

## Schizophrénie et cannabis : une révision non systématique

Tom Stoelers<sup>1</sup>, Roy Nicolás Álvarez-Garrido<sup>1</sup>, Raúl Navas-Rutete<sup>1</sup>, Elena Rosado-Gutiérrez<sup>1</sup>, Cristina De-Luis-Pareja<sup>1</sup>, Natalia Astasio-García<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Étudiant de médecine à l'Université de Grenade (UGR)

### Résumé

**Introduction:** La schizophrénie est un trouble psychiatrique présentant un possible lien avec la consommation de cannabis.

**Relation pathogénique entre le cannabis et la schizophrénie:** Des facteurs biologiques et environnementaux sont impliqués. La physiopathologie de la schizophrénie se caractérise par des altérations physiologiques et anatomiques du système nerveux central. Le cannabis entraîne des altérations du système nerveux central, du système immunitaire ainsi que d'autres tissus.

**Facteurs qui interviennent dans la relation entre les cannabinoïdes et la schizophrénie:** La mutation dans le gène qui code la neuréguline 1 pourrait être associée à une sensibilité accrue de l'action sédatrice des cannabinoïdes et au développement d'un taux d'anxiété induit par le stress, ce qui représente un facteur de risque potentiel. Un deuxième facteur de risque potentiel est la présence d'événements de vie traumatiques, telles qu'une rupture amoureuse pendant l'adolescence ou l'appartenance à une famille dysfonctionnelle. Avoir un faible statut socioéconomique pourrait également être associé à un usage de drogues plus fréquent.

**Discussion:** À partir des résultats de certaines études de cohortes, il a été démontré que la consommation de cannabis augmente la probabilité de présenter des symptômes psychotiques. De plus, il a été constaté que la population ayant une maladie psychiatrique non psychotique ne constitue pas un modèle convenable pour étudier le lien entre la consommation de cannabis et le développement de la schizophrénie. En outre, l'utilisation de questionnaires de consommation auto-administrés non anonymes pourrait biaiser les résultats de ce type d'étude. Au moment d'analyser le lien potentiel entre la schizophrénie et la consommation de cannabis, certains facteurs de confusion doivent être considérés, à savoir les facteurs socio-économiques, les facteurs psychologiques, le sexe, l'âge et l'ethnie.

**Conclusion:** Il semble qu'il y a assez de données scientifiques pour établir une relation de causalité entre le cannabis et la schizophrénie. Cependant, il serait nécessaire de faire le suivi d'un échantillon de 13000 sujets ayant le risque de présenter une schizophrénie induite par le cannabis afin de pouvoir diagnostiquer une schizophrénie. Cette révision aboutit à la conclusion qu'il existe une relation de causalité entre la consommation de cannabis et le développement ou l'aggravation de la schizophrénie.

**Mots clés:** schizophrénie, cannabis, neuréguline 1, stress, facteur de risque, adolescence, événements de vie traumatiques.

### 1. Introduction

Selon le DSM-V (1), la schizophrénie est un trouble associé à, au moins, deux des symptômes énumérés ci-dessous, chacun d'eux présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou une période plus courte lorsqu'elle est traitée efficacement). Ces symptômes sont: des délires, des hallucinations, un discours incohérent et un comportement très désorganisé ou catatonique. Au moins l'un des symptômes éprouvés doit se trouver parmi ces trois. Pour pouvoir diagnostiquer la schizophrénie, les signes doivent persis-

ter pendant au moins 6 mois, dont l'un en continu (période réduite lorsque la maladie est traitée de façon efficace). En outre, cette maladie provoque un déclin de performance dans un ou plusieurs domaines (au travail, dans les rapports personnels...). Il existe aujourd'hui une prévalence de 0,3% à 0,7% tout au long de la vie. Cependant, cette prévalence peut varier en fonction de plusieurs facteurs tels que le groupe ethnique.

