

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Année 2014

n° \_\_\_\_\_

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

PAR

**NOM: HANINE      Prénoms: SABRINA**

**Date et Lieu de naissance: 29/04/1983, Pontoise (95)**

---

*Présentée et soutenue publiquement le: 16 octobre 2014*

---

**EVALUATION ET STRATEGIES DE REPERAGE**  
**DES TROUBLES LIES A L'USAGE DE CANNABIS**  
**CHEZ LES PATIENTS ALCOOLO-DEPENDANTS**

Président de thèse:      **Professeur BELLIVIER Franck**

Directeur de thèse :      **Docteur SICOT Romain**

Membres du jury:      **Docteur DE PROST Dominique**

**Docteur RAYNAUD-SIMON Agathe**

**DES MEDECINE GENERALE**

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Franck Bellivier: merci de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Aux Professeurs De Prost Dominique et Raynaud-Simon Agathe : merci de me faire l'honneur d'examiner ce travail et de participer à ma soutenance.

Au Docteur Romain Sicot, merci pour ta disponibilité, tes bons conseils, ta patience et de m'avoir fait confiance en me proposant ce travail.

Au Docteur Florence Vorspan pour votre aide précieuse à la réalisation des statistiques.

Une pensée particulière pour Chiva, Elodie, Fatiha, Lydie et Stéphanie pour ses longues heures passées ensemble...

A Hamed, merci pour ton aide, ta présence, tes encouragements et tout ce que tu m'apportes au quotidien.

A mes sœurs : Farida, Karima, Rachida, Naima et Nadia. Merci de votre soutien pendant ses longues années d'étude et d'avoir participé à la réalisation de mon rêve.

Et surtout à mes parents, c'est à vous deux que je dédie ce titre de Docteur en Médecine. Puisse t-il être la preuve de l'admiration et de tout l'Amour que j'ai pour vous : si j'en suis arrivée là, c'est grâce à vous... Maman, merci d'avoir consacré la majeure partie de ta vie à t'occuper de nous et de l'avoir si bien fait... Papa, cette volonté de réussir, elle me vient de toi, de t'avoir vu travailler durement pour nous, tu es un modèle pour moi.

# GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

11-OH-THC:	11-hydroxy- $\Delta$ 9-tétrahydrocannabinol
5-HT-2A:	5-hydroxytryptamine(serotonin)receptor-2A
5-HT-3:	5-hydroxytryptamine(serotonin)receptor-3
AMM:	Autorisation de Mise sur Marché
AMPA:	Amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
APHP:	Assistance Publique- Hôpitaux de Paris
ARN:	Acide Ribonucléique
AUDIT:	Alcohol Use Disorders Test
CAST:	Cannabis Abuse Screening Test
CIDI:	Composite International Diagnostic Interview
CP 55,940:	(-)-cis-3-[2-Hydroxy-4-(1,1-dimethylheptyl)phenyl]-trans-4-(3-hydroxypropyl)cyclohexanol
CSST:	Centre de soins specialises pour toxicomanes
CUDIT:	The Cannabis Use Disorder Identification Test
CUDIT-R:	The Cannabis Use Disorder Identification-Revised
DETA:	Diminuer, Entourage, Trop, Alcool
ECA:	Epidemiological Catchment Area
ESCAPAD:	Enquete sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation à la Défense
FAAH:	Fatty Acid Amid Hydrolase
HAS:	Haute Autorité de Santé
KO:	Knock Out
MAST:	Michigan Assessment-Screening Test
Mm Hg:	Millimètre de mercure
NADH:	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Hydrogénase
NESARC:	National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions
NHSDA:	National Household Survey on Drug Abuse
NMDA:	Acide N-méthyl D-Aspartique
PUM:	Problematic Use of Marijuana
RATP:	Régie Autonome des Transports Parisiens
ROC:	Receiver Operating Characteristic
SDF:	Sans Domicile Fixe
SDS:	Severity of Dependence Scale
SFA:	Société Française d'Addictologie
SK-N-SH:	Human Neuroblastoma Cell Line
SR 141716A:	Rimonabant
SR 147778:	Surinabant

TALU	Trouble actuel lié à l'usage
THC:	$\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol
THC-COOH:	Acide Tétrahydrocannabinol-Carboxylique
TALUC:	Trouble Actuel lié à l'usage du cannabis
UI/L:	Unité Internationale par Litre
WIN 52,212-2:	[2,3-Dihydro-5-méthyl-3-(4 morpholinylmethyl) pyrolo[1,2,3 de]-1,4-benzoxazin-6-yl]-1- naphthalenylméthanone

# TABLE DES MATIERES

<b><u>INTRODUCTION</u></b> .....	<b>8</b>
<u>I-Alcool:</u> .....	9
<u>1-Données épidémiologiques:</u> .....	9
1-1-Consommation.....	9
1-1-1-Quantification de la consommation.....	9
1-1-2-Quelques chiffres.....	10
1-2-Morbidité liée à la consommation d'alcool.....	11
1-2-1- Maladies liées à l'alcool.....	11
1-2-2- Accidents.....	12
1-3- Mortalité liée à la consommation d'alcool.....	12
<u>2-Données cliniques:</u> .....	13
2-1- Classification.....	13
2-1-1-L'usage à risque.....	13
2-1-2-L'usage nocif.....	13
2-1-3-L'alcoololo-dépendance et la nouvelle classification DSM-V...	13
2-2-Dépendance:.....	14
2-2-1-Les outils cliniques.....	15
2-2-2- Les outils biologiques.....	15
2-2-3- Les questionnaires.....	16
2-3- Stratégies thérapeutiques.....	17
2-3-1-Le syndrome de sevrage alcoolique.....	17
2-3-2-Les aides au sevrage.....	17
<u>II-Cannabis:</u> .....	22
<u>1-Aspects du cannabis:</u> .....	22
1-1-Herbe.....	22
1-2-Résine.....	22
1-3-Huile / pollen.....	22
<u>2-Données épidémiologiques:</u> .....	23
2-1-Consommation:.....	23
2-1-1-Généralités.....	23
2-1-2-Consommation dans la population adulte.....	23
2-1-3-Consommation dans la population adolescente.....	24
2-2-Morbidité:.....	25
2-2-1-Morbidité somatique.....	25
2-2-2-Morbidité psychiatrique.....	25
2-2-3-Accidents.....	25
2-3-Mortalité.....	26
<u>3-Données cliniques:</u> .....	26
3-1- Facteurs de risque et vulnérabilité:.....	26

3-1-1- Facteurs génétiques.....	26
3-1-2-Facteurs de personnalité.....	27
3-1-3-Facteurs familiaux.....	28
3-1-4-Environnement social.....	28
3-2-Usage et dépendance au cannabis:.....	29
3-2-1-Effets de l'usage de cannabis.....	29
3-2-2-Définitions de l'usage et de la dépendance.....	30
3-3-Stratégies thérapeutiques:.....	32
3-3-1-Outils de dépistage.....	32
3-3-2-Syndrome de sevrage.....	33
3-3-3-Aides au sevrage.....	35
<u>III-Neurobiologie:.....</u>	35
<u>1-Circuit de la récompense.....</u>	35
<u>2-Dopamine.....</u>	36
<u>3-Les autres neuromodulateurs:.....</u>	37
3-1-Noradrénaline.....	38
3-2-Sérotonine.....	38
<u>4-Alcool:.....</u>	38
4-1-Rappel sur le métabolisme de l'alcool .....	38
4-2-Récepteurs glutaminergiques.....	39
<u>5-Cannabis:.....</u>	40
5-1-Récepteurs des cannabinoïdes:.....	40
5-1-1-Récepteurs spécifiques des cannabinoïdes (CB1).....	40
5-1-2-Récepteurs périphériques des cannabinoïdes (CB2).....	40
5-2-Le système cannabinoïde endogène:.....	40
5-2-1-Anandamide.....	41
5-2-2-Le 2-arachidonoylglycérol.....	41
5-2-3-Autres cannabinoïdes.....	41
5-2-4-Mécanismes d'action des cannabinoïdes.....	41
5-3-Le Delta-9-tétrahydrocannabinol.....	41
5-4-Rôle du système endocannabinoïde.....	42
<u>6-Interactions pharmacologiques entre le système endocannabinoïde et l'éthanol:.....</u>	42
6-1-Hypothèses.....	42
6-2-Protocoles expérimentaux utilisés.....	43
6-3-Modulation des concentrations des cannabinoïdes endogènes... ..	43
6-4-Modulation des récepteurs cannabinoïdes.....	44
6-5-Endocannabinoïdes et opiacés.....	45
<u>IV-Consommations associées: .....</u>	46
<u>1-Epidémiologie.....</u>	46
<u>2-Morbi-mortalité.....</u>	47

<b><u>HYPOTHESE DE TRAVAIL</u></b> .....	<b>49</b>
<b><u>METHODOLOGIE:</u></b> .....	<b>50</b>
<u>I-Critères d'inclusion</u> .....	50
<u>II-Déroulement des évaluations</u> .....	50
<u>III-Analyse statistiques</u> .....	51
<b><u>RESULTATS:</u></b> .....	<b>52</b>
<u>I-Analyse de l'échantillon global:</u> .....	52
1-Données socio-démographiques.....	53
2-Données liées à la consommation d'alcool.....	53
3-Données liées à la consommation de cannabis et aux autres substances addictives.....	54
4-Déroulement de l'hospitalisation.....	56
<u>II-Analyse comparative des patients présentant un trouble actuel lié à l'usage de cannabis versus les autres:</u> .....	57
1-Comparaison des données socio-démographiques.....	57
2-Comparaison des profils alcoologiques.....	58
3-Analyse des co-morbidités addictologiques.....	58
4-Analyse comparative du déroulement de l'hospitalisation.....	61
<u>III-Présentation de la courbe ROC de la CUDIT:</u> .....	62
<b><u>DISCUSSION :</u></b> .....	<b>64</b>
<u>1-Caractéristiques des patients alcoolo-dépendants</u> .....	64
<u>2-Analyse des caractéristiques des patients alcoolo-dépendants ayant un trouble lié à l'usage de cannabis</u> .....	67
<u>3-Discussion autour de la CUDIT</u> .....	69
<b><u>CONCLUSION</u></b> .....	<b>71</b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b> .....	<b>73</b>
<b><u>ANNEXES</u></b> .....	<b>85</b>
<b><u>RESUME</u></b> .....	<b>94</b>

## INTRODUCTION:

Les troubles liés au cannabis et à l'alcool représentent des problèmes de santé publique majeurs tant par le nombre de personnes qu'ils touchent que par rapport aux problèmes sociaux et sanitaires qu'ils entraînent. Environ 10 % des adultes sont en difficulté avec l'alcool (15 % des hommes et 5 % des femmes) principalement entre 25 et 64 ans (1). Le nombre de consommateurs d'alcool en France métropolitaine parmi les 11-75 ans en 2011 était de 44,4 millions d'expérimentateurs (personnes ayant consommé au moins une fois au cours de leur vie), dont 41,2 millions actuels (ayant consommé dans l'année) et 8.8 millions de consommateurs réguliers (au moins 3 consommations d'alcool dans la semaine pour les adultes et au moins 10 par mois pour les adolescents) (2). On estime que l'alcoolodépendance, caractérisée par la perte de la maîtrise de la consommation, touche environ 2 millions de patients en France (1). En France métropolitaine, en 2010, parmi les 18-64 ans, environ 12 millions de personnes avaient expérimentés dans leur vie le cannabis, 3 millions en avaient fait usage au cours de l'année et 835 000 en avaient un usage régulier (au moins dix consommations par mois) (3). En 2005, 500 000 personnes avaient un usage quotidien de cannabis (au moins une consommation par jour) (1).

Différentes études épidémiologiques montrent que l'association d'une dépendance à l'alcool et d'un trouble actuel lié à l'usage de cannabis (TALUC) est relativement fréquente. En effet, les utilisateurs réguliers de cannabis (10 fois et plus dans le mois) présentent davantage de consommations d'alcool et de tabac que les non-consommateurs (4). Parallèlement à l'accroissement de la consommation de cannabis, un accroissement de la consommation d'alcool notamment aiguë (ivresse), et de tabac ont été observés (5).

D'un point de vue neurobiologique, des études semblent mettre en évidence des interactions pharmacologiques entre le système endocannabinoïde et l'éthanol dans le cerveau. En effet, le système endocannabinoïde semble participer dans les effets comportementaux de l'alcool comme les troubles de mémoire, la réduction de l'activité motrice, l'analgésie et l'hypothermie chez l'animal ; et pourrait être modulateur de l'action neuropharmacologique de l'éthanol (6). Des études chez le rat ont mis en évidence une stimulation par le cannabis de l'appétence pour l'alcool (6) nous amenant à penser que la consommation de cannabis pendant un sevrage chez l'alcoolodépendant puisse être néfaste. Ces nouveaux profils de consommations impliqueraient donc la mise en place de stratégies de prise en charge adaptées.

Les alcoolodépendants ayant un trouble actuel lié au cannabis ont-ils des facteurs socio-démographiques et des caractéristiques addictologiques spécifiques ? Un questionnaire standardisé tel que la CUDIT (The Cannabis Use Disorder Identification Test) mettant en évidence un trouble actuel lié à l'usage de cannabis (TALUC) est-il valable si le patient présente simultanément une alcoolodépendance ? Un sevrage cannabique simultané au sevrage alcoolique chez l'alcoolodépendant pourrait-il être bénéfique pour une meilleure adhésion thérapeutique ?

L'objectif de notre étude nommée CANNALCOOL est d'analyser les profils socio-démographiques et addictologiques des patients alcoolodépendants présentant un trouble actuel lié à l'usage de cannabis, de s'intéresser au déroulement de leur sevrage éthylique et d'évaluer le questionnaire CUDIT comme outil de dépistage simple des trouble lié à l'usage de cannabis (TALUC) chez les patients alcoolodépendants.

## I-Alcool:

### 1-Données épidémiologiques:

#### 1-1-Consommation:

##### 1-1-1-Quantification de la consommation:

L'alcool est le produit d'une fermentation naturelle où des micro-organismes appelés «levures» transforment les sucres des fruits ou des céréales en alcool (17 grammes/litre donne après fermentation en moyenne 1 % d'alcool). Cette fermentation, suivie de longs processus de mûrissement en tonneaux ou en cuves, permet d'obtenir des cidres (à partir de pommes ou de poires), des bières (malt, houblon, froment), et des vins (raisins).

Pour obtenir une boisson plus riche en alcool, on doit distiller le produit fermenté. La distillation est un processus assez simple: grâce à la différence entre la température d'ébullition de l'éthanol (l'alcool consommable qui bout à 78 °C) et de l'eau (100 °C), il suffit, en principe, de chauffer l'alambic à 78 °C pour transformer l'éthanol en vapeur, le faire monter dans la canalisation vers un réservoir froid placé parallèlement, où il refroidira en redevenant liquide (7).

Le titre alcoométrique volumique, aussi appelé degré alcoolique, est la proportion d'alcool, c'est-à-dire d'éthanol, dans une boisson alcoolisée. Ce titre est le rapport entre le volume d'alcool, à la température de 20 °C, contenu dans le mélange et le volume total de ce mélange à cette même température. L'unité utilisée pour exprimer le titre est le pourcentage volumique ( % vol) ou degré (noté °).

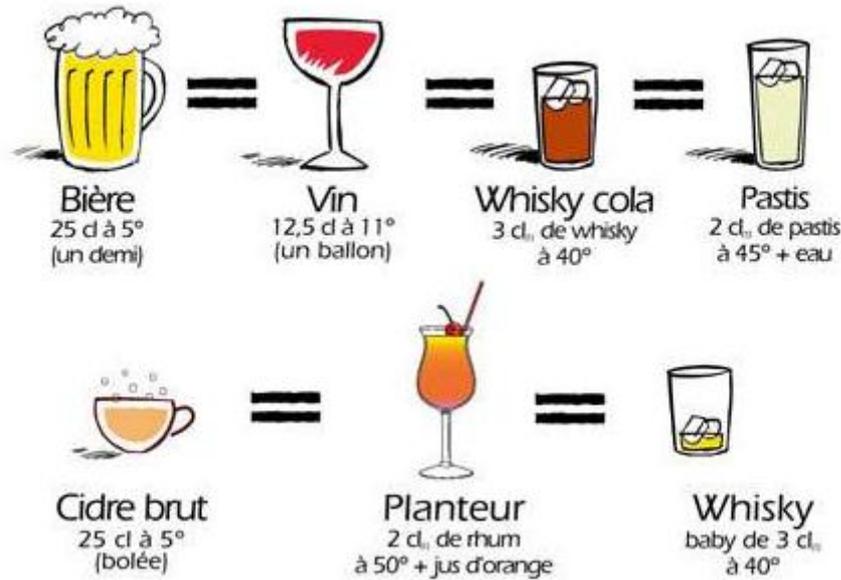
Dans la restauration, les bars, chaque consommation contient environ la même quantité d'alcool (environ 10 grammes d'alcool pur). En effet, dans les bars, les boissons les plus concentrées sont servies en plus petite quantité. En voici quelques exemples:

Bière à 5 % vol. - 25 cl

Vin à 12 % vol. - 10 cl

Apéro à 18 % vol. -7 cl

Whisky à 40 % vol. - 3 cl



Selon les recommandations de l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS), il ne faut pas dépasser 14 verres standards en moyenne par semaine pour une femme et 21 pour un homme ou encore 4 verres standards par occasion de boire (= un repas, une fête, etc.). Au moins un jour par semaine, il faut s'abstenir de boire de l'alcool sinon la consommation est considérée à risque (8).

#### 1-1-2-Quelques chiffres:

Les premières consommations d'alcool sont précoces, En effet, elle débute le plus souvent à l'adolescence: 80 % des jeunes de 17 ans en ont consommés au cours des 30 derniers jours lorsqu'on les interroge (9). 59,1 % des jeunes âgés de 11 ans déclarent en avoir déjà consommé et 83,7 % des adolescents de 15 ans, l'ivresse éthylique concernant 6,2 % des adolescents de 11 ans et 40,8 % de ceux âgés de 15 ans (9).

La consommation régulière d'alcool augmente progressivement au cours de la vie avec une nette prédominance masculine (9). En 2005, l'usage régulier d'alcool concerne près du quart des adultes de 18 à 75 ans (22,5 %) soit 33,4 % des hommes et 12,1 % des femmes (1). On estime qu'environ 10 % des adultes ont un usage problématique d'alcool (4 à 4,5 millions) c'est à dire 15 % des hommes et 5 % des femmes. On estime qu'il y a entre 1,5 et 2 millions d'alcoolodépendants (4 à 5 % des adultes) (1).

Le risque chronique atteint plus souvent les hommes employés de commerce (19,5 %), les chômeurs (18,7 %), les agriculteurs (17,3 %) et les femmes commerçantes (6,4 %) ou cadres et professions intellectuelles (4,7 %) (7).

## 1-2-Morbidité liée à la consommation d'alcool:

### 1-2-1-Maladies liées à l'alcool:

Les principaux organes cibles sont le foie, le système nerveux, les voies aérodigestives supérieures et le pancréas (8).

#### -L'atteinte hépatique:

Plusieurs stades d'atteinte hépatique existent: la stéatose, l'hépatite alcoolique et la cirrhose (8). Près de 9000 décès par cirrhose sont survenus en France en 1998 (9). La durée moyenne d'intoxication avant le diagnostic de cirrhose est estimée entre 20 et 25 ans (9). Le seuil de consommation d'alcool au-delà duquel le risque de cirrhose est multiplié par 3 à 4 (chez une personne bien portante) semble être d'environ 30g/ jour pour les femmes et 50g/ jour pour les hommes (9). 40 à 80 % des patients atteints de cirrhose alcoolique décèdent dans les 5 ans (8).

#### - Le système nerveux:

Plus de 50 % des consommateurs alcoolodépendants présentent des troubles cognitifs à type de troubles de la mémoire et d'atteinte des capacités d'abstraction et d'élaboration (9). Ces troubles regroupent une mosaïque variée de déficit cognitif, dont l'évolution peut être au moins en partie réversible sous réserve d'un arrêt durable de l'alcool. A l'extrême, l'alcool, en cas de sevrage compliqué notamment, est la cause d'encéphalopathie de Wernicke avec perturbations de la conscience, signes oculaires et troubles de l'équilibre (8). Négligée, cette encéphalopathie peut évoluer vers un syndrome de Korsakoff: ce syndrome se définit par une amnésie antérograde absolue, à laquelle s'associent une désorientation temporo-spatiale, des confabulations et des fausses reconnaissances. Le raisonnement est conservé dans les formes pures. L'évolution est souvent irréversible (8). L'alcool est aussi la deuxième cause de lésions neurologiques périphériques après le diabète en Europe (8).

#### - Les cancers aérodigestifs:

L'alcool est responsable d'une augmentation de la prévalence de cancers des voies aérodigestifs supérieures (bouche, pharynx, larynx, œsophage) (8). L'association du tabac majore l'augmentation de ces cancers: le risque de cancer de la bouche est multiplié par 2 pour une consommation chronique quotidienne supérieure à 45g d'alcool; il est multiplié par 15 lorsque cette consommation est associée à plus de 40 cigarettes par jour (9).

-L'hypertension artérielle:

Au delà de 2 verres standards par jour, la pression artérielle s'élève chez l'homme comme chez la femme (9). Chez les hommes, la fréquence de l'hypertension artérielle est plus élevée pour une consommation de 3 à 5 verres standards par jour (10). En pratique, il est utile d'interroger les patients hypertendus sur leur consommation d'alcool, avant d'instaurer un traitement antihypertenseur.

La baisse de la consommation déclarée d'alcool a été associée à une diminution moyenne de la pression artérielle systolique de l'ordre de 3 MmHg et de la pression diastolique de l'ordre de 2 MmHg, après un suivi variant d'une semaine à deux ans (11).

### 1-2-2-Accidents:

-Les accidents de la route:

L'alcool est la première cause de mortalité sur la route en 2010, devant la vitesse. Environ 1 200 personnes ont trouvé la mort, soit plus de 30 % des accidents mortels sur la route.

Le risque d'accident mortel augmente en fonction du taux d'alcool (12):

- à 0,5 g/l il est multiplié par 2 ;
- à 0,8 g/l il est multiplié par 10 ;
- à 1,2 g/l il est multiplié par 35.

-Les accidents de travail:

En France, l'alcool serait responsable de 10 à 20 % des accidents du travail, toutes les catégories socioprofessionnelles étant touchées (9). Près d'un salarié sur quatre consomme régulièrement de l'alcool au travail avec ses collègues ou ses clients. Les hommes qui ont un travail stressant ont 27,5 fois plus de risque de développer une dépendance à l'alcool et 3,4 fois plus de risque s'il s'agit d'un travail sans aucune responsabilité mais nécessitant un effort physique important. Une prise d'alcool dans un contexte professionnel est constatée pour les professions les plus pénibles physiquement et les professions qui sont en rapport avec le public.

### 1-3-Mortalité liée à la consommation d'alcool:

La mortalité due à la consommation d'alcool est difficile à évaluer dans la mesure où l'alcool intervient comme cause -déterminante ou associée- des décès par morts violentes (accidents, homicides, suicides) et des décès ayant des causes médicales, contribuant à plus de 60 maladies et affections. Les estimations ne prennent en compte que les décès directement attribuables à l'alcool, ce sont donc des données sous-estimant la problématique.

En moyenne annuelle, le nombre de décès imputable à l'alcool est de l'ordre de 50 000 en France (13). La mortalité imputable à l'alcool a été estimée en 1997 à plus de 40 000 décès en France (13).

En 1998, 23 000 décès étaient liés à une consommation régulière et excessive d'alcool (les ivresses aiguës, les accidents et les violences n'étant pas pris en compte) (14). Selon des données recueillies en 1998, l'ensemble de la mortalité liée à l'alcool en France s'élevait à 45 000 décès par an dont 23 000 morts directes (14).

La mortalité directe liée à l'alcoolisation chronique représentait 4,3 % de l'ensemble des décès en 1998 (4,6 % en 1993), nettement plus chez les hommes (6,7 %) que les femmes (1,8 %). Les décès par cancers des voies aérodigestives supérieures ont concerné plus souvent les hommes (55 %) que les femmes, alors que les décès par cirrhose ont été plus fréquents chez les femmes (55,7 %) que chez les hommes (14). En 2002, près de 22 200 décès ont été directement attribués à l'alcool, dont environ la moitié par cancers des VADS(15).

