. 2016. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry*, 79, 516-25.
- MALONE, D. T., HILL, M. N. et RUBINO, T. 2010. Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *Br J Pharmacol*, 160, 511-22.
- MARCONI, A., DI FORTI, M., LEWIS, C. M., MURRAY, R. M. et VASSOS, E. 2016. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull*, 42, 1262-9.
- MUSTONEN, A., NIEMELA, S., NORDSTROM, T., MURRAY, G. K., MAKI, P., JAASKELAINEN, E. et MIETTUNEN, J. 2018. Adolescent cannabis use, baseline prodromal symptoms and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry*, 212, 227-233.
- MYLES, H., MYLES, N. et LARGE, M. 2016. Cannabis use in first episode psychosis: Meta-analysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. *Aust N Z J Psychiatry*, 50, 208-19.
- NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, E. et MEDICINE 2017. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*, Washington, DC, The National Academies Press.
- OLFSON, M., WALL, M. M., LIU, S.-M. et BLANCO, C. 2017. Cannabis Use and Risk of

- Prescription Opioid Use Disorder in the United States. *American Journal of Psychiatry*, 175, 47-53.
- ORR, J. M., PASCHALL, C. J. et BANICH, M. T. 2016. Recreational marijuana use impacts white matter integrity and subcortical (but not cortical) morphometry. *Neuroimage Clin*, 12, 47-56.
- OUELLET-PLAMONDON, C., ABDEL-BAKI, A., SALVAT, E. et POTVIN, S. 2017. Specific impact of stimulant, alcohol and cannabis use disorders on first-episode psychosis: 2-year functional and symptomatic outcomes. *Psychol Med*, 47, 2461-2471.
- PATEL, R., WILSON, R., JACKSON, R., BALL, M., SHETTY, H., BROADBENT, M., STEWART, R., MCGUIRE, P. et BHATTACHARYYA, S. 2016. Association of cannabis use with hospital admission and antipsychotic treatment failure in first episode psychosis: an observational study. *BMJ Open*, 6, 6:e009888.
- PAUSELLI, L., BIRNBAUM, M. L., VAZQUEZ JAIME, B. P., PAOLINI, E., KELLEY, M. E., BROUSSARD, B. et COMPTON, M. T. 2018. Demographic and socioenvironmental predictors of premorbid marijuana use among patients with first-episode psychosis. *Schizophr Res*.
- POTTER, D. J., HAMMOND, K., TUFFNELL, S., WALKER, C. et DI FORTI, M. 2018. Potency of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids in cannabis in England in 2016: Implications for public health and pharmacology. *Drug Test Anal*.
- PROAL, A. C., FLEMING, J., GALVEZ-BUCCOLLINI, J. A. et DELISI, L. E. 2014. A Controlled Family Study of Cannabis Users with and without Psychosis. *Schizophrenia research*, 152, 283-288.
- REDDON, H., DEBECK, K., SOCIAS, M. E., DONG, H., WOOD, E., MONTANER, J., KERR, T. et MILLOY, M. J. 2018. Cannabis use is associated with lower rates of initiation of injection drug use among street-involved youth: A longitudinal analysis. *Drug and Alcohol Review*, 37, 421-428.
- REIMAN, A., WELTY, M. et SOLOMON, P. 2017. Cannabis as a Substitute for Opioid-Based Pain Medication: Patient Self-Report. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2, 160-166.
- RODRIGUES, R. S., RIBEIRO, F. F., FERREIRA, F., VAZ, S. H., SEBASTIAO, A. M. et XAPELLI, S. 2017. Interaction between Cannabinoid Type 1 and Type 2 Receptors in the Modulation of Subventricular Zone and Dentate Gyrus Neurogenesis. *Front Pharmacol*, 8, 516.
- SABIONI, P. et LE FOLL, B. 2018. Psychosocial and pharmacological interventions for the treatment of cannabis use disorder. *F1000Research*, 7, 173.
- SAMI, M., NOTLEY, C., KOUIMTSIDIS, C., LYNSKEY, M. et BHATTACHARYYA, S. 2018. Psychotic-like experiences with cannabis use predict cannabis cessation and desire to quit: a cannabis discontinuation hypothesis. *Psychol Med*, 1-10.