Cette révision aborde également l'étude de la consommation de cannabis, en raison de la possibilité accrue d'éprouver un trouble psychotique in-

TRADUIT PAR:

Sandra Martínez-Medina<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Étudiant de traduction et d'interprétation à l'Université de Grenade (UGR)

duit par la consommation de cette substance. Tout au long de l'histoire, le cannabis est devenu de plus en plus populaire de sorte qu'aujourd'hui c'est la drogue illicite la plus consommée dans l'Union Européenne. En fait, on estime que 16% de la population de 15 à 64 ans a déjà expérimenté le cannabis (2). Comme le montre le tableau 1, la prévalence de consommation de cannabis chez les étudiants d'enseignement secondaire espagnols a augmenté depuis l'année 1944 jusqu'à 2004, où elle atteint son maximum (indiqué par les numéros marqués en rouge dans le tableau), et ensuite elle a diminué. Néanmoins, selon les données des dernières enquêtes, on peut observer une nouvelle augmentation de cette prévalence, alors que l'âge du début de l'usage de cannabis reste plutôt stable dans toutes les enquêtes.

Compte tenu des informations présentées, le but de cette révision est de constater une éventuelle relation de causalité entre la consommation de cannabis et le diagnostic ultérieur de trouble schizophrénique au moyen de la révision de la littérature disponible.

## 2. Relation pathogénique entre le cannabis et la schizophrénie

### 2.1. Pathogénie de la schizophrénie

La pathogénie de la schizophrénie n'est pas encore complètement élucidée. Il s'agit d'une maladie complexe due à la fois à des facteurs génétiques et environnementaux. Des études ont révélé que le taux de concordance chez les jumeaux homozygotes est de 40-50% tandis que le taux de concordance chute à 10-15% chez les jumeaux hétérozygotes (4). En fonction des symptômes et des signes de la schizophrénie, on a formulé les hypothèses neurophysiologiques suivantes par rapport à sa physiopathologie:

- L'hypothèse dopaminergique: on a constaté qu'il y a une altération de la libération de dopamine chez les patients schizophrènes, en se produisant une hyperdopaminergie dans le striatum et une hypodopaminergie dans les régions extra-striatales (5).
- L'hypothèse glutamatergique: on a observé que les patients atteints de schizophrénie présentent une hypofonctionnalité des récepteurs glutamatergiques (NMDA) (6).
- L'hypothèse de la dysfonction des interneurons: chez les patients atteints de schizophrénie on remarque une baisse de l'activité des interneurons du cortex préfrontal dorsolatéral, plus spécifiquement, de l'activité des interneurons GABAergiques à parvalbumine. Ces neurones inhibent les neurones pyramidaux (7).

Des anomalies morphologiques ont également été constatées chez des patients atteints de schizophrénie: la réduction du volume du cerveau, plus spécifiquement, du volume de l'hippocampe, ainsi qu'une augmentation du volume des ventricules (8).

### 2.2. Physiologie du cannabis

La substance psychoactive principale est le delta-9-tétracannabinol (THC). Cette substance est un agoniste du récepteur cannabinoïde. Le récepteur cannabinoïde est un récepteur couplé à la protéine G qui, elle, inhibe l'adénylate cyclase, stimulant ainsi la conductance du potassium. Il y a deux types de récepteurs: CB1 et CB2.

- CB1: il est présent dans le système nerveux central (SNC). Il inhibe la libération d'acétylcholine, de L-glutamate, de GABA, de noradrénaline, de dopamine et de 5-hydroxytryptamine.
- CB2: il est présent dans certains tissus du système immunitaire, dans les terminaisons nerveuses périphériques et dans le canal déférent. Il est impliqué dans la régulation des réactions immunitaires et inflammatoires.

Le THC a plusieurs effets neuropsychiatriques dus à sa liaison au CB1 dans le SNC: il provoque une euphorie chez l'individu; il réduit l'anxiété, la vigilance et la tension; il diminue le temps de réaction; et il réduit l'attention, la concentration, la mémoire immédiate et la perception du risque (9). Il réduit aussi l'activité cholinergique et le débit sanguin dans l'hippocampe (10).

### 2.3. Lien entre le cannabis et la schizophrénie

On a enregistré des cas de psychose induite par une consommation de cannabis à de très fortes doses (11) et des cas de patients présentant une schizophrénie traitée qui ont développé une psychose exacerbée après avoir consommé du cannabis (12). Une étude prospective menée auprès de 45 570 conscrits de l'armée suédoise a montré une relation dose-réponse entre la consommation de cannabis et le risque de schizophrénie dans les 15 années suivantes (10). Dans la figure 1 et dans le tableau 2 on peut observer que l'augmentation de la consommation de cannabis est associée à l'augmentation des cas de schizophrénie chez les conscrits. La schizophrénie se caractérise par une altération de l'activité de la dopamine, du glutamate et du GABA; le THC perturbe l'activité de ces neurotransmetteurs à cause de son action agoniste aux récepteurs CB1. La schizophrénie est caractérisée aussi par une réduction du volume de l'hippocampe. Le cannabis, pour sa part, entraîne une réduction du débit sanguin dans l'hippocampe. Il ressort des données ci-dessus exposées qu'il y a des mécanismes biologiques liant l'exposition au THC avec la schizophrénie.