Il existe des disparités sociales: ainsi, le taux de mortalité lié à l'alcool a été 3 fois plus élevé chez les hommes veufs ou célibataires. De même, la mortalité liée à l'alcool serait dix fois plus élevée chez les ouvriers et employés que chez les cadres supérieurs et les professions libérales (14).

## 2-Données cliniques:

### 2-1-Classification:

Les sujets non alcoolodépendants qui ont un usage « à risque » ou un usage « nocif » vis-à-vis de l'alcool sont réunis sous le terme d' « alcoolisation excessive ». Cette classification retenue par la société française d'alcoologie et d'addictologie, diffère de celle proposée par l'OMS (CIM-10) qui ne distingue que l'alcoolodépendance et l'usage nocif. Quant à la classification de l'American psychiatric association (DSM-IV-TR), elle ne distingue que l'alcoolodépendance de l'abus. Le DSM-V combine en un seul diagnostic les troubles d'utilisation de substances (abus et dépendance).

#### 2-1-1-L'usage « à risque »:

L'usage à risque est une conduite d'alcoolisation où la consommation est réputée dangereuse, mais sans avoir de répercussion médicale, psychique ou sociale (16).

#### 2-1-2- L'usage « nocif »:

Une consommation est réputée nocive par l'OMS à 210 grammes d'alcool pur par semaine pour les hommes (3 verres standards par jour) et pour les femmes à 140 grammes d'alcool pur par semaine (2 verres standards par jour), ou, quel que soit le sexe, à 40 grammes d'alcool pur (4 verres standard) en usage ponctuel (17).

L'usage nocif est une conduite d'alcoolisation caractérisée « par l'existence d'au moins un dommage d'ordre médical, psychique ou social induit par l'alcool, quels que soient la fréquence et le niveau de consommation », en l'absence des caractéristiques d'une dépendance à l'alcool (16).

#### 2-1-3-L'alcoolodépendance:

Selon la Société Française d'Addictologie (SFA), l'alcoolodépendance est définie comme: « toute conduite d'alcoolisation caractérisée par la perte de la maîtrise de la consommation. L'usage avec dépendance ne se définit donc ni par rapport à un seuil ou une fréquence de consommation, ni par l'existence de dommages induits qui néanmoins sont souvent associés » (16).

L'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) définit toute dépendance comme un « ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques survenant à la suite d'une consommation répétée d'une substance psycho-active, typiquement associée à un désir puissant de prendre la drogue, à une difficulté de contrôler la consommation, à une poursuite de la consommation malgré des conséquences nocives, à un désinvestissement progressif des autres activités et obligations au profit de la consommation de cette drogue, à une tolérance accrue et, parfois à un syndrome de sevrage physique ».

La principale évolution diagnostic du DSM-V est de proposer une analyse dimensionnelle et non plus catégorielle des troubles liés à la consommation. Le DSM-V combine l'abus et la dépendance en un seul diagnostic de trouble lié à l'usage. Les critères diagnostiques sont presque identiques à ceux de l'abus de substance et de dépendance du DSM-IV combinés en une seule liste à deux exceptions près:

- le critère de problèmes légaux récurrents pour l'abus de substance a été retiré,
- un nouveau critère de fort désir ou besoin (craving) d'utiliser la substance a été ajouté.

La deuxième évolution est la gradation de la gravité diagnostique: le seuil pour le diagnostic de trouble de l'utilisation a été fixé à 2 critères ou plus. La sévérité des troubles est basée sur le nombre de critères rencontrés: 2-3 critères indiquent un trouble léger, 4-5 critères un trouble modéré et 6 ou plus un trouble sévère.

Les 11 critères proposés sont:

- incapacité de remplir des obligations majeures,
- usage lorsque physiquement dangereux,
- problèmes interpersonnels ou sociaux
- tolérance,
- symptômes de sevrage,
- perte de contrôle sur quantité,
- désir ou efforts persistants pour diminuer,
- beaucoup de temps consacré,
- activités réduites au profit de la consommation,
- continuer malgré conséquences psychiques ou physiques,
- "craving" ou désir impérieux (18).

### 2-2-Dépendance:

La conception de l'alcoolodépendance, bien que très ancré, semble se restreindre à l'existence d'une dépendance physique.

Une démarche thérapeutique adaptée suppose un dépistage précoce de l'alcoolodépendance, à partir des données cliniques, paracliniques, et de questionnaires standardisés.

### 2-2-1-Les outils cliniques:

Le diagnostic d'alcool-dépendance est surtout clinique: il se fait à la suite d'événements évocateurs comme les conseils répétés d'abstinence, la découverte de dommages somatiques, psychiques ou sociaux, les épisodes d'ivresses et les accidents. Le diagnostic est aisé lorsque la seule reconstitution des antécédents retrouve des hospitalisations dans des unités spécialisées en alcoologie ou lorsque le motif de consultation d'un patient est une demande de prise en charge de son alcool-dépendance. L'expérience plus ou moins récente de symptômes de sevrage peut aussi permettre le diagnostic: par exemple, le fait de boire, de manière irrésistible, une boisson alcoolique dans l'heure qui suit le réveil, un tremblement fin des extrémités, une moiteur des paumes, des sueurs, une élévation de la pression artérielle (19).

### 2-2-2- Les outils biologiques:

Les marqueurs biologiques peuvent être un outil de dépistage d'alcoolisation mais non de dépendance. Ils ont néanmoins le mérite d'attirer l'attention et d'aborder avec les patients leur consommation d'alcool. Ils peuvent éventuellement être considérés comme des marqueurs d'usage à risque, voire d'abus, dans la mesure où la modification de certains d'entre eux ne se produit que lorsque la consommation d'alcool est supérieure à la quantité encore considérée comme sans risque, ou lorsque la modification des marqueurs témoigne déjà d'une alcoolopathie (20).

La Gamma-Glutamyl-Transférase (GGT) est le marqueur biologique d'alcoolisation dont le dosage est le plus prescrit en France. Le seuil de « normalité » est de 50 UI/L. Il a l'avantage de présenter un coût faible. Le problème principal de l'utilisation de la GGT, dans une optique de repérage de conduites d'alcoolisation, est sa faible spécificité (nombreux faux positifs). En effet, de nombreuses conditions sont susceptibles d'en augmenter le taux: quelques hépatopathies, une hyperthyroïdie, certaines maladies pancréatiques ou affections cardiaques... La considérer comme un indicateur biologique « d'alcoolisme » dans le cadre médico-légal est abusif et inadéquat, en l'absence d'autres paramètres cliniques et biologiques (20).

L'Aspartate Amino-Transférase (ASAT) et l'Alanine Amino-Transférase (ALAT) aux coûts faibles, sont également utilisées comme marqueurs biologiques d'une alcoolisation chronique. Le seuil de « normalité » de l'ASAT est estimé à 45 UI/l ; celui de l'ALAT à 50 UI/l. Ils existent, comme pour les GGT, de nombreux faux positifs. Les concentrations sériques de ces enzymes augmentent en cas d'alcoolisation et sont plus volontiers considérées comme un indice de souffrance hépatique et notamment de cytolyse. Comme la valeur de l'ASAT est souvent plus grande que la valeur de l'ALAT dans les hépatopathies alcooliques, un rapport supérieur à 1 suggère que l'alcool pourrait être à l'origine de l'hépatopathie.

La cause la plus fréquente de l'augmentation du volume globulaire moyen (VGM) est l'alcoolisation, probablement du fait de l'action directe de l'alcool sur la maturation des érythroblastes. Une macrocytose sans anémie est évocatrice d'étiologie alcoolique. C'est un des marqueurs pertinents de l'alcoolisation au long cours mais il présente également une faible spécificité.

Le dosage de la Carbohydre-Deficient Transferrin (CDT) présente une bonne sensibilité et reflète plutôt la consommation d'alcool des deux dernières semaines. Une décroissance de la CDT est observée au cours du sevrage éthylique. La normalisation s'effectue en 2 à 4 semaines après abstinence (20).

### 2-2-3-Les questionnaires:

L'AUDIT (Alcohol Use Disorders Test) a été développé par l'Organisation Mondiale de la Santé à partir d'une population de 2 000 sujets (*Annexe 1*). Il a été conçu pour repérer les consommations d'alcool à risque ou nocives mais aussi pour identifier les troubles plus graves allant jusqu'à la dépendance. Il explore les douze derniers mois de la vie de l'individu et est le plus souvent utilisé comme instrument de dépistage (score des 10 items de 0 à 40).

Trois dimensions sensiblement différentes sont explorées par ce questionnaire:

- la fréquence et la quantité consommée, sorte de « consommation déclarée d'alcool » (questions 1, 2, 3).

- l'évaluation de la dépendance (questions 4, 5, 6) ;

- les quatre dernières questions (questions 7, 8, 9, 10) concernent les problèmes rencontrés du fait de la consommation d'alcool.

L'OMS a retenu qu'un score supérieur ou égal à 8 chez l'homme et à 7 chez la femme est évocateur d'un mésusage actuel d'alcool. Certains suggèrent qu'un score supérieur à 12 chez l'homme et supérieur à 11 chez la femme serait en faveur d'une dépendance à l'alcool (16). À ce propos, il faut souligner que la proposition d'utiliser un score de l'AUDIT pour dépister la dépendance ne doit pas conduire à un détournement de l'usage de l'outil. Certes évocateur, le diagnostic doit être confirmé par des outils construits à cet effet (critères DSM, par exemple).

Traduction française du questionnaire CAGE (Cut off, Annoyed, Guilty, Eye opener) proposé par Ewing en 1984, le DETA (acronyme de « diminuer, entourage, trop et alcool ») comprend quatre questions résolument orientées vers la recherche d'un mésusage d'alcool et explore la vie entière du sujet (*Annexe 2*). Le CAGE est adapté à la détection des troubles liés à l'utilisation de l'alcool (dépendance ou abus), avec une sensibilité comprise entre 43 % et 94 % et une spécificité comprise entre 70 % et 97 %, sa performance dans la détection d'alcoolisation à risque en population générale étant moindre que celle de l'AUDIT (21). Le questionnaire DETA, qui est peu coûteux en temps, simple d'application et très largement validé, semble donc mieux adapté au repérage de l'abus et de la dépendance que de l'alcoolisation à risque (21). La version française de ce questionnaire a été validée en 1988 à l'hôpital Beaujon (22).

Une version abrégée (s = short) du questionnaire MAST (Michigan Alcoholism Screening Test) existe dans des versions en 25, 13 ou 10 items (*Annexe 3*). Elle est donc beaucoup plus difficile à utiliser en médecine courante mais possède de bonnes capacités à repérer les malades de l'alcool, en particulier les alcoolodépendants (23).

Le questionnaire CIDI (Composite International Diagnostic Interview) comprend un protocole d'entretien pour diagnostiquer l'alcoolodépendance (*Annexe 4*). Les questions 1.1 et 6.1 ne sont pas comptabilisées dans le total. Un score de 3 est considéré comme une alcoolodépendance probable et un score de 4 ou plus comme une alcoolodépendance certaine.

### 2-3-Stratégie thérapeutique:

#### 2-3-1-Le syndrome de sevrage alcoolique:

Chez les patients alcoolodépendants, le syndrome de sevrage alcoolique est la traduction clinique de la dépendance physique à l'alcool, qui s'observe 6 à 12 heures après l'arrêt de la consommation. Il évolue en général, spontanément, vers la guérison en une semaine.

Ces manifestations peuvent se traduire par (8):

- des troubles subjectifs: anxiété, agitation, irritabilité, insomnie, cauchemars;
- des troubles neurovégétatifs: sueurs, tremblements, tachycardie, hypertension artérielle;
- des troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements;
- des signes confusionnels;
- des hallucinations;
- un delirium;
- des convulsions;
- une hyperthermie.

#### 2-3-2- Les aides au sevrage:

##### *-Recommandations françaises:*

La HAS préconise une intervention lourde avec soins et accompagnement (16).

Le sevrage nécessite une prise en charge médicalisée, avec l'appui concerté de différents intervenants. Il peut se réaliser en ambulatoire présentant comme avantages la poursuite de l'activité professionnelle, le maintien des relations familiales et sociales, ou dans une institution permettant une surveillance continue et soustrayant le malade à son environnement si celui-ci est néfaste.

Pour préparer et assurer le sevrage, l'appel à des structures spécialisées et à un accompagnement médico-psychosocial est fondamental (soutien psychologique, psychanalyse et psychothérapie d'inspiration analytique, thérapies cognitives et comportementales, mouvements d'entraide...).

Le traitement médicamenteux ne se conçoit qu'en association avec cet accompagnement. En l'absence de facteurs faisant craindre une évolution vers une forme sévère de syndrome de sevrage, il n'est pas nécessaire de proposer systématiquement un sédatif, mais une surveillance régulière doit réévaluer la situation, surtout au cours des 48 premières heures; l'évolution habituelle est la guérison en une semaine. Autrement, les benzodiazépines par voie orale (par exemple le diazépam à raison de 10 à 20 mg par prise) sont les médicaments les mieux évalués en prévention des formes sévères des syndromes de sevrage, particulièrement du risque de convulsions. Sur une période maximale de 7 jours, les

effets indésirables sont le plus souvent bénins. Les neuroleptiques ont l'inconvénient d'augmenter le risque de convulsions. Ce traitement est à adapter chez les personnes âgées, en cas de maladie somatique ou psychiatrique sévère, en cas de dépendance grave à d'autres drogues. En raison d'une possible carence en vitamine B1, et de ses complications graves, une supplémentation est largement recommandée par voie orale (au moins 300 mg par jour pendant 2 à 3 semaines), mais à forte dose car elle est mal absorbée. Une administration par voie intraveineuse est préférée en cas d'état nutritionnel gravement altéré, a fortiori, en cas de complications à type d'encéphalopathie à type de Gayet-Wernicke.

Ils existent d'autres médicaments aidant au sevrage:

- L'Acamprosate (Aotal®) est le médicament le plus étudié, sur un suivi d'au moins un an des patients. Six essais randomisés versus placebo ont montré qu'il augmente la proportion de patients abstinents: environ 18 à 45 % d'abstinence dans les groupes Acamprosate, versus 5 à 25 % dans les groupes placebo (24). Des résultats moins favorables à 4 mois, dans un essai étatsunien, ont suggéré que l'efficacité dépend du degré d'adhésion préalable au projet d'abstinence (25). Les résultats 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement sont difficiles à interpréter étant donné les forts taux de perdus de vue: entre 50 et 84 % selon les groupes et les essais (26). Dans la plupart des essais, il a été proposé 1,3 g/ jour pour les moins de 60kg et 2 g/ jour pour les autres.

- La Naltrexone (Revia®) qui est un antagoniste des récepteurs morphiniques, semble réduire la consommation alcoolique chez certains patients alcoolodépendants, mais sans preuve d'une efficacité durable sur l'abstinence (44). Elle a été peu étudiée au-delà de 6 mois de traitement. Il existe un risque de syndrome de sevrage sévère chez les dépendants aux opiacés, et d'interaction avec les antalgiques opiacés.

- Le Disulfirame (Esperal®) provoque des réactions désagréables en cas d'association avec l'alcool tels que des flushs du visage, du tronc et des membres, des palpitations, des nausées, des malaises à type d'hypotension artérielle, et des céphalées réunis sous le nom d'« effet antabuse ». Il diminue ainsi la consommation alcoolique mais présente des effets indésirables graves, notamment des hépatites, parfois mortelles. Dans un essai non aveugle finlandais, 280 patients alcoolodépendants ont été traités durant 12 semaines, puis à la demande des patients selon leur "craving" (envie impérieuse d'alcool) pendant les 40 semaines suivantes (27). Cet essai a comparé Naltrexone, versus Acamprosate, versus Disulfirame à doses variables, Au cours des 3 mois de traitement, les résultats ont été en faveur du Disulfirame sur certains critères comme le délai avant la première rechute d'alcoolisation intense (47 jours dans le groupe Disulfirame, 18 jours dans le groupe Acamprosate et 22 jours dans le groupe Naltrexone) (27).

- Le Nalméfène (Selincro®) est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. Il doit être initié uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale. Trois études ont été réalisées en double aveugle, contrôlées vs placebo chez des patients dépendants à l'alcool prenant 20 mg de chlorhydrate de nalméfène. Le patient pouvait prendre un comprimé « à la demande » s'il percevait le risque de boire de l'alcool (de préférence 1 à 2 heures avant le moment où le patient anticipe une consommation d'alcool), ou, si le patient avait commencé à boire, dès que possible à une posologie d'un comprimé par jour maximum. Les résultats ont mis en évidence une réduction de la consommation d'alcool chez les patients dépendants à l'alcool dès le premier mois avec un maintien de cette réduction jusqu'à un an permettant d'offrir une solution efficace aux patients réticents à s'engager dans l'abstinence. Ce nouveau traitement est en attente de l'AMM par les autorités sanitaires françaises après avoir reçu une AMM européenne.

- Le Liorésal® (Baclofène) est un myorelaxant utilisé principalement en traitement de certaines spasticités musculaires par exemple dans la sclérose en plaque. Il a été évalué dans un essai chez 84 malades cirrhotiques à 3 mois seulement et a montré un taux d'abstinence nettement supérieur à celui observé avec le placebo (26). En 2012, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a autorisé une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du Baclofène dans l'alcool-dépendance. Le Baclofène est réservé aux patients âgés de 18 ans et plus, présentant une alcool-dépendance et une consommation à haut risque (au moins 6 verres standards par jour chez l'homme, au moins 4 verres standards par jour chez la femme) durant les 3 derniers mois ou récemment abstinent, après un échec des tentatives de maintien de l'abstinence ou de réduction de la consommation d'alcool avec les traitements ayant l'AMM pour ces indications (28). Une étude observationnelle de six mois, qui a fait l'objet d'une thèse soutenue à l'Université Paris-Descartes par le docteur Nicolas Dussère, porte sur l'ensemble des patients alcool-dépendants ou buveurs excessifs. Le panel était constitué de 81 patients (53 hommes et 28 femmes) âgés en moyenne de 47 ans et 6 mois, 18 ans pour le plus jeune, et 67 ans pour le plus vieux prenant 170 mg par jour en moyenne de baclofène, pendant six mois. Les résultats principaux, comparables à ceux déjà publiés par deux autres équipes françaises, montrent à six mois une proportion de 68 % de patients abstinentes ou ayant une consommation modérée. Le taux de succès s'élève à 83 % si on inclut ceux qui ont réduit au moins de moitié leur consommation d'alcool (29). L'étude Bacloville (avril 2012) randomisée, comparative versus placebo, multicentrique incluant 304 patients suivis pendant un an en milieu ambulatoire, avait pour objectif de montrer l'efficacité à un an du Baclofène comparé au placebo (consommation d'alcool nulle ou normale selon les normes OMS). Les patients étaient suivis pendant un an avec une consultation tous les 15 jours pendant un mois puis une fois par mois pendant 11 mois. Une augmentation par palier de 5 mg tous les 3 jours était effectuée en fonction de l'efficacité et de la tolérance. L'étude Alpadir (octobre 2012) comparative versus placebo incluait 316 patients dont la moitié recevait du Baclofène à une posologie cible maximale de 180 mg/ jour. Les recrutements se sont effectués dans une quarantaine de centres d'addictologie hospitaliers et de ville et les patients ont

été suivis en ambulatoire, après une éventuelle période de sevrage en milieu hospitalier. Ces deux essais portant sur des effectifs raisonnables (636 patients évalués au total dont 318 recevront du Baclofène) et des doses journalières élevées (180 mg/j pour Alpadir et 300 mg/j maximum pour Bacloville) offrent la possibilité d'apprécier les bénéfices du Baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance et de détecter des risques éventuels.

*-Recommandations internationales:*

L'information, le soutien, le réconfort dans une ambiance calme, ouverte et confiante jouent un rôle important dans la prévention et le contrôle des symptômes et des accidents du sevrage et permettent de diminuer les doses de médicaments. L'établissement d'une relation thérapeutique qui doit se poursuivre au-delà du sevrage tend à la revalorisation de l'image de soi.

L'implication du patient dans son traitement est essentielle. Elle est dépendante à la fois des caractéristiques du patient (sa motivation avant le traitement, son niveau plus élevé de consommation d'alcool avant le traitement, etc.) et de son ressenti du traitement (intensité de la relation thérapeutique, perception de l'utilité des actes thérapeutiques, empathie du clinicien et intégration d'un programme de prévention de la rechute) (30). Il existe quelques données qui laissent à penser que l'effet de la thérapie dépend aussi du profil du médecin. Le fait d'avoir des capacités relationnelles fortes a été constamment et étroitement associé à une plus grande efficacité du traitement (31). Les patients de cliniciens ayant de bonnes capacités relationnelles et une approche moins conflictuelle ou plus empathique, avaient de meilleurs résultats (31).

Cependant, la relation d'aide n'est pas suffisante pour modifier les comportements de consommation et doit s'appuyer sur des techniques plus spécifiques.

Les deux principaux objectifs d'une relation d'aide sont :

- d'aider les patients à prendre en charge leurs problèmes pour améliorer leur qualité de vie, à développer des ressources inutilisées et à mettre à profit des opportunités manquées ;

- et d'aider les patients à mieux se prendre en charge dans leur vie courante.

A partir des années 80, aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, une méthode de modification de motivation a été conçue, initialement chez les patients alcoolodépendants: l'entretien motivationnel (32). Il repose sur une méthode thérapeutique partiellement directive, centré sur le patient qui vise à le préparer à un changement de comportement en l'aidant à explorer et à résoudre son ambivalence.

L'entretien motivationnel repose sur 4 principes:

- exprimer l'empathie;
- développer la divergence, c'est-à-dire la prise de conscience de l'écart entre le comportement actuel du patient et ses objectifs;
- accepter la résistance;
- renforcer le sentiment d'efficacité personnelle.

Dans l'entretien motivationnel, l'approche de chaque patient est considérée comme une collaboration avec une personne unique, autonome, qui trouve en elle ses propres motivations. Les approches cognitivo-comportementales sont susceptibles de fournir une base pratique et efficace pour le traitement de la consommation nocive d'alcool et de l'alcoolodépendance (33). Le renforcement des compétences est une forme d'intervention cognitivo-comportementale. Il implique de former les personnes aux compétences psychosociales qui pourraient les aider à vivre mieux sans recourir à l'alcool. Le renforcement des compétences est recommandé pour les patients qui sont à haut risque de rechute (34). L'auto-gestion comportementale est un traitement à visée cognitive et comportementale. Son apprentissage implique une série de stratégies telles que l'autorégulation, la définition de limites de consommation, le contrôle du niveau de la consommation, l'identification des situations d'alcoolisation à risque et l'auto-récompense en cas de consommation contrôlée.

Les stratégies psychosociales de prévention de la rechute sont efficaces pour réduire la consommation d'alcool, la sévérité de la rechute et améliorer les résultats psychosociaux. Ces approches comprennent des stratégies d'interventions spécifiques qui se concentrent sur les facteurs déterminants immédiats de la rechute ainsi que sur les stratégies globales d'autogestion axées sur les antécédents cachés de rechute (35).

*-Effets du sevrage:*

Dans diverses études, chez plusieurs milliers de patients alcoolodépendants, dont plusieurs centaines de patients ayant une cirrhose alcoolique, l'abstinence est associée à une forte diminution de la mortalité à 5 ans.

Les autres bénéfices sont une amélioration sociale, relationnelle et de certains troubles de la mémoire (36). Dans deux études, les troubles de la mémoire immédiate ont régressé en fonction de la durée de l'abstinence. Cette évolution bénéfique a été observée sur le long terme ( jusqu'à 10 ans), tant chez les hommes que chez les femmes, d'âge moyen autour de 40 ans (37). Une amélioration de la mémoire immédiate, lente et de faible ampleur a été observée chez 36 patients alcoolodépendants âgés de 55 à 83 ans, suivis de 6 mois à 4 ans (38). Cependant les troubles de la mémoire lointaine et les troubles de l'équilibre ont persisté. Dans une étude réalisée en Europe, une échelle clinique de qualité de vie comprenant 36 questions et visant à apprécier le bien-être physique, mental et social des patients alcoolodépendants abstinents a été utilisé (39). 483 patients alcoolodépendants ont été évalué au début de l'étude et 6 mois plus tard et il a été observé une amélioration du bien-être physique, mental et social, statistiquement corrélée au nombre de jours d'abstinence (40). La première année de l'abstinence alcoolique s'accompagne parfois d'une recrudescence du tabagisme, d'une accentuation de la consommation d'aliments et de boissons sucrées, d'une potomanie. Les reprises de la consommation d'alcool sont fréquentes. Sur la base d'expériences professionnelles, il est conseillé d'avertir ces patients de ce risque et, en cas de ré-alcoolisation, de consulter sans attendre pour tenter d'éviter une rechute. Après traitement, seulement un tiers des patients reste abstinent à un an et 10 à 20 % au bout de 4 ans (41).