- SCHLOSSAREK, S., KEMPKENSTEFFEN, J., REIMER, J. et VERTHEIN, U. 2016. Psychosocial Determinants of Cannabis Dependence: A Systematic Review of the Literature. *European Addiction Research*, 22, 131-144.
- SCHOELER, T., PETROS, N., DI FORTI, M., KLAMERUS, E., FOGLIA, E., AJNAKINA, O., GAYER-ANDERSON, C., COLIZZI, M., QUATTRONE, D., BEHLKE, I., SHETTY, S., MCGUIRE, P., DAVID, A. S., MURRAY, R. et BHATTACHARYYA, S. 2016. Effects of continuation, frequency, and type of cannabis use on relapse in the first 2 years after onset of psychosis: an observational study. *Lancet Psychiatry*, 3, 947-953.
- SHAH, D., CHAND, P., BANDAWAR, M., BENEGAL, V. et MURTHY, P. 2017. Cannabis induced psychosis and subsequent psychiatric disorders. *Asian J Psychiatr*, 30, 180-184.
- SHAHZADE, C., CHUN, J., DELISI, L. E. et MANSCHRECK, T. C. 2018. Patterns in adolescent cannabis use predict the onset and symptom structure of schizophrenia-spectrum disorder. *Schizophr Res*.
- SILINS, E., HORWOOD, L. J., PATTON, G. C., FERGUSSON, D. M., OLSSON, C. A., HUTCHINSON, D. M., SPRY, E., TOUMBOUROU, J. W., DEGENHARDT, L., SWIFT, W., COFFEY, C., TAIT, R. J., LETCHER, P., COPELAND, J. et MATTICK, R. P. 2014. Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *The Lancet Psychiatry*, 1, 286-293.
- SMITH, P. H., HOMISH, G. G., LEONARD, K. E. et COLLINS, R. L. 2013. Marijuana withdrawal and aggression among a representative sample of U.S. marijuana users. *Drug and alcohol dependence*, 132, 63-68.
- STARZER, M. S. K., NORDENTOFT, M. et HJORTHOJ, C. 2017. Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis. *Am J Psychiatry*, appiajp201717020223.
- TOFTDAHL, N. G., NORDENTOFT, M. et HJORTHOJ, C. 2016. The Effect of Changes in Cannabis Exposure on Psychotic Symptoms in Patients With Comorbid Cannabis Use Disorder. *J Dual Diagn*, 12, 129-36.
- TU, A. W., RATNER, P. A. et JOHNSON, J. L. 2008. Gender Differences in the Correlates of Adolescents' Cannabis Use. *Substance Use & Misuse*, 43, 1438-1463.
- VAN DER MEER, F. J. et VELTHORST, E. 2015. Course of cannabis use and clinical outcome in patients with non-affective psychosis: a 3-year follow-up study. *Psychol Med*, 45, 1977-88.
- VAN OS, J., BAK, M., HANSEN, M., BIJL, R. V., DE GRAAF, R. et VERDOUX, H. 2002. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*, 156, 319-27.
- VYAS, M. B., LEBARON, V. T. et GILSON, A. M. 2018. The use of cannabis in response to the opioid crisis: A review of the literature. *Nurs Outlook*, 66, 56-65.

ZIELINSKI, L., BHATT, M., SANGER, N., PLATER, C., WORSTER, A., VARENBUT, M., DAITER, J., PARE, G., MARSH, D. C. et DESAI, D. 2017. Association between cannabis use and methadone maintenance treatment outcomes: an investigation into sex differences. *Biology of sex differences*, 8, 8.