### 3. Facteurs impliqués dans le lien entre les cannabinoïdes et la schizophrénie

#### 3.1. Facteurs génétiques

La neuréguline 1 (NRG1) de type 4 est une protéine associée au développement du système nerveux central et au développement embryonnaire. Cette protéine favorise la migration et la différenciation neuronale. Elle est exprimée dans les vésicules synaptiques glutamatergiques, agissant à travers les récepteurs NMDA pour l'expression et l'activation du glutamate et aussi à travers d'autres récepteurs comme ceux du neurotransmetteur GABA. Le gène qui code cette protéine est le gène de la NRG1 localisé sur le chromosome 8p. La NRG1 de type 4 a été détectée uniquement dans le cerveau et son altération est associée à une diminution de la matière grise et blanche du cerveau, à des altérations de l'architecture de la matière blanche, ainsi qu'à l'augmentation du volume ventriculaire. Une étude effectuée sur des souris a révélé que ceux qui présentaient une mutation dans la protéine NRG1 manifestaient une sensibilité accrue à l'action sédatrice des cannabinoïdes et qu'ils ont développé un plus grand taux d'anxiété induite par le stress. Certaines études des régions du génome, menées dans une population afro-américaine, ont montré que le NRG1 est similaire à un gène de sensibilité aux cannabinoïdes. Les résultats des études réalisées chez l'humain n'ont pas été uniformes en ce qui concerne le lien entre une mutation dans NRG1 et la schizophrénie. Cependant, certaines études ont mis en exergue une association entre la mutation dans NRG1 et une baisse de la tolérance aux stress, ainsi qu'une sensibilité aux cannabinoïdes accrue. C'est pour cela que cette altération peut être considérée comme un facteur de risque. De plus, les sujets atteints de schizophrénie ainsi que leur famille, ont présenté un taux plus élevé d'événements de vie traumatiques et de consommation de substances telles que le tabac, l'alcool ou le cannabis (13).

#### 3.2. L'âge et le sexe

Une relation a été observée entre les personnes ayant débuté l'usage du cannabis à un âge précoce et le développement ultérieur de troubles mentaux tels que la schizophrénie. Cependant, dans les cohortes de patients ayant débuté l'usage du cannabis à un âge plus avancée, cette association n'a pas été constatée (13). Quant à la différence entre les hommes et les femmes, les études effectuées sur des cohortes d'adolescents ayant vécu des événements stressants ont démontré que les femmes ont été plus touchées par le stress que les hommes. Cette découverte pourrait être un facteur de confusion puisque on n'a pas constaté de différences significatives entre les deux sexes en ce qui concerne le rapport en-

tre le vécu des événements stressants et la consommation de substances comme le tabac ou les drogues d'abus (14, 15).

#### 3.3. Les événements de vie traumatiques

Les personnes ayant vécu un plus grand nombre d'événements traumatiques avaient une propension plus importante à consommer des drogues. En outre, elles ont débuté son usage à un âge plus précoce. Enfin, elles ont été associées à un plus grand nombre de cas de schizophrénie à l'âge adulte (13). L'article publié par Low et al. (16), qui cherchait à établir un lien entre le stress du quotidien, l'état de santé mental et la consommation de substances chez les adolescents, a abouti à la conclusion qu'il existe une signification statistique pour associer le stress produit par les ruptures amoureuses au binôme santé mentale et usage de substances (à l'exception de drogues illicites). Des résultats statistiquement significatifs ont également été obtenus par rapport à la relation du stress produit par l'appartenance à une famille dysfonctionnelle avec la présence de symptômes dépressifs et la consommation de marijuana et de tabac.