## II-Cannabis:

### 1-Aspects du cannabis:

Quelle que soit sa teneur en THC, le cannabis, sous toutes ses formes y compris les graines reste classé stupéfiant. Toutefois, la culture de certaines variétés de cannabis dont le taux de THC ne doit pas dépasser 0.3 % peut être autorisée exclusivement pour des utilisations industrielles strictement réglementées (textile, isolants etc.). Le cannabis sous toutes ses formes, peut être ingéré mais il est essentiellement fumé, pur ou mélangé à du tabac (« joints »). On pense actuellement que 1 gramme de haschich équivaut à une dizaine de « joints », et que la teneur moyenne d'une cigarette est de 5 mg de THC, avec des extrêmes allant jusqu'à 22.5 mg.

#### 1-1-Herbe:

L'herbe ou marijuana, est un mélange de sommités fleuries et de feuilles séchées et réduites en poudre. Elle contient en général 5 % de THC mais on trouve maintenant sur le marché, en provenance des Pays-Bas ou du Maroc, une herbe fortement dosée en principe nocif pouvant titrer au-delà de 15 % de THC. C'est le kif du Maroc, la marijuana du Québec, le dagga de l'Afrique du sud, le griffa du Mexique, ou le takroui de Tunisie. Toutes ces préparations sont destinées à être mélangées au tabac (pétard, joint) ou pur: Kif, ou encore utilisées avec un narguilé ou pipe à eau (bhang) (42).

#### 1-2-Résine:

Couramment appelée haschich ou shit, elle est obtenue à partir des sécrétions résineuses de la plante, agglomérées à différents liants, puis compressées sous forme de plaquettes brunâtres, compactes ou friables. Le haschisch est mélangé à divers ingrédients: la terre, la paraffine, l'huile de vidange, le cigare, le henné, le curry, l'opium, moins fréquemment les pneus, la strychnine, le kérosène, la mort au rat (!).

La concentration de THC varie énormément, 10 % en moyenne, mais peut passer à 30 % pour le haschisch népalais ou hollandais (sélectionné pour avoir une teneur maximale en THC). Il peut être fumé avec le tabac ou mélangé aux pâtisseries (spacecakes).

#### 1-3-Huile et pollen:

Elle est obtenue par distillation du cannabis et se présente sous la forme d'une substance visqueuse noire et très épaisse, avec des reflets verdâtres. Résultat de l'extraction de la résine par de l'alcool à 90 degrés, suivie d'une exposition au soleil pour évaporer l'alcool, l'huile est ensuite chauffée pour être solidifiée. Elle acquiert ainsi sa forme définitive, visqueuse et utilisable. Sa teneur en THC est très élevée pouvant atteindre 60 %. Sa consommation est rare (42).

Le pollen est une poudre recueillie des plantes femelles de cannabis, agglutinée puis pressée.

## 2-Données épidémiologiques:

### 2-1-Consommation:

#### 2-1-1-Généralités:

En 2005, le cannabis est mentionné comme étant le produit consommé posant le plus de problème chez 32 % des patients accueillis dans un centre de soins spécialisé pour toxicomanes (CSST). La part de ce public a doublé au cours des cinq dernières années (43).

La consommation de cannabis a doublé en France entre les années 1990 et 2000: on considère désormais que plus de 50 % des jeunes de 18 ans ont expérimenté le cannabis et qu'environ 20 % sont des fumeurs réguliers. Cette consommation tend à se stabiliser depuis 2004 (44).

Si l'expérimentation est maximale chez les 15-25 ans, elle décroît régulièrement avec l'âge, puisqu'elle ne concerne que 10 % des plus de 40 ans (44).

Selon l'observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT), l'estimation du nombre de consommateurs de cannabis en France métropolitaine serait de 9,9 millions de français dont 3,3 millions de consommateurs occasionnels; 1,7 millions qui en font un usage répété et 280 000 un usage quotidien (43).

Par rapport aux usagers d'opiacés, les usagers de cannabis forment une population plus masculine (85 contre 78 %), sont en moyenne beaucoup plus jeunes (23 versus 32 ans); 80 % d'entre eux sont pris en charge pour la première fois (versus 25 %). La moitié de cette clientèle est adressée dans les structures de soins par l'institution judiciaires. Enfin, quand ces données sont renseignées, 14 % de patients pris en charge pour leur consommation de cannabis dans ces structures ont des antécédents d'hospitalisation pour un motif psychiatrique, 10 % ont déjà fait une tentative de suicide et 12 % ont déjà été incarcéré (43).

#### 2-1-2- Consommation dans la population adulte:

##### *- Caractéristiques des consommateurs:*

La consommation de cannabis est plutôt masculine quelque soit la tranche d'âge ou le niveau d'usage observé: 2 hommes pour une femme ont expérimenté le cannabis, près de 4 hommes pour une femme en ont un usage régulier. Sur l'ensemble des 15-64 ans, l'usage au cours de l'année concerne 12 % des hommes contre 5.4 % des femmes (45). Le pourcentage des jeunes adultes ayant une consommation répétée de cannabis est de l'ordre de 20 % pour les garçons et de 9 % pour les filles. La consommation de cannabis devient rare après 35 ans et quasi-inexistante après 55 ans (au-delà de 55 ans, les usages sont suffisamment rares pour que les différences ne soient plus significatives) (45). L'expérimentation apparaît même en baisse pour les hommes âgés de 18 à 25 ans entre 2002 (61 %) et 2005 (56 %) alors qu'elle reste stable pour les femmes de cette tranche d'âge (37 % en 2002 et 39 % en 2005). Le niveau d'usage régulier (au moins dix fois au cours des trente derniers jours) a connu une hausse significative entre 2000 et 2005 (passant de 1,7 % à 2,8 % des 15-64 ans), pour les hommes (passant de 2,6 % à 4,2 %) comme pour les femmes (de 0,8 % à 1,2 %) (45).

L'usage de cannabis apparaît différencié suivant le statut socioprofessionnel des individus. Ainsi, les chômeurs apparaissent plus consommateurs que les actifs occupés du même âge; de même, parmi les actifs occupés, ce sont les artisans et les employés qui affichent les plus hauts niveaux d'usage, alors que les plus faibles sont observés parmi les ouvriers (45).

*-Le contexte d'usage:*

Pour les consommateurs de cannabis au moins une fois dans l'année, les motifs invoqués pour la dernière prise sont plutôt des motivations de type festif ou récréatif. Les motivations plus problématiques telles que la « défonce », « pour oublier », « pour dormir », sont rares (46). Les motivations déclarées par les consommateurs réguliers sont plus diversifiées. La fréquence des motifs de type « problématique » est parmi eux, plus élevée (47). Au début d'un usage de cannabis, les motivations récréatives dominent (renforcer la convivialité lors des soirées entre amis par exemple). D'autres fonctions fréquemment recherchées par les usagers réguliers sont d'ordre auto-thérapeutiques: contrôler son stress, supporter une situation difficile, ou faciliter l'endormissement (47).

2-1-3- Consommation de cannabis en population adolescente:

*- Caractéristiques des consommateurs:*

La France se situe parmi les tous premiers pays européens: 31 % des 16 ans scolarisés déclarent avoir déjà expérimenté le cannabis et 15 % déclarent une consommation au cours du mois. L'expérimentation du cannabis progresse rapidement entre 12 et 18 ans (pic à 14 ans). Elle concerne 42 % des jeunes de 17 ans en 2008. A 18 ans en 2002, 61 % des garçons et 51 % des filles ont expérimenté le cannabis; au même âge 11 % des garçons et 4 % des filles en ont une consommation quotidienne. Chez les jeunes français, les niveaux de consommations sont actuellement très élevés. En 2005, 49,5 % des jeunes de 17 ans déclaraient avoir déjà pris du cannabis au cours de leur vie, 27,9 % en avoir pris au cours des 30 derniers jours, 10,8 % en avoir pris de façon régulière (au moins 10 fois dans le mois passé) et 5,2 % en avoir consommé quotidiennement (47).

Pour le cannabis, il existe une durée moyenne entre la première consommation et la dépendance de 28 mois (48). Il ressort que la consommation du cannabis pendant l'adolescence expose à un plus fort risque de dépendance d'installation rapide, environ 24 mois, un constat d'autant plus inquiétant que les dépendants sont jeunes et s'investissent difficilement dans la prise en charge de leur maladie.

*-Le contexte d'usage:*

De manière concordante, chez les consommateurs réguliers âgés de 15 à 29 ans, les lieux dominants de consommation du cannabis sont l'espace privé (domicile) et l'espace festif (lors des fêtes, en boîte). La consommation dans la rue concerne une majorité, mais est essentiellement épisodique. Elle est plus fréquente chez les plus jeunes. La consommation pendant le temps de travail ou d'études est minoritaire et épisodique (47).

## 2-2-Morbidité:

### 2-2-1- Morbidité somatique:

Le cannabis partage avec le tabac les conséquences de l'inhalation de produits de combustion et est donc responsable de bronchites chroniques, d'infections respiratoires, mais aussi de cancers de poumon et des voies aéro-digestives supérieures. Néanmoins, la part de cannabis dans les décès causés par ces maladies qui sont polyfactorielles n'est actuellement pas estimée dans des études françaises. De même, le cannabis a probablement une part de responsabilité dans les maladies cardio-vasculaires et thrombotiques ( infarctus du myocarde, « artérite cannabique »).

### 2-2-2-Morbidité psychiatrique:

Les conséquences psychiatriques de l'usage chronique de cannabis n'ont pas été mesurées en France. La démonstration que l'usage de cannabis est associé, avec une relation dose-effet, à une aggravation des symptômes psychotiques chez des patients présentant déjà un trouble psychotique ou une vulnérabilité à la schizophrénie est assez convaincante (49), mais il n'existe pas à ce jour, de démonstration que l'usage de cannabis puisse déclencher des syndromes schizophréniques. Les résultats de l'étude réalisée par Moore et al, montrent que le risque de développer une maladie psychotique est 41 % plus élevé pour les personnes ayant déjà consommé du cannabis comparativement à ceux qui n'en ont jamais consommé. L'augmentation du risque est proportionnelle à la dose consommée, les utilisateurs très fréquents ayant un risque plus que doublé (50).

Certains arguments plaident en faveur du rôle d'un dysfonctionnement du système endocannabinoïde dans la physiopathologie de la schizophrénie, que la consommation de cannabis pourrait aggraver: une étude prospective menée sur une large cohorte montre ainsi que la consommation de cannabis augmenterait le risque de schizophrénie (51).

Le cannabis engendre des attaques de panique et des troubles anxieux généralisés à type de syndrome de dépersonnalisation caractérisé par un vécu d'étrangeté, de détachement et d'humeur dépressive. Le syndrome amotivationnel est lié à une consommation régulière et importante de cannabis. Il se traduit par une baisse des capacités professionnelles ou scolaires, un désinvestissement des activités habituelles avec repli, pauvreté idéique et apragmatisme. Les perturbations cognitives sont constantes mais résolutive à l'arrêt du traitement (52).

### 2-2-3- Accidents:

Les liens entre consommation de cannabis et accidents de la route ont été étudiés dans le cadre de l'enquête SAM (Stupéfiants et accidents mortels de la circulation routière). Entre octobre 2001 et septembre 2003, tous les conducteurs impliqués dans un accident mortel de la route ont fait l'objet d'un dépistage en vue de savoir s'ils avaient consommé des stupéfiants. Au cours de la période d'enquête, 7 % de conducteurs impliqués dans un accident mortel se sont relevés positifs au cannabis (THC sanguin supérieur à 1 ng/ml) parmi lesquels 2,8 % avaient également consommé de l'alcool.

La comparaison des conducteurs responsables à un groupe de conducteurs non responsables a permis de montrer que les conducteurs sous l'influence du cannabis ont 1,8 fois plus de risque d'être responsables d'un accident mortel que les conducteurs négatifs, le risque est multiplié par 14 en cas de consommation associée d'alcool (53). Ainsi, la consommation de cannabis peut être jugée responsable de 170 à 190 décès annuels par accidents de la route à la fin des années 2000. L'étude SAM a permis par ailleurs de proposer une estimation de la prévalence du cannabis parmi l'ensemble des conducteurs « circulants » de 2,8 % (chiffre équivalent à celui de l'alcoolémie supérieure ou égale au seuil légal de 0,5g/l) (53).

### 2-3-Mortalité:

Il n'existe pas de toxicité directe c'est-à-dire pas d'overdose cannabique puisqu'il n'y a pas de récepteur cannabique sur le tronc cérébral.

La part du cannabis dans les accidents de la route, par ses effets sur la coordination motrice, même si ceux-ci sont souvent conjugués à ceux de l'alcool, a pu être estimée à 230 décès par an en France (53). Une étude réalisée en France à partir d'échantillons sanguins prélevés chez des conducteurs de moins de 30 ans décédés lors d'accidents de la route retrouvait 29 % de conducteurs positifs pour le cannabis en 2003-2004 (54).

Les conséquences d'une consommation chronique de cannabis fumé, plus fréquentes, se rapprochent quant à elles des tableaux cliniques observés avec le tabac puisque sont retrouvés des risques de cancers ( poumon et voies aérodigestives supérieures essentiellement ; vessie, prostate ou cancer du col utérin plus rarement ) et de maladies respiratoires chroniques (43). L'effet cancérigène d'une consommation régulière de cannabis est solidement étayé quand on prend en compte le mode opératoire de ces consommations ( association de tabac, papier, filtre...) (55).

### 3-Données cliniques:

#### 3-1- Facteurs de risque et de vulnérabilité:

##### 3-1-1-Facteurs génétiques:

L'étude de Tsuang et al a étudié les transitions entre les différents niveaux de l'usage d'un toxique sur 3 200 paires de jumeaux interviewés par téléphone (56) . La prévalence de l'exposition au cannabis est de 82 %. 47 % ont déjà consommé, 30 % en ont consommé au moins 5 fois, 21 % en ont consommé régulièrement (au moins une fois par semaine) et 7 % présentent un abus ou une dépendance au cannabis. Comparé aux autres substances psychoactives, le cannabis a le plus fort taux de transition de l'exposition à l'usage, de la première expérience à l'usage répété (> 5 fois) et de l'usage répété vers un usage régulier: les probabilités conditionnelles pour un passage d'un niveau à celui qui lui est juste supérieur sont respectivement de 57 %, 64 % et 70 %. Kendler et Prescott (57) ont étudié 800 paires de jumelles (485 homozygotes, 335 dizygotes) de Virginie : parmi celles-ci, environ 48 % ont un usage simple de cannabis et 7 % un usage intensif.

De plus, 8 % présentent, selon les critères du DSM-IV (présence des symptômes pendant au moins un an), un abus de cannabis et environ 2 % une dépendance. La concordance est largement supérieure chez les jumelles monozygotes (environ 47 % pour l'abus et 12 % pour la dépendance) comparée à 15 % et 11 %, respectivement, chez les dizygotes. Le poids respectif des facteurs environnementaux et génétiques dépend du type d'usage du cannabis. Ainsi, l'usage simple dépend à parts presque égales de facteurs génétiques (40 %) et d'un facteur environnemental non familial (35 %), alors que l'usage intensif, l'abus ou la dépendance au cannabis sont essentiellement dépendants de facteurs génétiques (respectivement 79 %, 72 % et 62 %). L'étude réalisée sur 1 193 paires de jumeaux de sexe masculin (708 monozygotes, 490 dizygotes) (58) utilisant toujours la critériologie du DSM-IV, montre un taux de prévalence environ deux fois plus élevé que chez les jumelles pour ce qui concerne l'abus (16 %), la dépendance (4 %), ou l'usage intensif (14 %), alors que la prévalence de l'usage simple est à peu près similaire (50 %). La concordance est, là aussi, largement supérieure chez les jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes pour l'abus (58 % vs 38 %), la dépendance (28 % versus 9 %) et l'usage intensif (63 % vs 41 %), alors qu'elle est tout à fait similaire pour l'usage simple (73 % vs 71 %). De façon cohérente, le modèle trouve un poids plus important des facteurs génétiques dans l'usage intensif, l'abus et la dépendance (respectivement 84 %, 76 % et 58 %), alors que l'usage simple relève à la fois de facteurs génétiques, environnementaux partagés et environnementaux spécifiques à parts égales (un tiers chacun).

### 3-1-2-Facteurs de personnalité:

La recherche de sensation contribue, d'après Donehew et al (16, 17) à l'augmentation du facteur de risque d'utilisation de substances illicites chez l'adolescent. Le trait « recherche de nouveautés » a également été corrélé à l'abus de substance chez l'adolescent et l'adulte (59). Les enfants caractérisés, dans différentes études, par une combinaison de traits de sauvagerie et de caractère agressif dans leur jeune âge ont également été trouvés à haut risque de développer un abus de substance (60). Pour Oetting (61), les traits de colère, d'agressivité et de recherche de sensations sont corrélés à l'utilisation de substances et à la déviance car ils interfèrent directement avec les processus primaires de socialisation. L'étude de Weller et al en 1989, (62) indique que des consommateurs excessifs de cannabis ont une moyenne de huit problèmes associés (sanitaires, professionnels, arrestations, bagarres, autres dépendance). Une dépression majeure est également présente chez la majorité d'entre eux. Les traits « désinhibition » et « recherche de sensation » sont considérés comme des facteurs de risque de consommation de cannabis (63). Crowley et al (64) ont montré que des adolescents ayant des troubles des conduites (entraînant en général des problèmes avec la police, la justice ou les services sociaux) présentent pour 80 % d'entre eux une dépendance au cannabis, et deux tiers rapportent des symptômes de sevrage.

Pour Pedersen et al (65), les problèmes de conduites sont d'importants précurseurs d'une initiation précoce à la consommation de cannabis, et peut être plus pour les filles que pour les garçons. D'après les résultats sur la cohorte de naissance de Nouvelle Zélande, Fergusson et al (66) estimaient que les enfants ayant des problèmes de conduite avaient entre 2 et 2,7 fois plus de risque de s'engager précocement dans une consommation de cannabis que les enfants ne présentant pas ce trouble.

Les caractéristiques de personnalité qui doivent attirer l'attention en tant que facteurs de risque sont:

- la précocité du début des troubles psychologiques ou psychiatriques,
- la présence de traits de personnalité ou de tempérament, comme la recherche de sensation ou de nouveautés, le faible évitement du danger,
- des perturbations du comportement, notamment l'apparition du caractère agressif,
- des évènements de vie traumatiques,
- l'arrêt des activités auparavant fortement investies,
- la présence d'une co-morbidité psychiatrique: troubles des conduites, ou hyperactivité avec déficit de l'attention, trouble de l'humeur, troubles anxieux, plaintes psychosomatiques, troubles des conduites alimentaires.

### 3-1-3-Facteurs familiaux:

De nombreux auteurs ont rapporté l'importance des facteurs familiaux dans l'abus de substances psychoactives: relations familiales instables, cadre éducatif défaillant, troubles mentaux chez les parents, antécédents familiaux d'alcoolisme et de toxicomanie, tolérance familiale pour l'usage de substances psychoactives, évènements de vie familiaux comme un décès, une séparation ou un abandon.

Plus spécifiquement, il a été mis en évidence que les garçons dont les pères avaient un trouble lié à l'usage de substances psychoactives avaient un risque de consommer précocement du cannabis nettement plus important que ceux dont le père n'avait pas de problème de consommation de substance (67).

### 3-1-4-Facteurs d'environnement social:

L'environnement est constitué de la famille, des pairs, du milieu scolaire et social qui peuvent influencer les modalités de consommations des substances psychoactives chez les adolescents (68). La famille est souvent un milieu favorisant un contexte initiatique de consommation des substances psychoactives. Le fonctionnement familial, les liens intrafamiliaux, le type d'éducation parentale, une comorbidité psychiatrique familiale jouent un rôle important dans l'installation d'une conduite addictive. Le rôle d'un groupe de pairs consommateurs joue un rôle non négligeable dans l'initiation puis l'usage régulier d'une substance psychoactive, contrairement à un entourage abstinent. La transgression des règles, la pression du groupe, la délinquance, la marginalisation, la représentation du produit par le jeune sont d'importants éléments à considérer lors des différents contacts avec les adolescents. La perte des repères sociaux tels que le chômage, la précarité, la misère, une cellule familiale éclatée, l'absence de valeurs morales, sont des facteurs de risque. De plus, il existe une corrélation significative entre la marginalisation des sujets et l'usage des substances psychoactives (68).

### 3-2-Usage et dépendance au cannabis:

#### 3-2-1-Les effets de l'usage du cannabis:

##### *- Effets immédiats:*

Les effets sont dépendants de la dose, de l'environnement et du sujet, L'effet intervient entre 30 minutes jusqu'à 2 à 3 heures.

Sur le plan psychique, la première phase est d'abord une phase d'euphorie avec hypersociabilité, des sourires immotivés et une sensation de déréalisation ; puis une somnolence calme avec une augmentation des activités oniriques dans un deuxième temps. Il existe aussi une modifications des perceptions sensorielles allant de l'illusion à l'hallucination. Cependant, le cannabis a des effets beaucoup plus graves, allant des réactions de type dysphoriques incluant une anxiété sévère et une panique, à des idées paranoïaques voir des comportements psychotiques.

Sur le plan physique, il existe une hyperhémie conjonctivale, une tachycardie, une hypotension orthostatique. A fortes doses, il existe une hypotonie, une bradypnée et des myoclonies.

##### *- Effets à long terme:*

Sur le plan cognitif et psychomoteur, le cannabis provoque de manière aigue une incoordination motrice, des troubles de la mémoire à court terme, une diminution des réflexes, des troubles de la concentration et une altération de certaines tâches complexes, qui requièrent une attention soutenue. Plusieurs travaux ont montré que l'utilisation chronique de cannabis atteint la sphère cognitive. Il s'agit surtout d'aspects spécifiques de la capacité de mémoire et d'attention, de même que de l'organisation et de l'intégration d'informations complexes. En général, il y a un rapport entre le temps qu'une personne a passé à fumer du cannabis et les troubles de ces fonctions: plus longue est la consommation, moins bons sont les résultats des tests.

A travers son étude de 400 consommateurs de cannabis, Lundqvist montra que sept catégories cognitives énoncées étaient affaiblies (69):

- la capacité verbale autrement dit pouvoir trouver les mots adéquats pour s'exprimer, comprendre les autres et être capable d'une pensée abstraite,
- la capacité logique / analytique ou la capacité à comprendre une relation de cause à effet,
- la souplesse psychique ou capacité à concentrer son attention et à varier les degrés d'attention,
- la mémoire à court et long terme,
- la capacité psycho-spatiale qui donne la possibilité de s'orienter et d'orienter d'autres gens dans le temps et l'espace, nécessaire à une organisation temporelle,
- la mémoire holistique ou possibilité de comprendre et de façonner des modèles,
- la capacité d'analyse et de synthèse (ou fonctions exécutives) qui donne la possibilité d'effectuer une synthèse, de trier et d'organiser le matériel psychique.

Il semble que des troubles émotionnels existent aussi. Selon le profil type établi par Lundqvist, le grand consommateur de cannabis:

- a une capacité limitée à apprécier de la littérature, un film, une pièce de théâtre, etc.

- ressent de la tristesse et du vide dans son quotidien, et a un sentiment de solitude et de ne pas être compris,

- externalise ses problèmes et ne supporte pas la critique ;

- pense que ses problèmes viennent des autres et pas du tout de lui-même ;

- ne supporte pas la moindre frustration ;

- est incapable de toute autocritique ;

- a des expressions du type « je suis différent, les autres ne me comprennent pas, Je n'appartiens pas à la société ».

Des troubles anxieux et dépressifs peuvent aussi être retrouvés lors d'une consommation chronique de cannabis, comme des troubles schizophréniques, notamment pour des personnes présentant des facteurs de vulnérabilité même si cette pathologie est souvent multifactorielle (55).