#### 3.4. Le statut socioéconomique

Dans leur article, les auteurs Mariliis Vaht et al. (13) ont mis en évidence que l'association entre la consommation de cannabis et le développement ultérieur de schizophrénie se présente uniquement dans la cohorte des sujets les plus jeunes. Compte tenu des résultats, les auteurs ont suggéré que la situation socioéconomique du pays au moment du développement de l'étude constitue un facteur à considérer pour interpréter cette association. Dans la plupart des pays d'Amérique latine, les études réalisées par rapport à la relation entre la situation socioéconomique individuelle et la présence de troubles mentaux ont mis en évidence des résultats divergents. Les pays plus riches présentent aussi des résultats hétérogènes. Cependant, en ce qui concerne l'usage de drogues illégales comme la cocaïne et la marijuana on a observé une plus grande fréquence de consommation chez les personnes ayant un niveau socioéconomique plus faible (17).

## 4. Discussion

### 4.1. Validité des articles

Nous nous sommes basés principalement sur des études de cohortes et sur les révisions des études de cohortes. Certaines études utilisées pour cette révision signalent que leurs résultats sont limités par l'usage des informations correspondant uniquement au moment du recrutement (10,18). Autrement, ils auraient été obligés d'utiliser des informations incertaines et peu standardisées (19). Cela impliquerait une erreur systématique de l'information.



Par ailleurs, même si le diagnostic a été posé au moyen de questionnaires standardisés et officiels, ceux sur la consommation de cannabis ne l'étaient pas. L'utilisation de questionnaires sur la consommation non anonymes pourrait constituer une autre erreur systématique puisque les chiffres augmentent lorsque le questionnaire est anonyme (10,20). En plus, la consommation chez les patients non psychotiques est sous-estimée.

Dans l'étude Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999 (21), le groupe était composé de sujets présentant aussi une maladie psychiatrique non psychotique. C'est pour cela que l'échantillon pourrait ne pas avoir été représentatif de la population générale par rapport à la consommation de cannabis. Cette consommation aurait pu être sous-estimée. Les révisions utilisées se sont basées sur des grandes études de cohortes soigneusement conçues (22-24).

#### 4.2. Relation de cause à effet

Aujourd'hui, l'hypothèse que le cannabis serait un facteur causal de la schizophrénie est contestée. Il existe un grand nombre de preuves scientifiques en faveur de cette hypothèse qui signalent l'existence de relation. Cependant, de nombreux auteurs signalent que cette association statistique pourrait être due à des facteurs de confusion. Les grandes études de cohortes montrent que le cannabis pourrait avoir un double effet. D'une part, elles mettent en évidence un lien de causalité direct, et d'autre part, des vulnérabilités communes.

En ce qui concerne les facteurs de confusion, il existe des études focalisées sur les aspects socioéconomiques et psychologiques de la population, tandis que d'autres études se centrent sur des variables propres à l'individu telles que le sexe, l'ethnie et l'âge. Dans les deux situations, même si les variables telles que le sexe masculin ou un jeune âge étaient associées à un usage accru de drogues, le diagnostic de schizophrénie était la variable la plus confondante lors du recrutement. Même après correction pour cette variable, le lien entre le cannabis et la schizophrénie restait significatif.

Les mécanismes biologiques du cannabis et de la dopamine (22), ainsi que les découvertes liant polymorphisme du gène NNRG1 à l'abus de drogues (13), mettent en relief un mécanisme biologique plausible qui renforce l'hypothèse. Par ailleurs, certaines études montrent une relation dose-effet entre le cannabis et ses effets psychotiques, ainsi qu'une séquence temporelle entre l'usage de cannabis et la survenue ultérieure de schizophrénie (23). Il est possible que la schizophrénie précoce implique une augmentation de la consommation de cannabis (25), mais on a constaté le phénomène inverse (19).

Selon l'étude intitulée "What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use?" (23) la consommation régulière de cannabis multiplie par deux la probabilité d'éprouver des symptômes psychotiques, surtout chez les personnes ayant des antécédents personnels et familiaux, ainsi que chez les personnes ayant débuté l'usage à l'adolescence. Cependant il est important de souligner que, même si la consommation de cannabis a augmenté au cours des dernières décennies, les cas de schizophrénie sont restés stables (19).

## 5. Conclusion

Le rôle du cannabis chez les personnes atteintes de schizophrénie a été largement étudié, surtout au moyen d'études de cohortes ou longitudinales, comme le montre le tableau 3 (26). Compte tenu du débat sur la légalisation du cannabis, il est important de souligner sa relation avec la schizophrénie. Même s'il semble exister des preuves scientifiques suffisantes pour affirmer que le cannabis fait partie d'un mécanisme causale de la schizophrénie, selon l'avis de Grant S. (22), afin de pouvoir diagnostiquer une psychose induite par le cannabis on aurait besoin de faire le suivi d'un échantillon de 13000 sujets âgés de 20 à 24 ans, qui risqueraient de devenir des consommateurs habituels. En vertu de ces constats, nous parvenons à la conclusion qu'il existe un lien entre la consommation de cannabis et le développement de la schizophrénie ou l'aggravation des épisodes de schizophrénie.

## Déclaration de conflits d'intérêt

Les auteurs de cet article déclarent qu'il n'y a pas eu de conflits d'intérêts pour l'élaboration de celui-ci.

## Bibliographie

1. Carpenter Jr WT et al. Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Sur: Kupfer DJ, Regier DA, Narrow WE, Schultz SK, Kuhl EA, Blazer DG. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5. 5th ed. Madrid: Panamericana; 2016. p. 87-122.
2. Bobes J, Bascarán MT, González MP, Sáiz PA. Epidemiología del uso/abuso de cannabis. Adicciones 2000;12:31-40. doi: 10.20882/adicciones.671.
3. Álvarez E, Brime B, Llorens N, Molina M, Sánchez E, Sendino R. Estadísticas 2018 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2016. [Internet]. Madrid: Ministerio de sanidad, consumo y bienestar; 2018. [2018; cité 20 mars 2019]. Disponible sur: [http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES\\_2018\\_Estadisticas.pdf](http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018_Estadisticas.pdf)
4. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis [site web]. Février, 2019, Mars 13, 2019. Up-to-date. <https://www.uptodate.com/>
5. Weinstein JJ, Chohan MO, Slifstein M, Kegeles LS, Moore H, Abi-Dargham A. Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. Biol. Psychiatry. 2017;81(1): 31-42. doi:10.1016/j.biopsych.2016.03.2104.
6. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. Cell Mol Neurobiol. 2006;26(4-6):365-84. doi: 10.1007/

- s10571-006-9062-8.
7. Marín O. Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(2):107-20. doi: 10.1038/nrn3155.
  8. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry.* 2006;188(6):510-8. doi: 10.1192/bjp.188.6.510.
  9. Sam Wang G. Cannabis (marijuana): Acute intoxication [sede web]. Feb, 2019 Feb 26, 2019. Uptodate. <http://www.uptodate.com/>
  10. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *Lancet.* 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-8047910.00011-2.
  11. Lovell ME, Bruno R, Johnston J. Cognitive, physical, and mental health outcomes between long-term cannabis and tobacco users. *Addict Behav.* 2018;79:178-188. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.12.009.
  12. Khokhar JY, Dwiel LL, Henricks AM, Doucette WT, Green AI. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophr Res.* 2018;194:78-85. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.016.
  13. Vaht M, Laas K, Kiive E, Parik J, Veidebaum T, Harro J. A functional neuregulin-1 gene variant and stressful life events: Effect on drug use in a longitudinal population-representative cohort study. *Psychopharmacol.* 2017;31(1): 54-61. doi: 10.1177/0269881116655979.
  14. Booker CL, Unger JB, Azen SP, Baezconde-Garbanati L, Licke B, Johnson CA. A longitudinal analysis of stressful life events, smoking behaviors, and gender differences in a multicultural sample of adolescents. *Subst Use Misuse.* 2008;(43):1509-1531. doi: 10.1080/10826080802238009.
  15. Nolen-Hoeksema. Emotion regulation and psychopathology: the role of gender. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2012; 8:161-87. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032511-143109.
  16. Low NCP, Dugar E, O'Loughlin E et al. Common stressful life events and difficulties are associated with mental health symptoms and substance use in young adolescents. *BMC Psychiatry.* 2012;12(116): 1-10. doi: 10.1186/1471-244X-12-116.
  17. Ortiz-Hernandez L, Lopez-Moreno S, Borges G. Desigualdad socioeconómica y salud mental: revisión de la literatura latinoamericana. *Cad. Saúde Pública.* 2007;23(6):1255-1272. doi: 10.1590/S0102-311X2007000600002.
  18. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ.* 2002;325(23):11951212. doi: 10.1136/bmj.325.7374.1199.
  19. Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Kirkbride J, Jones PB. Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction.* 2007;102(4):597-606. doi:10.1111/j.1360-0443.2006.01710.x.
  20. Benson G, Holmberg MB. Validity of questionnaires in population studies on drug. *Acta Psychiatr Scand.* 1985.71(1):9-18. doi:10.1111/j.1600-0447.1985.tb05045.x.
  21. Boydell J, van Os J, Caspi A et al. Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med.* 2006 Oct;36(10):1441-6. doi:10.1017/S0033291706008440.
  22. Grant S. Cannabis, stimulants and psychosis. Commentary on Gururajan et al. (2012): drugs of abuse and increased risk of psychosis development. *ANZJP Correspondence.* 2012;46(12):1196-7. doi: 10.1177/0004867412459812.
  23. Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction.* 2015;110(1):19-35. doi: 10.1111/add.12703.
  24. Gururajan A, Manning EE, Klug M, van den Buuse M. Drugs of abuse and increased risk of psychosis development. *Aust N Z J Psychiatry.* 2012;46(12):1120-35. doi: 10.1177/0004867412455232.
  25. Macleod J, Oakes R, Copello A et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet.* 2004;363(9421):1579-88. doi: 10.1016/S01406736(04)16200-4.
  26. Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry.* 2018 Nov;64(7):690-704. doi: 10.1177/0020764018801690.