Thomas rapportait que, chez les utilisateurs de cannabis, 15 % présentaient des symptômes psychotiques tels que des hallucinations auditives, des sentiments de persécution ou de peur et d'agressivité vis-à-vis des autres (70). Tennant et Groesbeck (71) décrivent la présence de psychose sur 36 000 soldats américains présents en Allemagne. Sur 5 120 soldats utilisant le cannabis au moins trois fois par semaine, 720 rencontraient des problèmes relatifs à l'utilisation du cannabis. Le haschisch utilisé contenait 5 à 10 % de THC. Ils ont identifié, parmi eux, 19 cas d'attaque de panique ou de signes de psychose toxique transitoire, lesquels sont apparus après une simple dose de haschisch, et pour 85, de psychose toxique, lesquels étaient apparus après la consommation de cannabis et d'autres drogues.

### 3-2-2-Définition de l'usage et de la dépendance au cannabis:

#### *- L'usage nocif:*

L'usage nocif se caractérise par la concrétisation des dommages liés à une consommation à risque répétée. Selon la 10<sup>ème</sup> classification internationale des maladies (CIM-10), l'usage nocif de cannabis est défini à la fois par les dommages physiques ou psychiques induits par une consommation répétée et l'absence des critères diagnostiques de dépendance au cannabis. Ce mode de consommation s'accompagne souvent de conséquences sociales négatives.

*- L'intoxication au cannabis:*

Selon les critères DSM V (73), les critères à remplir sont:

A – Utilisation récente de cannabis,

B – Changements comportementaux ou psychologiques, inadaptés, cliniquement significatifs (altération de la coordination motrice, euphorie, anxiété, sensation de ralentissement du temps, altération du jugement, retrait social) qui se sont développés pendant ou peu après l'utilisation du cannabis.

C – Au moins deux des signes suivants, se développant dans les deux heures suivant l'utilisation de cannabis:

conjonctives injectées

augmentation de l'appétit

sécheresse de la bouche

tachycardie

D– Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental y compris l'intoxication à une autre substance.

*- Le trouble lié à l'usage de cannabis:*

Les critères DSM V (72) de dépendance au cannabis sont les mêmes que pour l'alcool. Le seuil pour le diagnostic de trouble de l'utilisation a été fixé à 2 critères ou plus. La sévérité des troubles est basée sur le nombre de critères rencontrés: 2-3 critères indiquent un trouble léger ; 4-5 critères, un trouble modéré et 6 ou plus, un trouble sévère.

Les 11 critères proposés sont:

- incapacité de remplir des obligations majeures
- usage lorsque physiquement dangereux
- problèmes interpersonnels ou sociaux
- tolérance
- symptômes de sevrage
- perte de contrôle sur quantité et temps dédiés
- désir ou efforts persistants pour diminuer
- beaucoup de temps consacré
- activités réduites au profit de la consommation
- continuer malgré conséquences psychiques ou physiques
- "craving" ou désir impérieux.

### 3-3-Stratégies thérapeutiques:

#### 3-3-1-Outils de dépistage:

##### *- Outils biologiques:*

Le recours aux tests de dépistage biologique est rendu possible par le fait que les drogues consommées laissent une trace dans l'organisme, mesurable au-delà de la période où elles ont été consommées. Bien qu'ils paraissent a priori plus fiables que l'auto-déclaration, ils renseignent mal sur le temps écoulé depuis la dernière consommation. La technique rapide et standardisée de dépistage d'une consommation de cannabis dans les urines consiste en un dosage qualitatif de THC-COOH urinaire positif jusqu'à plusieurs semaines après la prise. La technique rapide et standardisée de dépistage d'une consommation de cannabis dans le sang permet de confirmer une consommation récente en détectant: le THC sanguin qui est un dosage quantitatif mesurant des prises de 3 à 12 heures, le 11-OH THC qui est un dosage quantitatif pour des prises de 4 à 5 heures et le THC-COOH qui est un dosage quantitatif positif pour des prises de 2 à 7 jours.

La sécurité routière utilise une technique rapide standardisée de détection du 11-OH THC et du THC-COOH par la salive qui est un dosage qualitatif positif entre 2 à 18 heures après la prise (54). Il n'existe pas de corrélation entre le(s) dosage(s) et les effets psychotropes ressentis ou observés.

##### *- Questionnaires:*

Le test CAST (*Annexe 5*) décrit quelques éléments clefs liés à l'usage de cannabis, qu'ils soient d'ordre comportemental – (les usages a priori non festifs comme les usages solitaires et matinaux), mental (les problèmes de mémoire), social (les reproches de l'entourage) – ou encore qu'ils soient un signe de dépendance (la difficulté ou l'échec dans la volonté de réduire l'usage)(47). A partir de deux réponses positives, il devient nécessaire de s'interroger sérieusement sur les conséquences de la consommation ; si trois réponses ou plus sont positives, une aide au sevrage doit être débutée. Le CAST n'est pas conçu pour être un test diagnostic, mais un outil de repérage en population générale. Il permet un tri grossier des individus ayant de fortes chances de rencontrer des problèmes à cause de leur consommation de cannabis (47).

Le test CUDIT est un test de repérage dérivé du test AUDIT pour l'alcool (*Annexe 6*). Il a été testé dans sa version en 10 items auprès de 600 adolescents en population générale (73) mais la validation clinique n'a été faite qu'en population adulte, auprès de 200 sujets reçus à l'hôpital Lariboisière, âgés de 30 ans en moyenne (74).

Pour repérer l'usage problématique de cannabis, le CUDIT est aussi performant que le SDS en population clinique (75) mais ses qualités psychométriques sont moins bonnes en population générale, notamment chez les adolescents (73). En population générale, le CUDIT présente les meilleures garanties psychométriques avec un seuil de 6 lorsqu'il n'existe pas de raison particulière de favoriser la sensibilité ou la spécificité (dans une perspective visant à réduire les coûts, par exemple), et un seuil de 8 pour les professionnels de santé de premier recours: 84,6 % des individus

atteignant ce score se sont vus diagnostiquer des troubles imputables à leur consommation (75). En population clinique, le seuil optimal du CUDIT est de 10: ce seuil est celui qui présente les meilleures garanties psychométriques du point de vue de la spécificité et de la valeur prédictive positive (74). L'avantage du CUDIT est d'intégrer des questions relatives aux modes de consommation, plus que le SDS, qui reste focalisé sur les traits de la dépendance ; il peut être considéré comme mieux adapté que le CAST ou le PUM au repérage des troubles associés à l'usage actuel de cannabis dès lors qu'il s'intéresse aux consommations récentes (au cours des 6 derniers mois) et non à la consommation au cours de la vie entière.

La version révisée du CUDIT, substituant trois nouveaux items aux trois de la version initiale pris en défaut de performance psychométrique (75), a été démontrée comme efficace pour repérer une catégorie particulière d'usagers: ceux qui présentent un niveau élevé de risque d'usage problématique (76). Le CUDIT-R (8 items), version abrégée du CUDIT, apparaît comme un outil optimisant l'efficacité du repérage de l'usage problématique de cannabis avec un seuil optimal de 13 de détection des troubles associés à l'usage de cannabis (abus ou dépendance). Il a également été validé en population clinique adulte (77).

### 3-3-2-Syndrome de sevrage:

Selon les critères de la Marijuana Withdrawal Checklist, ces symptômes sont présents chez plus de 40 % des usagers en sevrage (78):

- craving
- irritabilité
- nervosité
- dépression
- agitation
- colère
- troubles du sommeil
- rêves étranges ou cauchemars
- réduction de l'appétit
- céphalées.

Selon le DSM V (72), le syndrome de sevrage doit répondre à ces critères:

A – Arrêt d'une utilisation de cannabis qui a été massive et prolongé (en général utilisation quotidienne ou quasi quotidienne sur une période d'au moins quelques mois

B – Trois (ou plus) des signes suivants qui se développent environ une semaine après le critère A:

- irritabilité, colère ou agressivité,
- nervosité
- troubles du sommeil (insomnie, rêves inquiétants)
- diminution de l'appétit ou perte de poids
- fièvre
- humeur dépressive

-au moins un symptôme physique suivant causant un inconfort important: douleur abdominale, tremblements, transpiration, fièvre, frissons ou céphalées

C – Les signes ou symptômes du critère B entraîne une altération cliniquement significative du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines important.

D – Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, y compris par l'intoxication ou le syndrome de sevrage à une autre substance.

A partir de leur revue de la littérature, Budney et al (78) ont listé les signes cliniques les plus fréquemment observés lors du sevrage du cannabis (19 études de sevrages en hospitalisation et en ambulatoire) ainsi que leur évolution chronologique. En se fondant sur cette revue, ils ont donc proposé les signes suivants pour définir le syndrome de sevrage au cannabis:

- signes fréquents: colère ou agressivité, anorexie ou perte de poids, irritabilité, angoisse ou nervosité, incapacité à rester en place (déambulation), insomnies et rêves étranges ;

- signes moins fréquents ou équivoques: frissons, humeur dépressive, douleurs abdominales ; tremblements et sueurs.

Budney définit le syndrome de sevrage par la présence de 4 des 6 signes fréquents. Quant à l'évolution du sevrage, les signes surviennent dans les 24 à 48 heures qui suivent l'arrêt du cannabis. Les signes sont au maximum entre 2 et 6 jours, puis diminuent par la suite. Quelques études plus longues ont remarqué que l'irritabilité et la tension physique peuvent durer au-delà de 28 jours. Dans le cadre de l'étude NESARC 2001-2002, Hasin et al. (79) ont déterminé la fréquence du syndrome de sevrage chez les consommateurs de cannabis, dont une fraction de consommateurs exclusifs de cannabis dans la population générale aux Etats-Unis. Ils ont montré que 6.58 % (n=2613) de la population NESARC étaient des fumeurs fréquents de cannabis dont 57.2 % abuseurs et 16.2 % dépendants (3 ou plus sur 6 signes de dépendance du DSM-IV, en excluant les signes de sevrage). Ils ont également distingué dans le groupe de consommateurs exclusifs de cannabis (2.69 % de la population NESARC, n=1119), 55.1 % d'abuseurs et 12.9 % de dépendants. Parmi tous les usagers de cannabis, 59.4 % ont souffert d'un symptôme ou plus de sevrage, 44.2 % deux symptômes ou plus et 34.1 % trois symptômes ou plus.

Les chiffres étaient quasi identiques entre les deux types de consommateurs, Parmi les patients consommant uniquement du cannabis, la présence des signes d'anxiété / dépression était fonction de la durée d'usage intensif, du sexe et de la présence ou non d'un trouble panique. Les signes d'asthénie étaient plus fréquents chez les individus qui avaient des antécédents familiaux de maladie addictive. D'après les résultats de cette étude, on peut se demander dans quelle mesure le syndrome de sevrage peut maintenir les patients dans leur dépendance en les incitant à reconsommer.

### 3-3-3-Aides au sevrage:

Des consommateurs de cannabis, jeunes ou moins jeunes, sont pris en charge depuis de nombreuses années, soit dans le cadre des centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie en ambulatoire (CSAPA), soit par des professionnels et des institutions non spécialisés (médecins de ville, hôpital) (43). Au cours du second semestre 2004, un dispositif de consultations spécialisées, anonymes et gratuites, destinées aux jeunes consommateurs de cannabis et d'autres substances psychoactives et à leur famille a été mis en place, en application du Plan gouvernemental de lutte contre les drogues illicites, le tabac et l'alcool 2004-2008. Leur objectif est de proposer une évaluation de la consommation et un diagnostic en cas de consommation nocive ; d'offrir une information et un conseil personnalisés aux usagers à risques et une prise en charge brève aux jeunes ayant un usage nocif sans complication sociale ou psychiatrique ; d'accompagner ou de proposer une orientation aux jeunes en situation d'abus ou de dépendance ; d'offrir, enfin, un accueil aux parents en difficulté face à la consommation de leurs enfants, avec la possibilité de séances conjointes parents-enfants (43).

Il n'existe aucune approche médicamenteuse validée. On sait que le bupropion (Zyban®), le divalproate de sodium (Dépakote®) et la naltrexone (Revia®) ne sont pas efficaces. Le néfazodone et la mirtazapine (Norset®) sont partiellement efficaces. Les pistes intéressantes s'orientent vers le dronabinol (Marindol®) non disponible en France, le lithium (Théralithe®) et le N-acétyl-cystéine (Mucomyst®) (80).

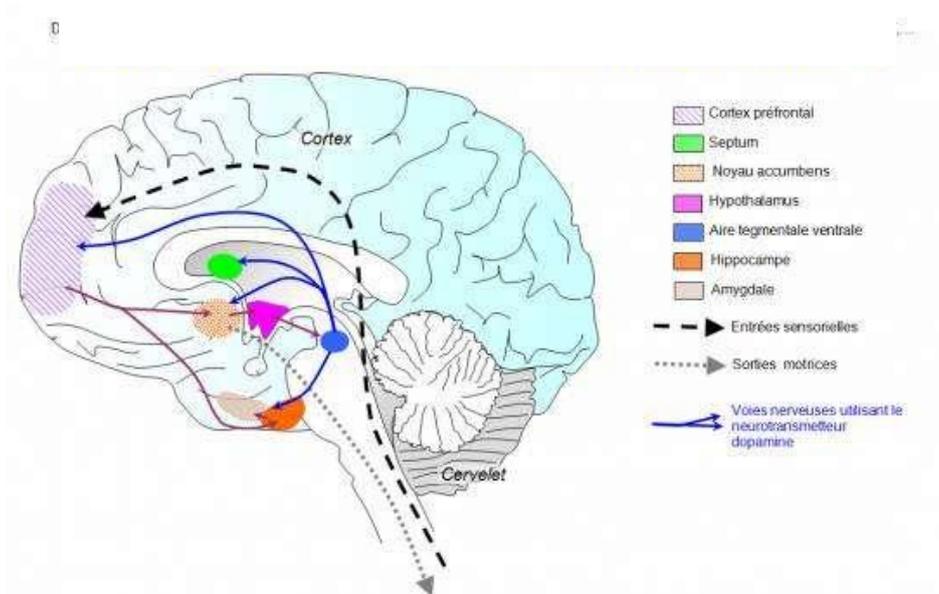
### III-Neurobiologie:

#### 1-Circuit de la récompense: (schéma 1)

En 1954, deux chercheurs américains, Olds et Milner, ont montré que, si l'on place une électrode dans certaines zones précises du cerveau d'un rat, l'animal apprend à appuyer sur une pédale qui, parce qu'elle ferme un circuit électrique, entraîne une stimulation de la zone implantée. Le rat s'auto-stimule ainsi sans interruption. Olds a alors défini ce circuit comme « le circuit de la récompense » incluant les zones sensibles à ce type de stimulation dont les structures limbiques, comme le noyau accumbens, le septum, l'amygdale, l'hippocampe et une structure corticale, le cortex préfrontal (81). Les deux régions les plus sensibles à la stimulation étaient cependant l'hypothalamus et l'aire tegmentale ventrale. On peut comprendre le rôle crucial de l'hypothalamus dans les sensations de satisfaction lorsqu'on sait que ce centre nerveux est fortement impliqué dans les fonctions comme la faim, la soif ou la sexualité, fondamentales pour le maintien de l'espèce. Quant à l'aire tegmentale ventrale, son rôle, à l'époque, ne pouvait pas être expliqué de façon satisfaisante dans la mesure où ce n'est que dix ans plus tard qu'une équipe suédoise a montré qu'elle contenait les corps cellulaires des neurones dopaminergiques ascendants (82). On sait maintenant que c'est de l'aire tegmentale ventrale que partent les axones dopaminergiques qui innervent les structures du circuit de la récompense, à l'exception de l'hypothalamus. En fait, l'hypothalamus ne reçoit aucune information directe venant de l'extérieur. Ce qu'il reçoit est tout d'abord filtré et traité par ces structures limbiques ou corticales qui sont en relation entre elles et qui se projettent

vers l'hypothalamus. Cette dernière structure est donc vraisemblablement une des cibles finales du circuit de la récompense. L'hypothalamus renvoie néanmoins des projections vers l'aire tegmentale ventrale et peut ainsi, en quelque sorte, contrôler en retour l'activité des neurones dopaminergiques (81).

Schéma 1 circuit de la récompense:

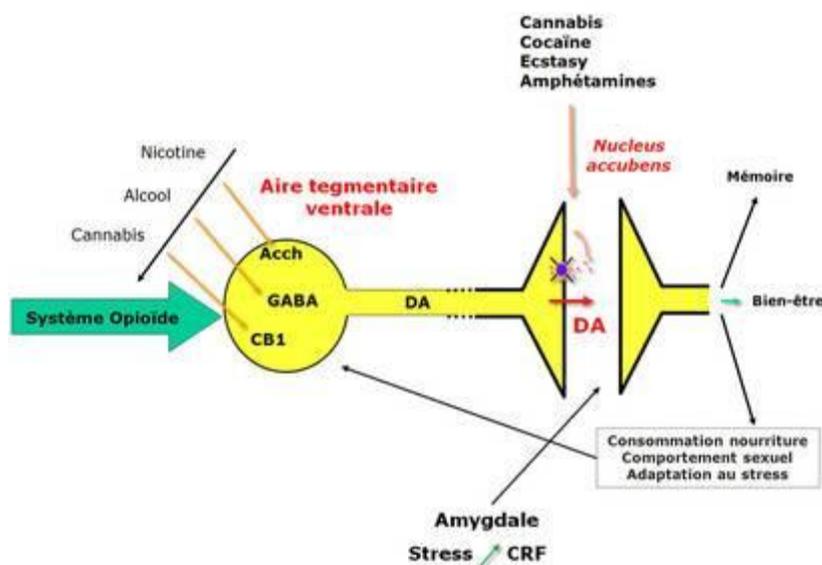


## 2. Dopamine: (schéma 2)

La dopamine est un neuromodulateur qui stimule le circuit de la récompense. Cela fait une vingtaine d'années qu'il a été établi que tous les produits qui déclenchent une dépendance chez l'homme (amphétamine, cocaïne, morphine, héroïne, cannabis...) augmentent sa libération dans une zone précise du cerveau. Cette libération entraîne une sensation de satisfaction due à l'activation simultanée de plusieurs aires cérébrales participant au « circuit de la récompense », un ensemble de structures qui définit à chaque instant l'état physique et psychique dans lequel se trouve l'individu. Il est vraisemblable que l'installation de la dépendance est due à la modification, par la drogue, de la cinétique et de l'amplitude de cette production de dopamine (83). Néanmoins, les recherches actuelles mettent en évidence la participation de deux autres neuromodulateurs, la noradrénaline et la sérotonine.

Les neurones à dopamine sont initialement activés par les caractéristiques primaires de la récompense, comme l'odeur, la forme, la texture. Ces divers traits sont progressivement associés à certains signaux de l'environnement. Après l'apprentissage, la seule présence de ces signaux active la libération de dopamine qui, en retour, permet de déclencher un comportement adapté à l'obtention de la récompense (84). La dépendance peut s'expliquer si la drogue active artificiellement cette chaîne de signifiants. De fait, chez les rats, après l'injection d'opiacés ou de psychostimulants, l'augmentation des taux de dopamine extracellulaire dans le noyau accumbens est corrélée avec le changement du comportement. On peut plutôt considérer que la drogue, en activant la libération de dopamine, reproduit les signaux qui informent l'animal de l'existence d'une récompense (83). Quand la récompense est obtenue, l'hypothalamus, dont on a vu qu'il joue un rôle central dans des fonctions comme la faim et la soif, enverrait un message d'activation en direction des neurones libérant la dopamine. Si la récompense attendue ne vient pas, l'absence de retour en provenance de l'hypothalamus entraînerait la baisse d'activité de ces mêmes neurones. On peut supposer que c'est cette baisse d'activité qui est associée au mal-être, elle-même en relation avec la dépendance psychique (82).

### Schéma 2 activation de la libération de dopamine:



### 3-Les autres neuromodulateurs:

Il est probable que la place privilégiée de la dopamine dans les phénomènes de dépendance vient de ce qu'elle soit le dernier maillon modulateur d'un grand nombre de comportements fondamentaux dans la survie de l'espèce, le rôle d'autres grands systèmes modulateurs, tels que les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques, ne devant pas être négligé (85).

### 3-1- Noradrénaline:

Certaines études ont montré que la libération de dopamine dans le noyau accumbens n'a de conséquence comportementale que si certains neurones du lobe frontal du cortex sont stimulés par un autre neuromédiateur, la noradrénaline (84). Qui plus est, les souris dépourvues par modification génique d'un sous-type de récepteur à la noradrénaline ( $\alpha 1b$ -adrénergique) perdent leur sensibilité non seulement aux psychostimulants mais aussi aux opiacés (86).

### 3-2- Sérotonine:

Certaines études ont permis de mettre en évidence que le blocage pharmacologique des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> chez les souris dépourvues de récepteur  $\alpha 1b$ -adrénergique, ainsi que le blocage pharmacologique des deux récepteurs  $\alpha 1b$ -adrénergique et 5-HT<sub>2A</sub> chez des souris sauvages, faisaient totalement disparaître non seulement les réponses comportementales aux drogues mais aussi la libération de dopamine (81). De façon complémentaire, les souris dépourvues de récepteur  $\alpha 1b$ -adrénergique se sont avérées hyper-réactives à un produit qui libère la sérotonine, la parachloroamphétamine, et la libération de sérotonine du cortex frontal dans ces conditions était plus importante chez les souris mutées que chez les souris sauvages. Ainsi, l'absence de récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> augmente la réactivité des neurones noradrénergiques et l'absence de récepteurs  $\alpha 1b$ -adrénergiques augmentant la réactivité des neurones sérotoninergiques (82).

## 4-Alcool:

### 4-1-Rappel du métabolisme de l'alcool:

Le métabolisme de l'alcool se fait essentiellement au niveau hépatique pour 95 % et extra-hépatique (voies urinaire, alvéolaire, cutanée et salivaire) pour 5 %. L'alcool déshydrogénase (ADH) est une enzyme du cytoplasme des hépatocytes constituée de deux sous-unités qui sont codées par des gènes à plusieurs allèles donnant des isoenzymes (ADH  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ). L'ADH catalyse l'oxydation d'un alcool en aldéhyde en transportant les hydrogènes sur le coenzyme NAD<sup>+</sup>. L'enzyme montre une spécificité particulière pour l'alcool éthylique. Le foie peut aussi oxyder partiellement l'alcool par des hydroxylases à cytochrome P450. Le rein réabsorbe l'alcool, si bien que l'élimination urinaire directe de l'alcool ne dépasse pas 2 % de la dose ingérée (87). Les aldéhydes déshydrogénases sont des flavoprotéines hépatiques qui captent les aldéhydes et les oxydent en acides. Il existe plusieurs isoenzymes catalysant ces réactions dans de nombreuses cellules comme le foie, le rein ou le cerveau. Au cours de l'oxydation de l'acétaldéhyde, un coenzyme NAD<sup>+</sup> est encore réduit, et l'acide acétique produit est lié au coenzyme A par une liaison riche en énergie. L'acétyl-CoA issu de ce métabolisme pénètre dans la mitochondrie devenant un substrat du cycle de Krebs. Couplées à la chaîne respiratoire mitochondriale, la réoxydation des deux NADH produits par l'oxydation de l'alcool en acétate et la réoxydation des coenzymes issus du cycle de Krebs, produisent ensemble 18 liaisons riches en énergie sous forme d'ATP (87).

#### 4-2-Récepteurs glutamatergiques:

Les récepteurs du glutamate, acide aminé neurotransmetteur excitateur, se décomposent en plusieurs sous-types : les récepteurs ionotropiques (qui activent directement les canaux ioniques) et les récepteurs métabotropiques (qui actionnent indirectement les canaux ioniques par activation de systèmes de seconds messagers). Parmi les récepteurs ionotropiques, il y a ceux qui se lient au NMDA et ceux qui ne s'y lient pas. Ces derniers sont à leur tour classés en récepteurs se liant avec l'AMPA ou avec le kainate. Ceux se liant au NMDA possèdent en outre des sites de liaison avec la glycine qui facilite l'activation du récepteur par le glutamate (88). La transmission glutamatergique excitatrice est réduite lors de la consommation aigue d'alcool. Lors d'une consommation chronique, pour compenser cette réduction de la transmission, il y a une régulation à la hausse des récepteurs NMDA au glutamate (55). L'une des spécificités de l'alcool réside dans son action directe sur les récepteurs canaux et plus précisément sur les récepteurs GABAergiques et NMDA. Lors d'une exposition chronique, les récepteurs GABAergiques subissent une diminution de sensibilité et la transmission glutamatergique augmente (41). En consommation aigue, l'alcool facilite l'inhibition GABAergique et réduit la neurotransmission excitatrice glutamatergique.

On ignore le site d'action précis de l'éthanol sur ces récepteurs; on sait qu'il s'agit d'un site distinct de celui du glutamate ou de la glycine, probablement une poche hydrophobe située à l'intérieur des protéines du récepteur. La fixation de l'éthanol sur ce récepteur module la cinétique de l'ouverture du canal et réduit le flux entrant de Calcium. La régulation à la hausse du nombre de récepteurs au NMDA serait en partie responsable de la dépendance physique. Schématiquement, chez un patient alcoolique, il y a davantage de récepteurs au NMDA, mais ceux-ci sont en partie inhibés par l'éthanol. Si ce même patient arrête de boire, ses récepteurs ne seront plus inhibés, or ils sont en nombre important, donc la transmission glutamatergique devient très forte. Ce phénomène est responsable du syndrome de sevrage (8, 55)

L'éthanol interagit également avec la transmission sérotoninergique. Cependant, des conclusions sont difficiles à tirer dans ce cas présent compte-tenu des résultats contradictoires des études menées à ce sujet. Il semblerait toutefois que la consommation aigue d'alcool augmente la libération de sérotonine dans les synapses de l'Accumbens, augmentation qui s'estompe avec la chronicité. Or, les effets de la sérotonine se traduisent dans l'Accumbens par la satiété et l'inhibition. La réduction de libération de sérotonine à mesure que la consommation devient chronique pousse le patient à consommer de plus grandes quantités d'alcool afin de ressentir cette satiété. De plus, l'éthanol potentialise un type de récepteurs à la sérotonine, les récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. Ces récepteurs sont présents sur les terminaisons des neurones dopaminergiques mésocorticolimbiques où ils potentialiseraient la libération de dopamine (89).

## 5-Cannabis:

### 5-1-Récepteurs des cannabinoïdes:

#### 5-1-1-Récepteurs CB1 spécifiques au cannabinoïdes:

Fortement concentrés dans des structures anatomiques cérébrales impliquées dans la mémoire et la coordination motrice, leur présence au niveau des ganglions de la base et du cervelet explique les effets inhibiteurs sur les performances psychomotrices et la coordination motrice, alors que leur localisation dans le cortex cérébral et l'hippocampe rend compte des effets sur la mémoire à court terme et les fonctions cognitives. Ces récepteurs se retrouvent aussi dans des régions impliquées dans la perception de la douleur (corne dorsale de la moelle par exemple) mais aussi l'amygdale (contrôle de l'émotion), le noyau accumbens (système de la récompense) et l'appareil génital mâle et femelle. L'hétérogénéité est donc la caractéristique de la distribution de ce type de récepteur dont le profil explique les effets du delta-9-THC, comme la diminution de l'activité locomotrice, l'euphorie, l'affaiblissement de la mémoire à court terme et les troubles de la coordination motrice.

Les récepteurs CB1 sont à la base des manifestations somatiques du sevrage cannabinoïde. Ainsi l'administration de l'antagoniste de CB1, le SR-14116 chez la souris déficiente en CB1 recevant un traitement chronique au delta-9-THC n'induit elle pas de manifestation de sevrage cannabinoïde (90). En outre, des investigations immunohistochimiques ont mis en évidence l'existence de co-localisations de récepteurs CB1 et de dopamine dans le système dopaminergique méso-cortico- limbique, indiquant ainsi le rôle joué par les CB1 dans la dépendance au cannabis en agissant directement sur ces structures liées au circuit de la récompense (91).

Il apparaît aussi une augmentation de niveau de CRF (corticotropin releasing factor) extra cellulaire dans le système méso limbique pouvant être associé à l'état d'irritabilité fréquent lors du syndrome d'abstinence (92).

#### 5-1-2- Récepteurs CB2 périphériques des cannabinoïdes:

Présent dans l'ensemble du système immunitaire (ganglions lymphatiques, rate, thymus, lymphocytes, cellules hématopoïétiques), ce profil de distribution serait associé aux effets immunomodulateurs des cannabinoïdes.

### 5-2-Le système cannabinoïde endogène:

#### 5-2-1-Anandamide ou N-arachidonyléthanolamine (AEA):

C'est un composé lipidique endogène capable de se lier sélectivement aux récepteurs CB1 et CB2. Premier endocannabinoïde, identifié dans le cerveau de porc en 1992 par Devane et al. (93), il se comporte comme un agoniste des CB1. Il présente une faible affinité pour les récepteurs spécifiques mais est capable d'induire des effets biologiques généralement similaires à ceux produits par le delta-9-THC à savoir hypothermie, analgésie et diminution de l'activité motrice.

Les réponses induites par l'Anandamide sont moins intenses et plus brèves du fait de l'existence d'une enzyme la FAAH (fatty acid amine hydrolase). Dès lors, il n'est pas surprenant de trouver des concentrations élevées d'Anandamide dans des régions à fortes densité en récepteurs CB1.

#### 5-2-2- Le 2-arachidonoylglycerol (2-AG):

Découvert à partir de l'intestin de canin, il présente une faible affinité pour les récepteurs CB1 et CB2. Ces concentrations cérébrales sont plus importantes que pour l'Anandamide. Avant d'être hydrolysé, il est capable de reproduire, mais de façon moins intense, les effets physiologiques semblables à ceux induits par le delta-9-THC et par l'Anandamide.

#### 5-2-3- Autres cannabinoïdes:

L'Oléamide est une substance qui possède des actions semblables à celles de l'Anandamide chez le rongeur. Elle induit le sommeil chez les mammifères. Cependant, elle ne peut se lier aux CB1 et CB2 sauf si elle se trouve en grandes concentrations ce qui n'existe jamais dans des conditions physiologiques (90).

#### 5-2-4- Mécanismes d'action des cannabinoïdes:

##### *-Action présynaptique:*

Quand les récepteurs sont activés par un ligand (delta-9-THC ou Anandamide), il en résulte une inhibition cellulaire similaire à celle produite par les opioïdes (diminution du relargage des neurotransmetteurs). La libération de dopamine se fait suite à une levée de l'inhibition des neurones GABAergiques provoquée par le delta-9-THC donc par un effet indirect.

##### *-Action postsynaptique:*

Les endocannabinoïdes sont libérés dans les neurones postsynaptiques, ils traversent la synapse en sens inverse pour aller activer les CB1 présynaptiques et déclencher une réaction présynaptique.

#### 5-3- Le delta-9-tétrahydrocannabinol (delta-9-THC):

C'est le principal principe psychoactif du cannabis. L'absorption peut se faire par ingestion ou par inhalation. L'activité dépend fortement de la voie d'administration: elle est nettement plus importante (3 à 4 fois) en cas d'inhalation (94) où la biodisponibilité est de 20 %, d'une part à cause des phénomènes de pyrolyse des cannabinoïdes, d'autre part à cause d'un métabolisme pulmonaire. Par ailleurs, pour une même quantité fumée, la concentration plasmatique est plus élevée chez les gros fumeurs que chez les consommateurs modérés. Cette différence s'explique d'une part par une inhalation plus efficace chez les usagers habitués (la biodisponibilité peut alors atteindre 40 %) ; d'autre part, la prise répétée de cannabis

induirait une activité enzymatique des systèmes microsomaux hépatiques, dégradant le THC en métabolites actifs, ce qui correspondrait à une tolérance cinétique (95). La demi-vie d'élimination est aussi diminuée par 2 voire 3 mais cela n'entraîne pas une diminution du taux de THC puisque le sujet continue à en user. Ainsi chez les novices, le THC est vite éliminé et peu métabolisé. Le THC se retrouve dans le sang rapidement. Les effets sur le système nerveux apparaissent dès les premières secondes. En cas d'inhalation, le pic plasmatique du THC est atteint en huit minutes, après environ une dizaine de bouffées de cannabis à 3,55 %, pic atteignant 150 à 290 nanogrammes par millilitre. La valeur des pics est dose dépendante (96). Par voie orale, les pics plasmatiques sont atteints après une à trois heures suivant l'ingestion. Les concentrations sanguines sont beaucoup plus basses, de l'ordre de 5 à 6 nanogrammes par millilitre pour 20 milligrammes de THC (97).

#### 5-4-Rôles du système endocannabinoïde:

Le système endocannabinoïde permet:

- la plasticité synaptique ; il est possible que les endocannabinoïdes interviennent pour moduler les changements dans la communication neuronale associé au développement du cerveau, à l'apprentissage et aussi à la douleur ;

- la nociception,

- la motricité dans le sens d'une inhibition motrice,

- le contrôle hypothalamique de l'appétit: stimulation de l'appétit particulièrement pour des aliments sucrés.

Il est impliqué dans les mécanismes de récompense associés aux drogues puisque les effets neurochimiques et comportementaux de ces substances peuvent être inhibés par les antagonistes des CB1. Ces remarques laissent penser que l'activation endocannabinoïde des CB1 dans la voie mésolimbique peut faire partie de la voie commune de récompense sollicitée par les substances psychoactives.

#### 6-Interactions pharmacologiques entre le système endocannabinoïde et l'éthanol:

##### 6-1-Hypothèses:

On sait que l'alcool et le cannabis sont à l'origine d'une euphorie à des faibles doses et à une sédation à de plus fortes doses. Le système endocannabinoïde pourrait être modulateur de l'action neuropharmacologique de l'éthanol: il pourrait jouer un rôle dans les effets comportementaux de l'alcool tel que les troubles de la mémoire, la réduction de l'activité motrice, l'analgésie et l'hypothermie chez l'animal (6). Il semble exister une tolérance croisée entre l'éthanol et le THC chez le rat: il a été montré que de petites doses de THC diminuent les trémulations induites par le sevrage en alcool alors que des doses plus importantes les augmentent (6). Les agonistes des cannabinoïdes induisent la consommation d'alcool (98). On sait que la consommation chronique d'alcool augmente les niveaux d'endocannabinoïdes dans le système limbique (99) et diminue la fixation et le signal des CB1 (6). L'éthanol semble jouer un rôle dans la modulation des concentrations des cannabinoïdes endogènes: les concentrations cérébrales en endocannabinoïdes augmentent avec la prise d'alcool induisant dans certains états pathologiques des mouvements

anormaux ou une dégénérescence tissulaire (6). Il pourrait exister une « downregulation » des CB1 par l'éthanol: la densité des CB1 serait diminuée bien que leur affinité soit conservée de même qu'en cas d'exposition au THC ou à des agonistes des CB1. La diminution des CB1 serait la conséquence de leur hyperstimulation secondaire à l'augmentation des concentrations intrasynaptiques en endocannabinoïdes induites par l'éthanol (6). Néanmoins il semble que plusieurs systèmes neurobiologiques interagissent (endocannabinoïde, opioïde endogène, sérotoninergique) dans le développement des comportements anormaux induits par l'alcool.

#### 6-2-Protocoles expérimentaux utilisés:

- L'administration d'agonistes des récepteurs aux endocannabinoïdes CB1 tels que le WIN 55-212-2 ou le CP 55-940 a montré une augmentation, proportionnelle à la dose, de la prise volontaire d'alcool sur plusieurs souches de rats sensibles à l'alcool, ainsi qu'une augmentation de l'alcoolémie, excluant un effet indirect de l'inhibition de l'absorption gastrique par l'inhibition de la motilité gastrique induite par les agonistes cannabinoïdes. Toutefois ces résultats doivent être interprétés avec précaution étant donné que des résultats contradictoires suggèrent que l'augmentation des prises d'alcool résulte d'une augmentation généralisée des apports hydriques et alimentaires induits par ces agonistes de synthèse (100). Des résultats similaires ont été observés avec l'utilisation d'Anandamide, cannabinoïde endogène (101).

- L'utilisation d'antagonistes des récepteurs cannabinoïdes CB1 (SR-141716 et SR-147778), entraîne un blocage du système endocannabinoïde prévenant l'acquisition d'un comportement de prise d'alcool sur différentes souches murines sensibles à l'alcool. Cet effet semble spécifique, notamment en cas d'utilisation de petites doses, alors que les doses plus élevées entraînent une réduction des apports hydriques et alimentaires. Par ailleurs l'utilisation du SR-141716 dans les protocoles expérimentaux de rechute a permis de montrer une limitation de la reprise d'alcool (100).

- L'utilisation de Souris KO pour le CB1 a l'avantage d'étudier l'influence d'une inactivation des CB1 sur la consommation d'alcool. Ces protocoles permettent de s'affranchir de l'effet agoniste-antagoniste des antagonistes cannabinoïdes (102). Il en résulte une réduction des prises d'alcool et l'absence d'acquisition d'une préférence à l'alcool. Toutefois ces souris semblent plus enclines à convulser lors du sevrage éthylique (103).

#### 6-3-Modulation des concentrations des cannabinoïdes endogènes:

L'exposition chronique à l'éthanol de cellules SK-N-SH et de cellules granulaires du cortex cérébelleux entraîne une augmentation des concentrations en cannabinoïdes endogènes (Anandamide et 2-arachidonyl-glycérol) proportionnelle au temps d'exposition à l'éthanol. Par contre, l'administration de toxine pertussique (inhibiteur des protéines G) ou de SR-141716 (antagoniste CB1) inhibe la synthèse d'endocannabinoïdes par ces cellules. Ces observations suggèrent que les

modifications de l'expression des endocannabinoïdes par l'éthanol participent aux changements neuronaux induits par la consommation chronique d'alcool, cela étant supporté par l'observation de l'augmentation des concentrations cérébrales en endocannabinoïdes dans certains états pathologiques tels que mouvements anormaux, la dégénérescence tissulaire ou en période post-mortem (6). Les mécanismes qui entraînent l'augmentation d'Anandamide restent à préciser. Les deux hypothèses avancées sont une stimulation de la synthèse des endocannabinoïdes sous l'effet de l'activation des canaux calciques par l'alcool ou une diminution de la dégradation des endocannabinoïdes par inhibition de la FAAH (hydrolase spécifique de l'Anandamide). Les mécanismes conduisant à l'augmentation de 2-arachidonyle-glycerol restent encore obscures (6).

#### 6-4-Modulation des récepteurs cannabinoïdes:

L'exposition chronique à l'éthanol semble interférer avec l'expression des CB1 chez le rongeur. L'observation d'une diminution des concentrations en ARN CB1 dans le cerveau de rat, bien que celle-ci n'est été reproduite par d'autres paradigmes expérimentaux d'induction d'une tolérance à l'alcool (6), supporte l'hypothèse d'une «downrégulation» des CB1 par l'éthanol, la densité des CB1 serait diminuée bien que leur affinité soit conservée (104). L'exposition au THC ou à des agonistes des CB1 entraîne des modifications similaires au niveau des récepteurs (6). D'autre part, il a été montré que la stimulation des récepteurs CB1 par des agonistes cannabinoïdes entraîne une «downrégulation» de l'expression des protéines G couplées. L'exposition de cultures cellulaires au THC se traduit par une levée de l'inhibition cannabino-induite de l'adenyl-cyclase (104). Ces résultats suggèrent que des modifications de la transduction du signal des CB1 sont à l'origine du développement d'une tolérance aux cannabinoïdes. Plusieurs mécanismes ont été avancés pour rendre compte de la «downregulation» des CB1 par l'éthanol. Premièrement, la diminution des CB1 serait la conséquence de leur hyperstimulation secondaire à l'augmentation des concentrations intrasynaptiques en endocannabinoïdes induite par l'éthanol (105). La diminution des sites de liaison aux agonistes CB1 de plus haute affinité, observée sur des souches murines présentant une vulnérabilité à l'alcool par rapport à des souches présentant une aversion pour l'alcool supporte cette idée. Ces observations suggèrent que la densité des CB1 ainsi que leur capacité à activer des seconds messagers sont essentielles dans le développement de comportements de prise d'alcool (6). La seconde hypothèse proposée pour expliquer la «downregulation» des CB1 par l'éthanol, est supportée par l'observation de modifications induites par l'alcool au niveau de la membrane lipidique, entraînant une perturbation fonctionnelle entre le récepteur et son ligand (104). Des études ont démontré l'efficacité du Rimonabant (ou SR-141716A) dans la réduction de la prise volontaire d'éthanol chez les rongeurs (106). L'auto-administration d'éthanol et la rechute vers la consommation d'alcool sont également inhibées par le Rimonabant (107).

Le rôle possible du système endocannabinoïde dans la préférence pour l'éthanol a d'avantage été indiqué par l'observation d'une réduction volontaire de la consommation d'éthanol chez la souris CB1 Knock Out (108). A l'instar des autres drogues toxicomanogènes, la prise de d'alcool peut aussi conduire à une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accubens (109).

L'absence de cette libération chez la souris CB1 Knock Out et la capacité du Rimonabant à la bloquer chez la souris de type sauvage sont autant d'indices en faveur de l'implication des endocannabinoïdes dans les effets renforçants de l'éthanol. L'observation selon laquelle la micro-injection de Rimonabant dans le cortex préfrontal de rats préférant l'alcool inhibe l'auto-administration d'éthanol, suggère que cette localisation pourrait être l'une des régions impliquées dans le rôle des endocannabinoïdes dans l'addiction à l'alcool (110). Des résultats analogues chez la souris FAAH Knock Out vont dans le sens d'une augmentation de la prise volontaire d'éthanol et de la diminution de la sensibilité à l'alcool (111). Ces conclusions suggèrent que l'augmentation de l'Anandamide secondaire à la diminution de l'activité du FAAH dans le cortex préfrontal pourrait participer à la forte préférence pour l'alcool. Cette hypothèse se trouve quelque peu renforcée par l'observation d'une association entre les problèmes liés aux drogues ainsi que l'usage d'alcool et une mutation du gène FAAH chez l'homme (112).

En 2003, Lei Wang et al ont comparé les comportements de rats dépourvus de CB1 avec ceux de rats traités par un antagoniste aux récepteurs CB1. Les deux types de rats ont manifesté moins de penchant pour l'absorption d'alcool qu'un rat normal. L'expérience ainsi menée permet d'avancer l'hypothèse selon laquelle les antagonistes agiraient en réduisant les effets de récompense de l'alcool et diminueraient ainsi le désir de boire. Toujours en 2003, Basalingappa et al. ont évalué le rôle des CB1 dans la consommation volontaire d'alcool et la libération de la dopamine dans le noyau accumbens induite par la consommation d'alcool, chez des rats dépourvus de CB1. Les expérimentateurs ont noté une réduction importante de la consommation volontaire d'alcool et une perte de la faculté d'induire un relargage de la dopamine dans le noyau accumbens. Pour eux, ces données montrent que les CB1 jouent un rôle important dans la régulation des propriétés de renforcement positif de l'alcoolisme.

Il semble que l'augmentation de la consommation d'alcool, suivant une stimulation du système cannabinoïde, pourrait être la conséquence, en partie, d'une baisse de la neurotransmission sérotoninergique (5-HT). Une étude portant sur les interactions entre les systèmes cannabinoïde et sérotoninergique chez deux lignées de souris « alcool-préférentes » versus « alcool-évitantes » a permis d'évaluer l'effet de ligands spécifiques ( des récepteurs CB1 et 5-HT1A) sur le comportement de consommation d'alcool de ces deux types de souris. Ces dernières présentent des réactions différentes face aux agonistes et antagonistes des récepteurs CB1 et 5-HT (113). Par conséquent, il serait tentant d'essayer l'association d'un bloqueur des CB1 et d'un promoteur du système sérotoninergique comme possibilité thérapeutique dans l'alcoolisme.

#### 6-5- Endocannabinoïdes et opiacés:

Les opioïdes et les endocannabinoïdes ont un profil pharmacologique similaire à la fois au niveau comportemental (analgésie, hypothermie, catalepsie et déficit moteur) et cellulaire (les récepteurs CB1 et opioïdes mu sont à prédominance présynaptique, ils sont couplés aux mêmes protéines et ont une distribution cérébrale qui se chevauche).

Le processus de récompense des opiacés est également médié par les CB1 dans la mesure où l'ablation génétique de CB1 chez la souris réduit considérablement l'auto

administration des opiacés (114). De même, l'administration du Rimonabant atténue la préférence de place conditionnée induite par la morphine (115) et l'auto administration d'héroïne chez des rongeurs (116). De plus, il a été démontré que les effets renforçant et motivationnels associés à l'héroïne sont médiés, au moins en partie, par l'activation des CB1 (78). Cependant les mécanismes neurobiologiques sous tendant la modulation du renforcement des opiacés par les CB1 sont encore mal connus.

L'intérêt de comprendre les interactions neurobiologiques entre l'éthanol, le système endocannabinoïde et le système opioïde réside dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour la prise en charge de la dépendance alcoolique. La Naltrexone, antagoniste opiacé non spécifique, est reconnu pour ses propriétés de réduction de la consommation d'alcool et de prévention de la rechute chez l'animal et chez l'humain. Par ailleurs, l'administration d'un antagoniste cannabinoïde a montré une réduction des comportements de prise d'alcool chez le rongeur alors que l'utilisation d'agonistes augmente les prises d'alcool. De plus, il est intéressant de noter que la Naltrexone bloque l'augmentation des prises d'alcool induite par les agonistes cannabinoïdes. Ces observations suggèrent l'hypothèse selon laquelle l'action «anticonsommation» des antagonistes cannabinoïdes et opioïdes serait due à la «normalisation» du fonctionnement du système opioïde endogène (117).

#### IV-Consommations associées:

##### 1-Epidémiologie:

En 2000, près d'un français sur cinq âgé de 18 à 44 ans déclare avoir un usage concomitant d'au moins deux substances psychoactives. Les trois produits de loin les plus consommés sont l'alcool, le tabac, le cannabis. La consommation répétée de plusieurs produits concerne 15 % de cette population, l'association la plus fréquente est « alcool-tabac », devant « tabac-cannabis », « alcool-tabac-cannabis » et « alcool-cannabis ». Les associations avec d'autres drogues illicites ou les médicaments psychotropes sont moins fréquentes.

Les jeunes sont fréquemment des polyexpérimentateurs et des polyconsommateurs: en 2003, la polyconsommation régulière d'alcool, de tabac ou de cannabis concerne environ 20 % des garçons de 17 ans et 9 % des filles. A 17 ans toujours, 89 % des usagers réguliers de cannabis (10,6 % des jeunes de cet âge), 59 % des usagers réguliers d'alcool et 37 % des usagers réguliers de tabac consomment aussi au moins un des deux autres produits (118).

De très nombreuses études ont montré que les consommations élevées de cannabis s'accompagnent et sont précédées par les consommations de tabac et d'alcool. Les utilisateurs réguliers de cannabis (10 fois et plus dans l'année) présentent davantage de consommations d'alcool et de tabac que les non-consommateurs (4).

Dans une enquête transversale réalisée en population générale, la proportion de fumeurs de tabac est de 20 % chez les sujets n'ayant jamais consommé de cannabis, contre 67 % chez ceux en ayant consommé au moins 1 fois au cours des douze derniers mois (5). Ces proportions sont respectivement de 5,9 % et 63 % chez les sujets rapportant ou non une consommation d'au moins 10 verres d'alcool en seule occasion dans les douze derniers mois. Parmi les usagers de cannabis au cours des douze derniers mois, la proportion de fumeurs quotidiens de tabac et de consommateurs d'alcool de plus de 10 verres au moins une fois dans l'année ou des personnes ayant eu des problèmes liés à leur consommation d'alcool est toujours beaucoup plus élevée que chez les non-consommateurs de cannabis (46). Ainsi, parmi les consommateurs réguliers de cannabis âgés de 15 à 29 ans, 8 sur 10 fument du tabac en dehors de leur consommation de cannabis, les deux tiers étant des fumeurs quotidiens.

Une étude canadienne (119) montre que parallèlement à l'accroissement de la consommation de cannabis a été observé un accroissement de la consommation d'alcool, notamment de la consommation aiguë (ivresse) et de tabac.

L'enquête ESCAPAD se déroule lors de la Journée d'appel de préparation à la défense. Une fois par an, dans toute la France, les jeunes qui participent à cette journée répondent à un questionnaire auto-administré anonyme centré sur leurs consommations de substances psychoactives licites ou illicites et abordent également leur santé et leur mode de vie. Cette enquête a montré une similitude entre les trajectoires d'expérimentation de l'ivresse alcoolique et de cannabis. Une méthode statistique de classification des consommateurs a permis de catégoriser les jeunes interrogés en fonction de leurs différentes consommations d'alcool, de tabac et de cannabis. Chez les non consommateurs d'alcool, 42,7 % ont déjà consommé du tabac et 13 % du cannabis. À l'opposé, les 14,3 % de l'échantillon ayant un usage répété d'alcool (plus de 40 fois dans l'année) regroupent 46 % des jeunes déclarant une consommation répétée de cannabis, contre 23,1 % pour les autres. Ces 14,3 % de l'échantillon ayant un usage répété d'alcool regroupent également 94,1 % des jeunes ayant déjà expérimenté une ivresse (contre 61,7 % dans l'ensemble de l'échantillon), montrant les associations entre ivresse et consommation de cannabis (118).