## Annexe I: Tableaux

Año	vez en	Últimos 12 meses	Últimos 30 meses	media de inicio del consumo
1994	20,9	18,2	12,4	15,1
1996	26,4	23,4	15,7	15,1
1998	29,5	25,7	17,2	15
2000	33,2	28,8	20,8	14,9
2002	37,5	36,6	25,1	14,7
2004	42,7	36,6	25,1	14,7
2006	36,2	29,8	20,1	14,6
2008	35,2	30,5	20,1	14,6
2010	33	26,4	17,2	14,7
2012	33,6	26,6	16,1	14,9
2014	29,1	25,4	18,6	14,8
2016	31,1	26,3	18,3	14,8

**Tableau 1 :** Progression de la prévalence de la consommation de cannabis chez des étudiants en Espagne entre 1994 et 2016, ainsi que l'âge du début de l'usage.

Source: Álvarez E, Brime B, Llorens N, Molina M, Sánchez E, Sendino R. Estadísticas 2018 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2016. [Internet]. Madrid: Ministerio de sanidad, consumo y bienestar; 2018. [2018; cité 20 mars 2019]. Disponible sur: [http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES\\_2018\\_Estadisticas.pdf](http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018_Estadisticas.pdf)

Consumo no ocasional	Número	%	Casos de esquizofrenia	Riesgo relativo	95% intervalo de confianza (IC)
0	41280	(90,6)	197	10	-
1-10	2836	(6,2)	18	13	0,8-2,2
11-50	702	(1,5)	10	30	1,6-5,5
>50	752	(1,7)	21	60	4,0-8,9

**Tableau 2 :** Consommation de cannabis et schizophrénie.

Source: Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *Lancet*. 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-804791-0.00011-2.

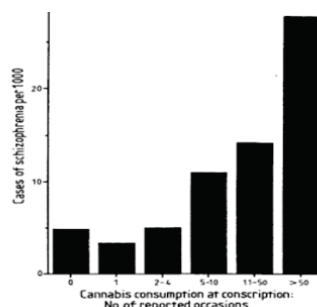
Autores	País	Año de publicación	Número de participantes	Riesgo Relativo	Riesgo Relativo	Duración del seguimiento
Phillips et al.	Australia	2002		100	N.A	4 a 1051 días
Weiser et al.	Israel	2002		9724	2.0 (1.3-3.1)	4 a 15 años
Verdoux et al.	Francia	2003		685	N.A	N.A.
Degenhardt et al.	Australia	2003		N.A.	N.A	N.A.
Buchy et al.	Norte America	2014		170	N.A	4 años
Valmaggia et al.	Inglaterra	2014		182	N.A	2 años
Camchong et al.	-	2016		55	N.A	18 meses

\*N.A. No disponible

**Tableau 3 :** Études longitudinales sur le rôle du cannabis en tant que facteur de risque dans le développement de la schizophrénie chez des populations spécifiques.

Source: Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry*. 2018 Nov;64(7):690-704. doi: 10.1177/0020764018801690.

## Annexe II: Figures



**Figure 1 :** Cas de schizophrénie après la consommation de cannabis dans des quantités différentes chez le service militaire obligatoire suédois. Lorsque les conscrits ont consommé du cannabis plus de cinquante fois, les cas de schizophrénie ont dépassé le 25%.

Source: Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *Lancet*. 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-804791-0.00011-2.