Les jeunes expérimentent plus fréquemment d'autres drogues illicites: les prévalences d'expérimentations sont, selon les produits entre 5 à 8 fois plus fortes chez les consommateurs réguliers de cannabis qu'en population générale du même âge. Ce constat peut être lié aux contextes d'usage du cannabis qui offrent des opportunités d'expérimenter d'autres produits (47). Ces polyconsommations traduisent un comportement à risque de dépendance.

## 2-Morbi-mortalité:

La co-morbidité entre troubles addictifs et troubles psychiatriques est plus fréquente que ne le voudrait la simple co-occurrence liée au hasard de troubles indépendants (patients schizophrènes, trouble de l'humeur, trouble de la personnalité). Les patients schizophrènes évalués dans l'étude norvégienne présentaient un usage sur la vie de toutes les substances illicites très supérieures à celui de la population générale (120).

L'abus de cannabis étant présent chez 50 % des patients d'une étude anglaise portant sur des patients présentant un premier épisode psychotique (120). Dans cette étude, l'abus d'alcool concernait 43 % des patients, l'usage de drogues illicites 55 % et le polyusage de substances 38 %. La prévalence des doubles diagnostics dans la population clinique des dépendances (alcool et drogues diverses) reste élevée (55 % de troubles de l'humeur versus 9 % en population générale ; 43 % de troubles anxieux versus 11 % et surtout 69 % de troubles de la personnalité tandis qu'en population générale ils représentent 15 %) (118).

Dans l'étude ECA de 1990, les prévalences retrouvées sur la vie entière sont parmi les sujets ayant des troubles mentaux, 29 % ont un trouble addictif associé, parmi les patients ayant un trouble alcoolique, 37 % ont un trouble mental associé et parmi les individus présentant un trouble lié à la prise de drogue, 52 % ont un trouble mental associé (121).

L'étude NESARC en 2004 retrouve des odds ratio (OR) plus importants pour les troubles de l'humeur OR: 12.5 (8.8-17.7) de dépendance aux drogues, pour les troubles anxieux OR: 6.2 (4.4-8.7) et pour les troubles de la personnalité OR: 13.5 (9.9-18.2) avec des OR: 26 pour les troubles de la personnalité dépendante et OR: 18.5 pour les personnalités antisociales (122). Une étude spécifique de la population NHSDA par Kandel et coll (123) a montré que les patients ayant une dépendance à la fois à une drogue licite et illicite (« dual dépendance ») avaient un odds ratio doublée pour les troubles mentaux par rapport à ceux n'ayant qu'une seule consommation.

Les études cliniques montrent que les sujets présentant un double diagnostic auront des troubles plus sévères que ceux qui n'ont qu'une pathologie psychiatrique isolée. Les sujets ayant une co-morbidité sur la vie entière entre les deux troubles, addictif et psychiatrique, auront plus de difficultés sur le plan économique, social et dans les rapports affectifs que dans la population générale. La co-morbidité se révèle prédictive d'un mauvais résultat thérapeutique. Ces constats devraient inciter non seulement à l'intégration mais aussi à un renforcement des soins psychiatriques pour cette population (123).

## **HYPOTHESES DE TRAVAIL:**

La consommation d'alcool et de cannabis est importante en France. En effet, entre 2010 et 2011, on notait 8.8 millions de consommateurs réguliers d'alcool parmi les 11-75 ans (au moins 3 consommations d'alcool dans la semaine pour les adultes, au moins 10 par mois pour les adolescents) (2) et 835 000 consommateurs réguliers de cannabis parmi les 18-64 ans (au moins dix consommations par mois) (3).

De très nombreuses études ont montré que les consommations élevées de cannabis s'accompagnent de consommations de tabac et d'alcool. Les utilisateurs réguliers de cannabis (10 fois et plus dans l'année) présentent davantage de consommations d'alcool et de tabac que les non-consommateurs (4).

D'un point de vue neurobiologique, nous avons vu que les agonistes des cannabinoïdes induisent la consommation d'alcool (98) et que chez le rat, de petites doses de THC diminuent les trémulations induites par le sevrage en alcool (6). L'éthanol semble également jouer un rôle dans la modulation des concentrations de cannabinoïdes endogènes en augmentant les concentrations cérébrales en endocannabinoïdes (6). Une influence pourrait donc se faire entre la consommation de cannabis et d'alcool.

Dans le service d'addictologie de Fernand Widal à Paris, nous avons eu l'impression que les patients ayant des troubles liés à l'usage d'alcool et de cannabis présentaient des caractéristiques sociales particulières et s'impliquaient moins dans les soins et dans la gestion de leur sevrage éthylique.

Nous avons donc souhaité tester nos impressions cliniques en déterminant le profil socio-démographique et clinique de ces patients ainsi que la qualité de leur sevrage éthylique. Parallèlement, nous avons cherché à évaluer une meilleure stratégie de repérage de ces patients en testant le questionnaire CUDIT, outil intéressant et facile d'utilisation sur différents seuils afin de le proposer comme outil de dépistage pertinent des troubles liés à l'usage de cannabis chez les patients alcoolodépendants.

## **METHODOLOGIE:**

Les résultats présentés sont les analyses des 150 dossiers du protocole CANNALCOOL évaluant les consommations de cannabis chez des patients hospitalisés pour sevrage éthylique. Cette étude est réalisée dans le service de médecine addictologique (Salle Féréol et Fiessinger) du Professeur Bellivier à l'hôpital Fernand Widal, 200 rue du faubourg Saint Denis 75010 Paris. Ce protocole s'est déroulé de janvier 2009 à novembre 2013.

### **I-Critères d'inclusion:**

Les patients sont inclus dans le protocole après avoir signé un consentement éclairé, s'ils réunissent les critères d'inclusion suivants:

- être âgé d'au moins 18 ans,
- présenter les critères DSM-IV de l'alcool-dépendance,
- être hospitalisé pour un sevrage éthylique et,
- maîtriser suffisamment la langue française pour comprendre et répondre aux questions.

Sont exclus les patients qui présentent un trouble psychiatrique ou somatique aigu grave.

### **II-Déroulement des évaluations:**

Les évaluations sont réalisées à deux moments différents :

- le jour de l'entrée, le consentement et les auto-questionnaires sont remis au patient ;
- un médecin assure l'évaluation des hétéro-questionnaires dans les jours qui suivent.

Les documents du protocole CANNALCOOL qui ont été utilisés pour réaliser ces analyses sont:

- un hétéroquestionnaire standardisé permettant le recueil des données sociodémographiques,
- des hétéroquestionnaires standardisés évaluant l'existence d'un trouble actuel lié à l'usage et regroupant les patients présentant les critères DSM-IV d'abus, de dépendance actuelle (au cours des 12 derniers mois) des substances suivantes: Alcool, Cannabis, Benzodiazépines, Opiacés illicites, Cocaïne/Crack.
- un hétéroquestionnaire recueillant les antécédents judiciaires du patient.
- des hétéroquestionnaires standardisés évaluant les modalités de prise et les quantités prises d'alcool, de tabac et de cannabis.
- un hétéroquestionnaire pour déterminer d'éventuels troubles psychotiques.
- un recueil des données relatives au déroulement de l'hospitalisation: durée du séjour, participation au programme d'activités thérapeutiques et mode de sortie.
- des auto-questionnaires évaluant:

\* L'intensité de la dépendance au tabac selon le test de Fagerström,

\* L'intensité subjective des symptômes de sevrage au cannabis de 0 à 5 (Irritabilité, Anxiété-Nervosité, Dépression, Agressivité-Colère, Agitation, Réduction d'appétit-

Perte de poids, Troubles du sommeil, Rêves étranges-Cauchemars, Céphalées) selon la Marijuana Withdrawal Checklist (MWC)

\* L'intensité de la dépendance au cannabis selon le Cannabis Use Disorders Identification Test (CUDIT) sur 40 traduit de l'anglais par le Dr E. Guillem (E.C.I.M.U.D, Service de Psychiatrie, Groupe Hospitalier Lariboisière-Fernand Widal 2 rue Ambroise Paré 75475 cedex).

### III-Analyses statistiques:

Les analyses statistiques ont été réalisées sous la direction du Docteur Vorspan (Service de Médecine addictologique et psychiatrique, Groupe Hospitalier Lariboisière-Fernand Widal, 200 rue du Faubourg saint Denis 75010 PARIS) avec le logiciel SPSS 12.0 for Windows.

Les variables qualitatives ont été analysées par les tests de Khi2 et l'analyse des variables quantitatives par les tests de Kruskal Wallis car elles sont non paramétriques. Enfin, nous avons utilisé une courbe de ROC pour l'analyse des seuils de sensibilité et de spécificité du questionnaire CUDIT.

Les premières analyses ont permis de dégager les caractéristiques de l'échantillon total puis deux groupes ont été distingués: le groupe ayant un trouble actuel lié à l'usage de cannabis et celui n'en présentant pas. Nous nous sommes intéressés à l'analyse comparative de leurs données socio-démographiques, dont leurs antécédents judiciaires et de leurs profils addictologiques. Nous avons ensuite comparé le déroulement de leur sevrage par la durée moyenne de leur séjour, leur participation aux activités et leur mode de sortie. Enfin, nous avons analysé la courbe de ROC de l'échelle CUDIT afin de déterminer si un cut off à 8 est adapté au diagnostic de trouble lié à l'usage de cannabis chez les patients alcoolo-dépendants.

## RESULTATS:

Les données de 150 patients alcoolo-dépendants hospitalisés pour sevrage éthylique nous permettent de rechercher des différences socio-démographiques, addictologiques et sur le déroulement de l'hospitalisation entre les patients présentant un trouble actuel lié à l'usage de cannabis comparativement à ceux n'en présentant pas. La courbe ROC de la CUDIT des patients alcoolo-dépendants ayant un trouble lié à l'usage de cannabis est ensuite présentée.

### I-Analyse des données de l'échantillon global:

#### 1-Données socio-démographiques: (Tableau 1a)

Le *tableau 1a*) présente les caractéristiques sociodémographiques de l'échantillon global représentant les 150 patients alcoolo-dépendants. Celui-ci se compose d'une majorité d'homme (106 soit 71 %) contre 44 femmes (29 %), dont la moyenne d'âge est de 45,9 ans ( $\sigma = 9.1$ ). 132 patients sont en couples (88 %) contre 18 qui vivent seuls (12 %). Sur le plan de l'hébergement, 62 % ont un logement personnel (n=93) et 38 % sont hébergés, vivent dans une structure sociale ou sont sans domicile fixe. 18 patients ont eu une scolarité sans diplôme (12 %), 57 % ont achevé leurs études secondaires (jusqu'au baccalauréat) (n=85), et un tiers (31 %) ont poursuivi des études supérieures (n=47).

Le statut socio-économique est approché par l'analyse de plusieurs facteurs. Sur le plan du statut professionnel, la majorité de l'échantillon est inactive (60 %) puisque 76 patients sont sans emploi et 13 en invalidité et 40 % sont actifs (n=60). Sur le plan judiciaire, on constate que 68 patients (45 %) n'ont jamais eu de problème avec la justice lié à la consommation de substances psycho-actives, 58 patients ont eu des problèmes sans incarcération (39 %), 24 avec incarcération (16 %).

**Tableau 1a) : Données socio-demographiques**

DEPENDANCE OH	
ECHANTILLON GLOBAL	
Total (n/%)	150/100
Hommes (n/%)	106/71
Femmes (n/%)	44/29
Âge moyen (ans/ $\sigma$ )	45,9/9,1
ETAT CIVIL (n/%)	
Seul	18/12
En couple	132/88
LOGEMENT (n/%)	
Personnel	93/62
Hébergés/sdf	57/38
ETUDES (n/%)	
Primaires	18/12
Secondaires	85/56,7
Supérieures	47/31,3
PROFESSION (n/%)	
Actif	60/40
Inactif	90/60
PROBLEMES JUDICIAIRES (n/%)	
Jamais	68/45,3
Sans incarcération	58/38,7
Avec incarcération	24/16

## 2-Données liées à la consommation d'alcool:

Le *tableau 1b*) est consacrée à l'analyse des données relatives à la dépendance à l'alcool. La consommation moyenne en alcool est évaluée à 263 grammes par jour. L'âge moyen de la première consommation est de 16,6 ans. Les patients ont en moyenne des troubles liés à l'alcool depuis 18 années. On retrouve une moyenne de 5 antécédents de sevrage résidentiel d'une durée maximale d'un an et demi environ. Leur dépense journalière pour consommer de l'alcool est de 14 euros. Au sujet des pathologies en relation avec l'alcool, 7 patients sont atteints d'une cirrhose (4,7 %), 6 ont déjà été atteints d'une pancréatite chronique (4 %) et 19 patients ont présenté des états de comitialité (12,7 %).

**Tableau 1b) : Données liées à la consommation d'alcool**

	DEPENDANCE OH
	ECHANTILLON
	GLOBAL
1ère consommation (ans) / $\sigma$	16,6/4,9
Durée du trouble (ans) / $\sigma$	18,2/10,7
Nombre de sevrage (n) / $\sigma$	5,4/6,5
Période maxi d'abstinence (ans) / $\sigma$	1,5/2,6
Budget (€) / $\sigma$	14/12,7
Quantité (g / j) / $\sigma$	263/197
PATHOLOGIES LIEES A L'ALCOOL (n/%)	
Cirrhose	7/4,7
Pancréatite chronique	6/4
Comitialité	19/12,7

### 3-Données liées à la consommation de cannabis et aux autres addictions:

La réalisation du protocole a permis d'évaluer les autres troubles liés à l'usage des différentes substances psychoactives consommées.

Le *tableau 1c)* met en évidence les principales substances pour lesquelles on retrouve un trouble lié à l'usage actuel dans l'échantillon global: pour le cannabis 26 %, le tabac 87 %, les benzodiazépines 16 %, les opiacés 2 % et la cocaïne 2,7 %.

**Tableau 1c) TALU des autres SPA:**

	TROUBLE LIE A L'USAGE	PAS DE TROUBLE
Cannabis (n / %)	39/26	111/74
Tabac (n / %)	130/87	20/13
Opiacés (n / %)	3/2	147/98
Bzd (n / %)	24/16	126/84
Cocaïne (n / %)	4/2,7	146/97,3

Le *tableau 1c'*) est consacré à l'analyse des données relatives à la prise de ces substances. En ce qui concerne le cannabis, l'âge de la première consommation est de 18 ans et demi ( $\sigma=7,1$ ). Au moment de l'interrogatoire, les patients consomment en moyenne depuis 23 années ( $\sigma=8,3$ ). Ils se sont sevrés environ 4 fois et ont eu une période d'abstinence maximale de 5 ans ( $\sigma=7$ ). Ils fument en moyenne 3 joints par jour ( $\sigma=4,3$ ) et dépensent 35 euros par semaine ( $\sigma=38$ ). Ils présentent un score de CUDIT de 6.5 en moyenne ( $\sigma=9,7$ ).

En ce qui concerne le tabac, l'âge de la première consommation est de 16.2 ans ( $\sigma=4,2$ ) et les patients consomment depuis 27 ans en moyenne ( $\sigma=8,5$ ). Selon le test de Fagerström, 4 % ne présentent aucun signe de dépendance, 8 % une faible dépendance, 24 % une moyenne et 50,6 % une forte dépendance.

L'âge de la première consommation est respectivement de 23, 34 et 26 ans ( $\sigma=21 ; 11 ; 9,2$ ) pour les opiacés, les benzodiazépines et la cocaïne et une durée de consommation respectivement de 21, 11 et 21 années ( $\sigma=8,2 ; 8,6 ; 8,2$ ).

**Tableau 1c') : Autres addictions**

<b>CANNABIS</b>	
Age 1ère consommation (ans) / $\sigma$	18,5/7,1
Durée du trouble (ans) / $\sigma$	23/8,3
Nombre de sevrage (n) / $\sigma$	3,8/7,9
Période max abstinence (ans) / $\sigma$	5/7
Joints (n) / $\sigma$	3/4,3
Budget (€) / $\sigma$	35/38
CUDIT (score) / $\sigma$	6,5/9,7
<b>TABAC (ans) / <math>\sigma</math></b>	
Age 1ère consommation	16,2/4,2
Durée du trouble	27,2/8,5
Fagerstrom (n / %)	
Nulle	6/4
Faible	12/8
Moyenne	36/24
Forte	76/50,6
<b>OPIACES (ans) / <math>\sigma</math></b>	
Age 1ère consommation	23/21,2
Durée du trouble	21,2/8,2
<b>BENZODIAZEPINES (ans) / <math>\sigma</math></b>	
Age 1ère consommation	34/11,6
Durée du trouble	10,7/8,6
<b>COCAINE (ans) / <math>\sigma</math></b>	
Age 1ère consommation	26/9,2
Durée du trouble	21,2/8,2

#### 4- Déroulement de l'hospitalisation: (Tableau 1d)

Afin d'analyser le déroulement de l'hospitalisation, nous avons pris en compte plusieurs paramètres, reflétant à la fois l'implication et l'adhésion du patient au projet de soins.

Les patients sont hospitalisés 17 jours en moyenne ( $\sigma=7,5$ ). L'activité est considérée comme forte lorsque le patient a une ou plusieurs activités par jour ; comme moyenne entre 2 et 3 activités par semaine ; comme faible entre 1 et 2 activités par semaine et nulle si présence d'aucune activité. 62 % de l'ensemble des patients ont participé moyennement ou fortement aux activités thérapeutiques alors que 38 % faiblement ou pas du tout. L'hospitalisation a été interrompue pour cause disciplinaire ou contre avis médical pour 8 % des patients.

**Tableau 1d ) Déroulement Hospitalisation**

	<b>DEPENDANCE OH</b>
Duree hospitalisation (j/ $\sigma$ )	17/7,5
<b>ACTIVITES (n/%)</b>	
nulle	29/19,3
faible	25/16,7
moyenne	44/29,3
forte	49/32,7
<b>MODE DE SORTIE (n/%)</b>	
Programmée	132/88
Contre avis médical	6/4
Disciplinaire	6/4

## II-Analyse comparative des patients présentant un trouble actuel lié à l'usage de cannabis:

### 1-Comparaison des données socio-démographiques:

Le tableau 2a) est consacrée à l'analyse des caractéristiques socio-démographiques chez les patients ayant un trouble lié à l'usage de cannabis versus les autres. Les patients présentant un trouble lié à l'usage de cannabis sont significativement plus jeunes puisqu'ils ont 42,1 ans en moyenne ( $\sigma=9,2$ ) contre 47,2 ans pour les autres [ $p=0,05$ ]. Par ailleurs les patients présentant un TALUC apparaissent comme plus solitaires, ont une scolarité écourtée et plus de problèmes avec la justice. En effet, 23,1 % sont seuls contre 8,1 % pour les autres [ $p=0,013$ ] ; 56,4 % sont inactifs, 61,5 % ont fait des études secondaires et 15,4 % des études supérieures contre respectivement 55 % et 36,9 % pour les autres [ $p=0,007$ ]. 56,4 % des patients présentant un TALUC bénéficient d'un logement personnel et 43,6 % déclarent être hébergés ou SDF contre respectivement 64 % et 36 % pour ceux ne présentant pas ce trouble. 28,2 % n'ont jamais eu de problème avec la justice, 71,8 % ont été condamnés contre 51,3 % et 48,7 % pour les autres [ $p=0,044$ ].

**Tableau 2a) Comparaison socio-démographique**

	USAGE DU CANNABIS		
	OUI	NON	p
Total (n/%)	39/100	111/100	
Hommes (n/%)	29/74,3	77/69,4	
Femmes (n/%)	10/25,7	34/30,6	
Age moyen (ans)/ $\sigma$	42,1/9,2	47,2/8,7	0,05
<b>ETAT CIVIL (n/%)</b>			
Seul	9/23,1	9/8,1	0,013
En couple	30/76,9	102/91,9	
<b>LOGEMENT (n/%)</b>			
Personnel	22/56,4	71/64	
Hébergés/sdf	17/43,6	40/36	
<b>ETUDES (n/%)</b>			
Primaires	9/23,1	9/8,1	0,007
Secondaires	24/61,5	61/55	
Supérieures	6/15,4	41/36,9	
<b>PROFESSION (n/%)</b>			
Actif	17/43,6	43/38,7	
Inactif	22/56,4	68/61,3	
<b>PROBLEMES JUDICIAIRES (n/%)</b>			
Jamais	11/28,2	57/51,4	0,044
Sans incarcération	20/51,3	38/34,2	
Avec incarcération	8/20,5	16/14,4	

## 2-Comparaison des profils alcooliques: (Tableau 2b)

Il est intéressant de noter que les patients présentant un trouble lié au cannabis débutent leur consommation d'alcool plus tôt que les autres, respectivement à 16 ans et 16,8 ans non significativement [ $p=0,19$ ]. Leur consommation d'alcool est plus importante puisqu'ils consomment 288g d'alcool contre 254g pour les autres, même s'il n'apparaît pas de différence significative [ $p=0,145$ ]. Aussi, il n'y a pas de différence significative quant à l'ancienneté du trouble, à la difficulté du sevrage (nombre de sevrages, période maximale d'abstinence) ou aux conséquences somatiques liées à la consommation d'alcool.

**Tableau 2B) Profils OH**

ALCOOL	TLU CANNABIS	
	OUI	NON
1ère consommation (ans) / $\sigma$	16/5,3	16,8/4,7
Durée du trouble (ans) / $\sigma$	17,8/18,9	18,3/11,3
Nombre de sevrage (n) / $\sigma$	6/6,6	5,2/6,5
Période maxi d'abstinence (ans) / $\sigma$	1,1/1,6	1,6/2,95
Budget (€) / $\sigma$	15,9/11,5	14,2/13
Quantité (g) / $\sigma$	288/202	254/195
PATHOLOGIES LIEES A L'ALCOOL (n/%)		
Cirrhose	0/10	7/6,3
Pancréatite chronique	1/2,6	5/4,5
Comitialité	5/12,8	14/12,6

## 3-Analyse des co-morbidités addictologiques: (Tableau 2c)

Les patients présentant un trouble lié à l'usage de cannabis commencent leur consommation de cannabis plus jeune à 16,9 ans ( $\sigma=5$ ) contre 19,2 ans ( $\sigma=7,9$ ) pour les autres [ $p=0,032$ ]. Ils n'ont pas une consommation plus ancienne mais ont tenté d'interrompre leur consommation plus souvent: 6 fois ( $\sigma=10,8$ ) contre 2 fois ( $\sigma=4$ ) pour les autres [ $p=0,009$ ]. Ils fument 6 fois plus et ont de ce fait un budget plus important lié à leur consommation: 45 euros ( $\sigma=40,6$ ) contre 9 euros ( $\sigma=12,9$ ) pour les autres [ $p<0,05$ ]. Le score de CUDIT moyen est de 18 ( $\sigma=10,3$ ) contre 2,4 pour les autres ( $\sigma=5$ ) [ $p<0,05$ ].

L'analyse des profils addictologiques chez les patients ayant un trouble de l'usage du cannabis montre que 97,4 % d'entre eux ont aussi un trouble lié au tabac contre 82,9 % pour les autres [ $p=0,021$ ], avec une expérimentation plus précoce de ce produit vers 15,2 ans contre 16,6 ans pour les autres [ $p=0,039$ ]. Ils consomment du tabac depuis moins longtemps: 25 années ( $\sigma=9$ ) contre 28 années ( $\sigma=8,3$ ) [ $p=0,044$ ] en sachant que la moyenne d'âge de ce groupe est plus jeune. Il n'existe pas de différence significative sur les résultats du test de Fagerström.

20,5 % des patients ayant un trouble lié à l'usage de cannabis présentent un trouble lié à l'usage des benzodiazépines. Les patients ayant des troubles liés à l'usage de cannabis ont leur première expérimentation de benzodiazépines à 32 ans contre 36 ans pour les autres (contre 34 ans pour l'échantillon global). Ils consomment en moyenne depuis environ 7 ans contre 12 ans pour les autres. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes.

Concernant les autres drogues, 2,6 % des patients présentant un trouble lié à l'usage de cannabis présentent également un trouble pour l'usage des opiacés et de la cocaïne contre respectivement 2 % et 3 % pour l'autre groupe. Il n'existe pas de différence significative au sujet de l'âge des premières consommations ou de la durée de l'existence des troubles pour ces produits.

Tableau 2c) : Autres addictions

	TROUBLE LIE A L'USAGE		
	OUI	NON	p
<b>CANNABIS</b>			
1ère consommation (n/%)	16,9/5	19,2/7,9	0,032
Durée du trouble (n/%)	22,2/8,7	23,9/7,8	
Nombre de sevrage (n/%)	6,1/10,8	2/4,1	0,009
Période maxi d'abstine (n/%)	3,3/5,4	6,8/8,3	<0,05
Joints (M/%)	5,8/4,9	0,7/1,6	<0,05
Budget (M/%)	45,2/40,6	9,2/12,9	<0,05
CUDIT (q/%)	18,1/10,3	2,4/5	<0,05
<b>TABAC</b>			
Trouble actuel + (n/%)	38/97,4	92/82,9	0,021
Age 1ère conso (n/%)	15,2/4,7	16,6/4	0,039
Durée du trouble (n/%)	25/8,9	28/8,3	0,044
Fagerstrom (n/%)			
Nulle	1/2,6	5/5,5	
Faible	1/2,6	11/11,9	
Moyen	7/18,5	29/31,5	
Forte	29/76,3	47/51,1	
<b>OPIACES</b>			
Trouble actuel + (n/%)	1/2,6	2/1,8	
Age 1ère conso (n/%)	21,6/5,7	23,9/5,6	
Durée du trouble (n/%)	23,1/10,6	19,9/5,7	
<b>BZD</b>			
Trouble actuel + (n/%)	8/20,5	16/14,4	
Age 1ère conso (n/%)	32/9,6	35,7/12,3	
Durée du trouble (n/%)	7,6/7	12/9	
<b>COCAINE</b>			
Trouble actuel + (n/%)	1/2,6	3/2,7	
Age 1ère conso (n/%)	25,6/9,4	26,4/9,1	
Durée du trouble (n/%)	23,1/10,6	19,9/5,1	

#### 4-Analyse comparative du déroulement de l'hospitalisation: Tableau 2d)

Tout d'abord, concernant la durée moyenne de séjour, elle est de 15,8 jours donc plus courte pour les patients ayant un trouble lié à l'usage de cannabis contre 17,5 jours pour les autres sans noter de différence statistiquement significative. Malgré l'absence de différence significative, il apparaît que les patients ayant un trouble lié à l'usage du cannabis sont moins impliqués dans le projet de soins puisque 43,6 % des patients ont manifesté un intérêt faible ou nul pour le programme d'activités thérapeutiques contre 34,5 % pour le reste du groupe et 36 % de l'ensemble des patients. Enfin, malgré une absence de différence significative, on observe une moins bonne adhésion aux soins des patients ayant un trouble actuel pour le cannabis car pour 12,8 % d'entre eux l'hospitalisation a été interrompue suite à une rupture de contrat alors que seulement 6,7 % du reste du groupe ont été exclus pour ces motifs.

**Tableau 2d ) Déroulement Hospitalisation**

	TLU CANNABIS	
	OUI	NON
Durée hospitalisation (j/σ)	15,8/7,3	17,5/7,5
<b>ACTIVITES (n/%)</b>		
Nulle	10/25,6	19/17,7
Faible	7/18	18/16,8
Moyenne	10/25,6	34/31,8
Forte	12/30,8	37/34,6
<b>MODE DE SORTIE (n/%)</b>		
Programmée	34/87,2	98/93,3
Contre avis médical	2/5,1	4/3,8
Disciplinaire	3/7,7	3/2,9

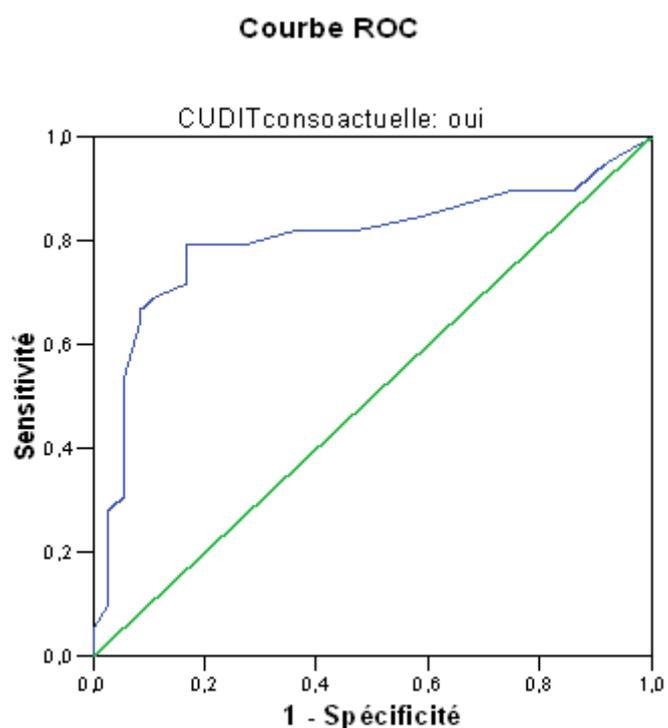
### III-Présentation de la courbe ROC de la CUDIT:

En 2003, Simon Adamson du National Addiction Centre (Department of Psychological Medicine) en Nouvelle-Zelande a mis au point un questionnaire d'entretien structuré en 10 items, spécifique au cannabis nommé CUDIT (Cannabis Use Disorders Identification Test) dont le temps de réalisation est estimé à 5 minutes, adapté de l'AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) et destiné aux adultes et aux adolescents (75).

Les questions portent sur la consommation de cannabis des 6 derniers mois; le score total varie de 0 à 40 en sachant que chaque réponse est cotée entre 0 et 4. Chaque composante de l'usage problématique de cannabis est explorée par plusieurs questions, formant un domaine particulier du questionnaire.

La première question détermine si le patient a consommé durant les 6 derniers mois du cannabis. Les autres questions concernent: la fréquence de consommation, les problèmes de mémoire et de concentration, l'usage de cannabis le matin, la recherche d'un état de défonce, les défauts d'observance au quotidien, la culpabilité et les violences engendrées par la prise de cannabis. Il a été mis en évidence qu'un score entre 6 et 8 est synonyme de consommation problématique de cannabis (abus ou dépendance) (73).

Dans cette dernière partie de notre étude, nous nous avons établi une courbe ROC du questionnaire CUDIT afin de déterminer si le score de 8 est adapté à notre population d'alcoolodépendants. D'après cette courbe, pour un score à 8, on retrouve une sensibilité à environ 80 % et une spécificité à 72 %.



Variable(s) de résultats tests: CUDITTotal

Positif si supérieur ou égal à(a)	Sensibilité	1 - Spécificité
-1,00	1,000	1,000
,50	,949	,917
1,50	,897	,861
2,50	,897	,778
3,50	,897	,750
4,50	,846	,583
5,50	,821	,472
6,50	,821	,417
7,50	,821	,361
8,50	,795	,278
9,50	,795	,250
10,50	,795	,222
11,50	,795	,167
12,50	,718	,167
13,50	,692	,111
14,50	,667	,083
15,50	,641	,083
16,50	,538	,056
18,00	,487	,056
20,00	,462	,056
22,00	,410	,056
23,50	,308	,056
25,00	,282	,028
26,50	,231	,028
27,50	,205	,028
28,50	,154	,028
30,00	,103	,028
33,50	,051	,000
38,00	,026	,000
41,00	,000	,000

## **DISCUSSION:**

Nous partageons l'impression clinique que les patients hospitalisés pour un sevrage éthylique ayant un trouble lié à l'usage de cannabis présentent des caractéristiques socio-démographiques et addictologiques spécifiques. Ils semblent aussi présenter plus de difficultés au sevrage et paraissent moins intéressés aux programmes d'activités proposés. Nous avons souhaité préciser nos impressions cliniques en élaborant l'étude CANNALCOOL recueillant de manière déclarative, des données rétrospectives afin d'analyser les données socio-démographiques et addictologiques ainsi que les données relatives au déroulement de l'hospitalisation.

### **1-Caractéristiques des patients alcoolo-dépendants:**

Les résultats mettent en évidence un échantillon à prédominance masculine d'âge moyen égal à 46 ans ce qui concorde avec les données de la littérature (1,6). Les patients se caractérisent par une forte précarité: l'alcoolisation est importante, évaluée à 18 années de consommation sur des quantités estimées à 263 g/j, équivalent à 26 verres standards. Plus d'un tiers sont hébergés et 60 % se déclarent inactifs, chiffre supérieur à celui de la population française estimé à 43 % (124). On peut penser que l'inactivité de ces patients est une cause mais aussi une conséquence de l'alcoolisation. En effet, 10 à 20 % des accidents du travail sont liés à la consommation d'alcool et de nombreux patients ayant un trouble lié à l'alcool sont en invalidité (accident de la route, dépression, pathologies chroniques) (9). De même, les personnes qui sont sans emploi ont 2,4 fois plus de risque d'être en situation d'alcoolisation excessive que ceux qui ont un emploi et 2,7 fois plus de risques d'être alcoolo dépendantes (43). Il n'y a qu'un tiers de l'échantillon qui a poursuivi des études supérieures score inférieur à la population française (43,6 % des personnes âgées de 30 à 34 ans ont terminé avec succès des études supérieures en France) (125). Les jeunes de 17 ans sortis précocement du système scolaire ou ayant un parcours scolaire chaotique les ayant mené dans des filières courtes ou professionnalisantes ont près de 2 fois plus de risque de consommer de l'alcool régulièrement que les jeunes encore scolarisés en filière classique (40).

Plus d'un patient sur deux a déjà eu affaire à la justice majoritairement pour délinquance routière. La proportion de conducteurs ou de piétons en état d'alcoolisation (>0,5 g/l), impliqués dans un accident corporel, était proche de 7 % en 2000. Elle passe à 22 % en cas d'accident mortel et à 32 % lorsque le conducteur ou le piéton est présumé responsable de l'accident mortel (121).

Les résultats préliminaires de notre étude nous permettent une meilleure analyse des facteurs associés à la consommation excessive d'alcool: le fait d'être un homme plutôt d'âge moyen, inactif, n'ayant pas réalisé de longues études et ayant des antécédents avec la justice. Elle peut donc nous aider au ciblage des populations à risque avant la mise en place de politiques d'amélioration de l'état de santé et de réduction de la mortalité évitable. Une proposition serait par exemple, lors d'une consultation de médecine générale d'introduire systématiquement un début d'interrogatoire spécifique reprenant les critères DSM-V lorsque le patient répond à plusieurs de ces critères.

L'analyse des données liées à la consommation d'alcool met en évidence une consommation dès l'adolescence vers 16 ans et demi en adéquation avec les données de la littérature (80 % des jeunes de 17 ans ont déjà consommé de l'alcool au cours des 30 derniers jours) (9). Ils ont entrepris en moyenne cinq sevrages dans leur vie en arrêtant leur consommation maximum un an et demi. Selon les données de la littérature, la réalcoolisation est fréquente chez les patients alcoolodépendants: après traitement, seulement un tiers des patients reste abstinents à un an et 10 à 20 % au bout de 4 ans (41). Le nombre important de sevrages et les périodes d'abstinence courtes peuvent être expliqués par le fait que lors de l'interrogatoire, un certain nombre de patients était hospitalisé à la demande de la famille, de l'employeur (APHP, RATP...), de l'instance judiciaire ou encore que certains étaient face à certaines situations sociales (SDF par exemple), somatiques (troubles cognitifs, hépatopathies décompensées...) ou psychiatriques (troubles dépressifs sévères, trouble du comportement...) difficiles. La sévérité sociale et alcoologique (moyenne de 263 g/j) de ces patients peut en partie être expliquée par le fait qu'il s'agit de patients ayant une consommation d'alcool sévère hospitalisés dans un service d'addictologie de niveau III, sollicités régulièrement pour la prise en charge des cas les plus lourds, du fait de leur co-morbidités ou des récurrences fréquentes. En ce qui concerne les pathologies liées à l'alcoolisation, peu de cirrhotiques sont retrouvés mais les patients sont plutôt d'âge moyen alors que l'intoxication avant le diagnostic de cirrhose est estimée entre 20 et 25 ans et que 40 à 80 % des patients atteints de cirrhose alcoolique décèdent dans les 5 ans donc peu sont hospitalisés pour sevrage (8). Un biais majeur pouvant expliquer le faible nombre de pathologies somatiques liées à l'alcool serait que la majorité des patients interrogés séjournait dans le service Féréol alors que les patients arrivant directement des urgences et présentant des complications somatiques étaient hospitalisés dans le service Fiessinger.

L'analyse des co-morbidités addictives de l'échantillon permet de dégager la forte prévalence des dépendances associées. L'usage de cannabis dans l'échantillon analysé est estimé à 26 % est important puisqu'il est supérieur aux données issues de la littérature rapporté à 15 % (126). Ceci peut être expliqué par le fait que l'étude CANNALCOOL est réalisée chez des patients hospitalisés alors que les études précédentes sont menées sur des patients en ambulatoire et que la participation à cette étude est d'avantage proposée aux patients rapportant une consommation de cannabis majorant le pourcentage de patients ayant un trouble lié à l'usage de cannabis. Les patients ayant un TALUC débutent leur consommation de cannabis plus précocement ce qui corrobore avec le fait que consommer du cannabis pendant l'adolescence expose à un plus fort risque de dépendance d'installation rapide, de l'ordre de 24 mois (45). Ce constat est d'autant plus inquiétant que les dépendants sont jeunes et qu'ils s'investissent plus difficilement dans la prise en charge de leur maladie (45). 87 % des patients présentent un trouble actuel lié à l'usage du tabac, résultat superposable aux données de la littérature (80). Les résultats du test de Fagerström sont en rapport avec ceux trouvés selon les critères DSM-V (132 patients entrant dans la catégorie dépendant contre 130 selon les critères DSM-V) montrant la pertinence de ce questionnaire. 16 % des patients présentent un trouble lié à la consommation de benzodiazépine, chiffre difficile à interpréter car 42,7 % des patients de l'échantillon déclarent consommer quotidiennement des

benzodiazépines. Ce résultat est donc probablement sous-estimé. La consommation de benzodiazépines commence plus tard (34 ans) posant l'hypothèse d'un rapport avec l'initiation d'une démarche de prise en charge du sevrage en alcool.

En 2000, près d'un français sur cinq âgé de 18 à 44 ans déclarait avoir un usage concomitant d'au moins deux substances psychoactives. De très nombreuses études ont montré que les consommations élevées de cannabis s'accompagnent et sont précédées par les consommations de tabac et d'alcool. Les utilisateurs réguliers de cannabis (10 fois et plus dans l'année) présentent davantage de consommations d'alcool et de tabac que les non-consommateurs (4). En 2003, l'étude de Johansson évalue la dépendance aux anxiolytiques (benzodiazépines comprises) entre 10 et 20 % chez les patients alcoolo-dépendants.

Ces résultats sont à interpréter selon les limites de notre étude rétrospective ayant pu conduire à un biais de mémorisation. De plus, il est possible que la sévérité de l'alcoolo-dépendance et des co-morbidités addictives aient été surestimées du fait que l'étude se déroule dans un service hospitalier de seconde ligne, habitué à recevoir des patients suivis en centre spécialisé et pour lesquels les démarches ambulatoires de sevrage ont échouées.

L'analyse des données relative au déroulement du séjour hospitalier met en évidence une hospitalisation d'environ 2 semaines, la majorité se terminant de manière programmée. L'implication des patients était plutôt moyenne puisque 36 % ont participé faiblement ou non aux activités (moins de 2 activités par semaine). En effet, on observe une faible compliance au programme d'activités thérapeutiques proposé qui pourrait être en rapport avec le fait que les patients présentent d'autres addictions empêchant leur implication totale.

## 2-Analyse des caractéristiques des patients alcoolo-dépendants ayant un trouble lié à l'usage de cannabis:

Il apparaît que les patients ayant un trouble lié à l'usage de cannabis sont plus jeunes (42,1 ans) que les non usagers (46 ans) [ $p=0,05$ ] et plus solitaires [ $p=0,013$ ], l'isolement pouvant être une conséquence de la consommation de cannabis. Il est connu que la consommation de cannabis concerne principalement les sujets jeunes, la prévalence diminuant avec l'âge (43). Cette observation pourrait être le reflet de l'abandon de la consommation de cannabis chez les patients les plus âgés. On observe significativement moins de patients ayant poursuivi des études supérieures. Ceci pourrait être dû par exemple à l'apparition d'un syndrome amotivationnel se traduisant par une baisse des capacités professionnelles ou scolaires, un désinvestissement des activités habituelles avec repli, une pauvreté idéique, un apragmatisme(50). Ces patients déclarent plus d'antécédents judiciaires et notamment plus d'injonctions thérapeutiques [ $p=0,044$ ] suggérant que la comorbidité entre la dépendance alcoolique et le trouble lié à l'usage de cannabis est associée à une plus grande précarité sociale et à une plus grande criminalité. A travers les observations cliniques, il reste difficile d'identifier un lien de causalité du fait que les causes d'exclusion sociale sont multifactorielles chez ces patients, d'autant que la méta-analyse réalisée par MacLeod et al semble plutôt infirmer la relation de causalité entre exclusion sociale et consommation de cannabis (127).

La consommation d'alcool chez les patients ayant un TALUC n'est pas significativement plus importante mais notre population constituait de base un échantillon ayant une consommation sévère d'alcool hospitalisée dans un service d'addictologie de niveau III.

Les patients ayant un TALUC consomment plus précocement du cannabis [ $p=0,032$ ]. La consommation de cannabis pendant l'adolescence expose à un plus fort risque de dépendance d'installation rapide, environ 24 mois, un constat d'autant plus inquiétant que les dépendants sont jeunes et s'investissent difficilement dans la prise en charge de leur maladie (48). Ils fument 6 fois plus [ $p<0,05$ ] témoignant du fait que le risque de devenir dépendant augmente avec la quantité de cannabis fumé avec un odds ratio de 2,3 pour 2 joints, de 3,6 pour 3 joints par jour et de 4,6 pour 4 joints par jour (48). Le score de CUDIT moyen est de 18,1 pour ce groupe contre 2,4 pour les autres [ $p<0,05$ ] montrant l'importance de la consommation de cannabis. Ces résultats ne sont pas surprenants puisqu'il s'agit de patients ayant un trouble lié à l'usage de cannabis.

Il apparaît plus de trouble lié à l'usage du tabac chez les patients ayant un TALUC [ $p=0,021$ ], résultat attendu quand on sait que le cannabis se consomme avec du tabac et qu'il existe un renforcement réciproque de la dépendance à chaque substance en cas de consommation associée (128). On note une différence significative sur l'âge moyen des premières consommations de tabac (15,2 ans contre 16,6 ans) [ $p=0,039$ ]. Ces patients fument du tabac depuis moins longtemps mais sont plus jeunes [ $p=0,044$ ]. Dans la majorité des cas, la consommation puis la dépendance au tabac précède le développement de la consommation et la

dépendance aux autres substances potentiellement addictives. Le tabagisme pourrait donc favoriser ces consommations et ses co-dépendances.

Concernant l'usage des autres substances psycho-actives, on observe que les patients usagers au cannabis ne présentent pas de manière significative plus de troubles pour les opiacés, les benzodiazépines ou la cocaïne. Cette analyse représente un contre-argument à l'idée que le cannabis soit vu comme un tremplin à l'usage d'autres substances psycho-actives (128). Ils consomment néanmoins plus tôt en moyenne probablement dû au fait que ces patients ont des opportunités qui se présentent plus précocement.

Pour ce qui est du retentissement du trouble lié à l'usage de cannabis sur le déroulement des soins, l'analyse des données relative au déroulement du séjour hospitalier met en évidence une hospitalisation qui semble plus courte d'en moyenne 2 jours. Toutefois, ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs. De la même manière, ces patients semblent moins s'impliquer dans leur projet thérapeutique mais ces résultats restent encore non significatifs. On ne peut donc pas montrer le lien entre la consommation problématique de cannabis et le fait que ces patients soient moins compliants au programme d'activités thérapeutiques et connaissent plus d'échecs au sevrage éthylique. Contrairement à nos hypothèses de départ, notre étude CANNALCOOL n'a pas montré de différence significative concernant l'impact du TALUC sur le déroulement de l'hospitalisation. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la politique du service n'est pas d'exclure systématiquement les patients en cas de reconsommation ou d'obliger tous les patients à participer aux activités historiquement développées pour accompagner les patients dans leur sevrage éthylique pouvant ne pas correspondre aux attentes spécifiques des patients ayant aussi un TALUC.

Ceci pose le problème de la prise en charge spécifique à leur proposer. En effet, le plus souvent une hospitalisation est indiquée devant la rapidité d'installation et la gravité des complications médico-sociales liée à la consommation excessive d'alcool, cette réalité ne permet pas toujours de disposer du temps nécessaire à élaborer le projet d'un sevrage conjoint alcool-cannabis. Les options thérapeutiques évaluées actuellement dans la prise en charge du sevrage cannabique n'ont pas encore donné lieu à une attitude consensuelle. La prise en charge repose sur les approches psychothérapeutiques, en particulier les entretiens motivationnels et les thérapies cognitivo-comportementale. Il n'existe pas actuellement, pour les sujets dépendants au cannabis, de traitements médicamenteux spécifiques au sevrage, ou de traitements de substitution. Les traitements de sevrage sont symptomatiques, notamment anxiolytiques et hypnotiques. Néanmoins, l'utilisation d'agonistes cannabinoïdes oraux non disponibles en France tels que le Dronabinol a été suggéré (129, 130). S'il n'agit pas sur le craving, le THC de synthèse ou Dronabinol (commercialisé sous le nom de Marinol®), réduit significativement les symptômes de sevrage au cannabis (131). Certains antidépresseurs comme la Fluoxétine, le Venlafaxine et la Buprionone ont été testés mais n'ont pas réussi à réduire significativement la consommation de cannabis (132). Cependant, les antidépresseurs ou les thymorégulateurs, peuvent fournir une aide utile pour accompagner un sevrage, en traitant les troubles de l'humeur associés à l'addiction.

Ainsi, par exemple, la Buspirone (133) est apte à traiter le craving au cannabis en diminuant les signes de manque (irritabilité, agressivité, troubles de l'humeur, douleurs musculaires). D'autres pistes suggérant la Gabapentine, le N-acétylcystéine, le lithium (136) et l'ocytocine montrent des résultats intéressants à approfondir (134). D'autres molécules ont, en revanche, montré leur relative inefficacité dans le traitement du sevrage au cannabis, par exemple la naltréxone (135), le Bupropion (Zyban®, un antidépresseur auparavant indiqué en France dans le sevrage tabagique) (136), l'Atomoxétine ou la Néfazadone (137). D'autres essais cliniques seront nécessaires pour confirmer l'efficacité clinique potentielle de ces médicaments.

### 3-Discussion autour de la CUDIT:

Le seuil recommandé de 8 pour le score de CUDIT ne semble pas tout à fait adapté à notre population d'alcoolodépendants puisque la sensibilité est à 80 % et la spécificité à 72 %. Si nous voulons écarter les individus n'ayant pas besoin d'intervention et ne repérer que les individus alcoolodépendants en situation de risque ou d'abus de cannabis, il est nécessaire de déterminer un seuil bénéficiant d'une plus forte spécificité. Cette option peut être intéressante si l'objectif est alors de réduire les coûts associés à la prévention et à la prise en charge. Ce test pourrait alors être utilisé en tant qu'examen de confirmation du diagnostic d'usage problématique de cannabis chez l'alcoolodépendant et permettre la décision d'un traitement médical, voire hospitalier, pour le sevrage cannabique. Si l'on souhaite augmenter la spécificité à 90 %, le seuil recommandé pour le score de CUDIT passe de 8 à 13-14 en d'autre terme 90 % des patients seront considérés comme n'ayant aucun trouble lié à l'usage de cannabis si le cut off de la CUDIT passe de 8 à 13-14. La sensibilité chute alors à 69 %.

Plusieurs limites de validation de ce score peuvent être soulignées. La première tient au fait que ces patients sont polyconsommateurs: il existe donc un risque que le score obtenu en réponse à ce questionnaire reflète le niveau de consommation de cannabis mais aussi d'alcool voire même d'autres substances. Pour un patient consommant de l'alcool et du cannabis simultanément, comment savoir s'il s'est fait mal ou a blessé quelqu'un à cause du cannabis ou de l'alcool ? (question 9)

Deuxièmement, les patients ont interprétés les questions différemment. Par exemple, à la question 9, ils entendaient plus le fait de blesser quelqu'un ou de faire mal par agressivité sans réellement saisir la possibilité qu'ils puissent involontairement blesser (par le biais d'un accident de la route par exemple).

Lors de l'interrogatoire nous avons aussi pu remarquer que le terme « défoncé » (question 2 et 3) était interprété différemment par les patients. Pour certains, il s'agissait d'avoir les yeux rouges et/ou d'être dans l'euphorie ; pour d'autres il s'agissait d'avoir l'impression d'être dans un rêve et/ou ralenti etc.

Enfin, le caractère illégal de la possession et/ou la consommation de cannabis a pu entraîner une distorsion au niveau des réponses (nombre plus élevé de cas non répertoriés) dont il faut tenir compte.

Au sujet de l'élaboration de ce questionnaire, l'étude d'Anaheim en 2008, a mesuré les corrélations entre les différents items et le score final en population générale. Ces corrélations items-total s'avèrent modérées et insuffisantes pour cette première version du CUDIT. Ainsi, les items du nombre d'heures habituellement passées en

état de «défoncé» (*usual hours being stoned*) et des blessures physiques consécutives à un usage de cannabis (*injuries*) se sont avérés trop peu pertinents pour être maintenus. Dans la version révisée du questionnaire proposée en 2010, 3 des 10 questions initiales ont été remplacées par 3 nouveaux items caractérisant mieux l'usage problématique: motivations d'usage (*motives for using cannabis*), capacité à sacrifier du temps de loisir (*missing out leisure time activities*), difficultés scolaires ou au travail (*difficulties at work/school*) (76). Deux études parviennent à des résultats convergents quant aux items les plus pertinents pour caractériser l'usage problématique de cannabis: la fréquence d'usage, les problèmes de mémoire et de concentration (76, 125). Il semble donc que ce questionnaire puisse encore être amélioré.

L'enjeu de la formation des professionnels de première ligne aux questions soulevées par l'usage de cannabis demeure crucial. Le médecin généraliste apparaît comme un interlocuteur naturel pour évoquer les problèmes liés à la consommation de drogues. Seuls 2 % des médecins généralistes utilisent des questionnaires d'aide au repérage des consommations problématiques de cannabis, alors que la plupart (59 %) voient au moins un usager de cannabis au cours d'une année de consultations (139). Le CUDIT est un test rapide (dix questions, temps d'administration ne dépassant pas dix minutes), ne nécessitant pas de formation spécifique, d'accès gratuit et sans copyright (instruments du domaine public pour lesquels il n'existe pas de frais d'utilisation) qui pourrait être un moyen de confirmer le diagnostic d'usage problématique de cannabis chez l'alcoolodépendant et permettre la décision d'un traitement médical pour le sevrage cannabique et/ou l'orientation vers un centre spécialisé.

## **CONCLUSION:**

Plusieurs études épidémiologiques de grande envergure ont démontré que les personnes alcoolo-dépendantes sont fréquemment consommatrices d'autres substances psycho-actives. La principale substance associée est le tabac, toutefois la consommation de cannabis est souvent retrouvée.

Du point de vue neurobiologique, les études suggèrent que les effets neuropsychiques de l'éthanol sont en partie médiés par le système endocannabinoïde dont la stimulation semble augmenter les comportements de prise d'alcool.

L'étude CANNALCOOL a pour objectif d'évaluer les patients alcoolo-dépendants ayant un trouble lié à l'usage de cannabis du point de vue socio-démographiques, alcoologiques et des co-addictions et d'estimer le retentissement de cette comorbidité sur le déroulement du sevrage éthylique hospitalier. D'autre part, elle souhaite mettre en évidence l'intérêt du questionnaire CUDIT pour le repérage des TALUC chez l'alcoolodépendant.

Notre étude met en évidence que les patients alcoolodépendants ayant un trouble lié à l'usage de cannabis sont plus jeunes, plus vulnérables et se trouvent dans une situation de plus grande précarité (faible niveau d'étude, solitude) et rapportent plus d'antécédents judiciaires.

Ces premiers résultats suggèrent que la prise en charge des patients alcoolo-dépendants ayant un trouble lié à l'usage de cannabis est plus difficile du fait des aspects sociaux, et de la moindre adhésion au projet thérapeutique. La consommation de cannabis pourrait être néfaste pour le maintien de l'abstinence alcoolique du fait des risques sociaux liés au cannabis (désinsertion sociale et scolaire, problèmes judiciaires), environnementaux (solitude et relation sociale faible, faible niveau d'études et inactivité) et au niveau du mode de consommation précoce débutant souvent à l'adolescence favorisant la dépendance.

L'objectif prioritaire fixé par les politiques de santé publique actuelles est d'améliorer le repérage systématique des consommations de substances psychoactives et l'emploi d'outils de techniques validées pour le repérage et la prise en charge des addictions. En tant qu'acteur principal du soin primaire, le médecin généraliste occupe en effet une place stratégique: son rôle est donc central dans le repérage des consommateurs à risque. Les médecins généralistes apparaissent peu enclins à aborder la question de la consommation de cannabis avec leurs patients. Seuls 8 % d'entre eux abordent systématiquement la question de l'usage de cannabis avec chaque patient. Un quart (26 %) n'abordent jamais cette question de leur propre chef ou, le cas échéant, à la demande du patient. Seuls 2 % des médecins généralistes utilisent des questionnaires d'aide au repérage des consommations problématiques de cannabis (139). Tout ceci met en évidence l'importance du diagnostic des polyconsommations chez le patients alcoolo-dépendant et notamment du cannabis. Notre étude a mis en évidence que le questionnaire CUDIT pourrait être un outil facilitant le diagnostic d'un trouble lié à l'usage de cannabis chez les alcoolodépendants si l'on détermine un score décisionnel à 13.

Peu de données sont encore disponibles sur l'association entre dépendance alcoolique et trouble actuel lié à l'usage de cannabis chez l'homme, notamment en ce qui concerne la prise en charge de tels patients. Il apparaît donc indispensable, pour optimiser la prise en charge de ces patients, d'évaluer différentes stratégies thérapeutiques et leurs modalités pratiques, par exemple en comparant les résultats de sevrages conjoints ou différés alcool-cannabis.

## BIBLIOGRAPHIE:

1. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Recherche thématique: Cannabis. 2012. [en ligne] [cité en aout 2013]. Disponible sur internet : <<http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/cannabis/conso.htm>>.
2. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Recherche thématique: Alcool. [en ligne] [cité en aout 2013]. Disponible sur: <<http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/alcool/consequ.htm>>.
3. EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction). Annual report 2011: the state of the drugs problem in Europe. Cannabis. novembre 2011. [en ligne] [cité en juillet 2014]. Disponible sur: <<http://www.emcdda.europa.eu/online/annual-report/2011/cannabis>>.
4. Lynskey MT, Fergusson DM, Horwood LJ. The origins of the correlations between tobacco, alcohol, and cannabis use during adolescence. *J Child Psychol Psychiatry*. oct 1998;39(7):995- 1005.
5. Ogborne AC, Smart RG, Adlaf EM. Self-reported medical use of marijuana: a survey of the general population. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 13 juin 2000; 162(12):1685- 1686.
6. Basavarajappa BS, Hungund BL. Neuromodulatory role of the endocannabinoid signaling system in alcoholism: an overview. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. mars 2002;66(2-3):287- 299.
7. EducAlcool. Soyez responsable. Fédération belges des vins et spiritueux. [en ligne] [cité en juillet 2014]. Disponible sur: <<http://www.educalcool.be>>.
8. Huas D, Rueff B. *Abord clinique des malades de l'alcool: en médecine générale*. Springer; 2006. 117 pages.
9. INSERM. Alcool et santé: bilan et perspectives. Dossier réalisé en collaboration avec le Pr Mickaël NAASSILA, Directeur de l'équipe Inserm ERI 24 Groupe de Recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances (GRAP) - Juin 2011. [internet] [cité janvier 2013]. Disponible sur: <<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alcool-et-sante-bilan-et-perspectives>>.
10. Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR. AHA Science Advisory. Wine and your heart: A science advisory for healthcare professionals from the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. *Stroke J Cereb Circ*. févr 2001; 32(2):591- 594.

11. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. nov 2001;38(5):1112-1117.
12. Association de prévention routière. Risques: Alcool au volant. [en ligne] [cité en février 2013]. Disponible sur: <<http://www.preventionroutiere.asso.fr/Nos-conseils/Toutes-les-fiches-conseils/Risques/Alcool-au-volant>>.
13. Toxquebec.com. Drogues: savoir plus, risquer moins. Alcool. [en ligne] [cité en février 2013]. Disponible sur: <[http://www.toxquebec.com/livre\\_drogues/fr/index\\_alcool.html](http://www.toxquebec.com/livre_drogues/fr/index_alcool.html)>.
14. Michel E, Jouglà E. *La mortalité liée à l'imprégnation éthylique chronique en France en 1998*. [en ligne]. [cité le 15 janvier 2013]. Disponible sur: <<http://www.drees.sante.gouv.fr/la-mortalite-lee-a-l-impregnation-ethylique-chronique-en-france-en-1998,4806.html>>.
15. BEH (Bulletin épidémiologique hebdomadaire). Numéro thématique- Alcool et santé en France, états des lieux. 12 septembre 2006/ n°34-35. [en ligne] [cité juillet 2014]. Disponible sur: <[http://www.invs.sante.fr/beh/2006/34\\_35/beh\\_34\\_35\\_2006.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2006/34_35/beh_34_35_2006.pdf)>.
16. Sfalcoologie (Société Française d'alcoologie). Alcoologie et Addictologie 2001; 23. Recommandations pour la pratique clinique. [internet] [cité mars 2013]. Disponible sur: <[http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/SFA\\_conduites-alcool.pdf](http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/SFA_conduites-alcool.pdf)>.
17. Prescrire "*Alcoolisation excessive: des interventions brèves peuvent réduire la consommation*", 1er juin 2005 [Internet]. [cité le 30 juin 2014]. Disponible sur: <<http://www.prescrire.org/fr/>>.
18. De l'alcoolisme au trouble lié à l'utilisation de l'alcool. *Cheminement du DSM et de la classification internationale des maladies*. Aubin H-J. [en ligne] [cité mai 2014]. Disponible sur: <<http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/SFA2013mars-Aubin.pdf>>.
19. Prescrire. *Le syndrome de sevrage alcoolique. Le prévoir, le prévenir, le repérer et le traiter*. [en ligne]. [cité le 30 juin 2014]. Disponible sur: <<http://www.prescrire.org/fr/>>.
20. INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Questionnaires et marqueurs biologiques d'alcoolisation. [en ligne] [cité le juillet 2014]. Disponible sur <<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/154/?sequence=20>>.
21. Fiellin DA, Reid MC, O'Connor PG. Outpatient management of patients with alcohol problems. *Ann Intern Med*. 21 nov 2000; 133(10):815- 827.

22. Ramirez D, Darné B, Lombrail P et al. *Prevalence of alcoholic diseases*. At a teaching hospital of the Paris suburbs. *Presse Médicale Paris*. Fr 1983. 20 oct 1990;19(34):1571- 1575.
23. Alcool et médecine générale. Recommandations cliniques pour le repérage précoce et les interventions brèves. [en ligne] [cité en juillet 2014]. Disponible sur:<<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1146.pdf>>.
24. Whitworth AB, Fischer F, Lesch OM, Nimmerrichter A, Oberbauer H, Platz T, et al. Comparison of Acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet*. 25 mai 1996; 347(9013):1438- 1442.
25. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 3 mai 2006;295 (17):2003- 2017.
26. Prescrire. Alcoolodépendance: après le sevrage. *Première partie: Arrêt prolongé de l'alcool*. [en ligne]. [cité 30 juin 2014]. Disponible sur: <<http://www.prescrire.org/Fr/F5FC0C36E84B329F8606969B9D8F700D/Download.aspx>>
27. Besson J, Aeby F, Kasas A et al. Combined efficacy of Acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res*. mai 1998;22(3):573- 579.
28. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). *Une recommandation temporaire d'utilisation(RTU) est accordée pour le Baclofène*. [en ligne] [cité en juillet 2014]. Disponible sur: <<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information>>.
29. Sciences et Avenir. *Nouvelle étude sur le Baclofène: « un taux de succès de 68 % »*. Propos recueillis par Anne Crignon pour le Nouvel Observateur. Mai 2012. Numéro 2481. [en ligne] [cité en juillet 2014]. Disponible sur: <<http://www.sciencesetavenir.fr/sante/20131115.OBS5694/nouvelle-etude-sur-le-baclofene-un-taux-de-succes-de-68.html>>.
30. Fiorentine R. After drug treatment: are 12-step programs effective in maintaining abstinence? *Am J Drug Alcohol Abuse*. févr 1999;25(1):93-116.
31. Ritsher JB, McKellar JD, Finney JW, Otilingam PG, Moos RH. Psychiatric comorbidity, continuing care and mutual help as predictors of five-year remission from substance use disorders. *J Stud Alcohol*. nov 2002;63(6):709- 715.
32. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. avr 2005;55(513):305- 312.

33. Miller WR, Wilbourne PL. Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addict Abingdon Engl. mars* 2002;97(3):265- 277.
34. Collins RL, Parks GA, Marlatt GA. Social determinants of alcohol consumption: the effects of social interaction and model status on the self-administration of alcohol. *J Consult Clin Psychol. avr* 1985;53(2):189-200.
35. Larimer ME, Crouce JM. Identification, prevention, and treatment revisited: individual-focused college drinking prevention strategies 1999-2006. *Addict Behav. nov* 2007;32(11):2439- 2468.
36. Bullock KD, Reed RJ, Grant I. Reduced mortality risk in alcoholics who achieve long-term abstinence. *JAMA J Am Med Assoc. 5 févr* 1992; 267(5):668- 672.
37. Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, Sullivan EV. Recovery of short-term memory and psychomotor speed but not postural stability with long-term sobriety in alcoholic women. *Neuropsychology. juill* 2004;18(3):589- 597.
38. Munro CA, Saxton J, Butters MA. The neuropsychological consequences of abstinence among older alcoholics: a cross-sectional study. *Alcohol Clin Exp Res. oct* 2000; 24(10):1510- 1516.
39. Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol. nov* 1998;51(11):903- 912.
40. Morgan MY, Landron F, Lehert P, New European Alcoholism Treatment Study Group. Improvement in quality of life after treatment for alcohol dependence with acamprosate and psychosocial support. *Alcohol Clin Exp Res. janv* 2004;28(1):64- 77.
41. DEBERLY M. *Alcoolodépendance : les Médicaments du Maintien de l'Abstinence*. Lulu.com; 2011. 213 pages.
42. Fabre A. *Haschisch, chanvre et cannabis*. L'Harmattan; 2011. 128 pages.
43. OFDT (Observatoire Français des drogues et des toxicomanies). Premier bilan des « consultations cannabis ». [en ligne] [cité février 2013]. Disponible sur: <<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxioma.pdf>>.
44. Benyamina A. *Addictions et comorbidités*. Dunod; 2014. 447 pages.
45. OFDT. Atlas régional des consommations de produits psychoactifs des jeunes français. Exploitation régionale de l'enquête ESCAPAD 2002/2003. François Beck Stéphane Legleye. [en ligne] [cité février 2013]. Disponible sur: <<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxbl6.pdf>>.

46. Beck F, Guilbert P, Gautier A. Baromètre santé 2005 : *Attitudes et comportements de santé en 2008* [en ligne] [cité février 2013]. 593 pages. Disponible sur: <<http://mediatheque.lecrips.net>>.
47. Costes JM. *Cannabis, données essentielles*. 2007. [en ligne] [cité janvier 2013]. Disponible sur: <<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/cdecomp.pdf>>.
48. Ridenour TA, Lanza ST, Donny EC. Different lengths of times for progressions in adolescent substance involvement. *Addict Behav.* juin 2006;31(6):962- 983.
49. Degenhardt L, Tennant C, Gilmour S et al. The temporal dynamics of relationships between cannabis, psychosis and depression among young adults with psychotic disorders: findings from a 10-month prospective study. *Psychol Med.* juill 2007;37(7):927- 934.
50. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet.* 28 juill 2007;370 (9584):319- 328.
51. Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C et al. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychol Med.* juin 2012;42(6):1321- 1328.
52. Laquielle X. *Les troubles psychiatriques et somatiques induits par le cannabis*. Hôpital Saint Anne. [en ligne] [cité juin 2014]. Disponible sur: <<http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/spipdgmt/pdf.>>
53. Convention OFDT. Groupe SAM. Septembre 2005. *Stupéfiants et accidents mortels de la circulation routière. Synthèse des principaux résultats*. [en ligne] [cité juillet 2014]. Disponible sur: <<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs.>>
54. Mura P, Chatelain C, Dumestre V et al. Use of drugs of abuse in less than 30-year-old drivers killed in a road crash in France: a spectacular increase for cannabis, cocaine and amphetamines. *Forensic Sci Int.* 13 juill 2006;160(2-3):168- 172.
55. INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Données de l'enquête ESPAD ( the European school Survey Project on Alcohol and other Drugs) 2003. [en ligne]. [cité janvier 2013]. Disponible sur: <<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream.>>
56. Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Arch Gen Psychiatry.* nov 1998;55(11): 967- 972.
57. Kendler KS, Prescott CA. Cannabis use, abuse, and dependence in a population-based sample of female twins. *Am J Psychiatry.* août 1998;155(8):1016- 1022.

58. Kendler KS, Karkowski LM, Neale MC, Prescott CA. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry*. mars 2000;57(3):261- 269.
59. Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*. 24 avr 1987;236(4800):410- 416.
60. McCord J. Identifying developmental paradigms leading to alcoholism. *J Stud Alcohol*. juill 1988;49(4):357- 362.
61. Oetting ER, Deffenbacher JL, Donnermeyer JF. Primary socialization theory. The role played by personal traits in the etiology of drug use and deviance. *Subst Use Misuse*. mai 1998;33(6):1337- 1366.
62. INSERM. *Facteurs de vulnérabilité à la consommation abusive de cannabis*. [en ligne] [cité avril 2013]. Disponible sur: <<http://www.ipubli.inserm.fr/>>
63. Kopstein AN, Crum RM, Celentano DD, Martin SS. Sensation seeking needs among 8th and 11th graders: characteristics associated with cigarette and marijuana use. *Drug Alcohol Depend*. 1 mai 2001;62(3):195- 203.
64. Crowley TJ, Macdonald MJ, Whitmore EA, Mikulich SK. Cannabis dependence, withdrawal, and reinforcing effects among adolescents with conduct symptoms and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend*. 1 mars 1998;50(1):27- 37.
65. Pedersen W, Mastekaasa A, Wichstrøm L. Conduct problems and early cannabis initiation: a longitudinal study of gender differences. *Addict Abingdon Engl*. mars 2001;96(3):415- 431.
66. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Show me the child at seven: the consequences of conduct problems in childhood for psychosocial functioning in adulthood. *J Child Psychol Psychiatry*. août 2005;46(8):837- 849.
67. Clark DB, Parker AM, Lynch KG. Psychopathology and substance-related problems during early adolescence: a survival analysis. *J Clin Child Psychol*. sept 1999;28(3):333- 341.
68. Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT). *Alcool, tabac, cannabis...Quelle prévention pour les jeunes en espace de loisirs?* [en ligne] [cité juillet 2013]. Disponible sur: <<http://www.jeunes.gouv.fr/IMG/pdf>>.
69. Lundqvist T. Chronic cannabis use and the sense of coherence. *Life Sci*. 1995;56(23-24):2145- 2150.
70. Thomas H. Psychiatric symptoms in cannabis users. *Psychiatry J Ment Sci*. août 1993;163: 141- 149.

71. Tennant FS, Groesbeck CJ. Psychiatric effects of hashish. *Arch Gen Psychiatry*. juill 1972;27(1):133- 136.
72. Association AP. DSM-V. American Psychiatric Association; 2013. 969 pages.
73. Annaheim B, Rehm J, Gmel G. How to screen for problematic cannabis use in population surveys: an evaluation of the Cannabis Use Disorders Identification Test (CUDIT) in a Swiss sample of adolescents and young adults. *Eur Addict Res*. 2008;14(4):190- 197.
74. Guillem E, Notides C, Vorspan F, Debray M, Nieto I, Leroux M, et al. Cannabis expectancies in substance misusers: French validation of the Marijuana Effect Expectancy Questionnaire. *Am J Addict Am Acad Psychiatr Alcohol Addict*. déc 2011;20(6):543- 554.
75. Adamson SJ, Sellman JD. A prototype screening instrument for cannabis use disorder: the Cannabis Use Disorders Identification Test (CUDIT) in an alcohol-dependent clinical sample. *Drug Alcohol Rev*. sept 2003;22(3):309-315.
76. Annaheim B, Scotto TJ, Gmel G. Revising the Cannabis Use Disorders Identification Test (CUDIT) by means of Item Response Theory. *Int J Methods Psychiatr Res*. sept 2010;19(3):142-155.
77. Adamson SJ, Kay-Lambkin FJ, Baker et al. An improved brief measure of cannabis misuse: the Cannabis Use Disorders Identification Test-Revised (CUDIT-R). *Drug Alcohol Depend*. 1 juill 2010;110(1-2):137-143.
78. Budney AJ, Novy PL, Hughes JR. Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. *Addict Abingdon Engl*. sept 1999;94(9):1311-1322.
79. Hasin DS, Keyes KM, Alderson D et al. Cannabis withdrawal in the United States: results from NESARC. *J Clin Psychiatry*. sept 2008;69(9):1354-1363.
80. Benyamina A, Lecacheux M, Blecha L, Reynaud M, Lukasiewicz M. Pharmacotherapy and psychotherapy in cannabis withdrawal and dependence. *Expert Rev Neurother*. mars 2008;8(3):479-491.
81. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science*. 14 mars 1997;275(5306):1593-1599.
82. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*. déc 1993;18(3):247-291.
83. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. juill 1988;85(14):5274-5278.

84. Darracq L, Blanc G, Glowinski J, Tassin JP. Importance of the noradrenaline-dopamine coupling in the locomotor activating effects of D-amphetamine. *Neurosci*. 1 avr 1998;18(7):2729-2739.
85. Salomon L, Lanteri C, Glowinski J, Tassin J-P. Behavioral sensitization to amphetamine results from an uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 9 mai 2006;103(19):7476-7481.
86. Drouin C, Darracq L, Trovero F, Blanc G, Glowinski J, Cotecchia S, et al. Alpha1b-adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1 avr 2002;22(7):2873-2884.
87. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Chapitre 15- Métabolisme de l'alcool.[en ligne] [cité janvier 2014]. Disponible sur: <<http://www.chups.jussieu.fr>>
88. Dodd PR, Beckmann AM, Davidson MS et al. Glutamate-mediated transmission, alcohol, and alcoholism. *Neurochem Int*. déc 2000;37(5-6):509-533.
89. Taber KH, Hurley RA, Abi-Dargham A, Porjesz B. Cortical inhibition in alcohol dependence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(2):173-176.
90. Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature*. 7 nov 1996;384(6604):83-87.
91. Wenger T, Moldrich G, Furst S. Neuromorphological background of cannabis addiction. *Brain Res Bull*. 15 juill 2003;61(2):125-128.
92. Maldonado R, Rodríguez de Fonseca F. Cannabinoid addiction: behavioral models and neural correlates. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1 mai 2002;22(9):3326-3331.
93. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 18 déc 1992;258(5090):1946-1949.
94. Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, Preston KL, Nelson RA, Moolchan ET, et al. Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Arch Gen Psychiatry*. avr 2001;58(4):322-328.
95. Johnson MK, Smith RP, Morrison D, Laszlo G, White RJ. Large lung bullae in marijuana smokers. *Thorax*. avr 2000;55(4):340-342.
96. Huestis MA, Cone EJ. Urinary excretion half-life of 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol in humans. *Ther Drug Monit*. oct 1998;20(5):570-576.

97. Matthias P, Tashkin DP, Marques-Magallanes JA, Wilkins JN, Simmons MS. Effects of varying marijuana potency on deposition of tar and delta9-THC in the lung during smoking. *Pharmacol Biochem Behav.* déc 1997;58(4):1145-1150.
98. Gallate JE, Saharov T, Mallet PE, McGregor IS. Increased motivation for beer in rats following administration of a cannabinoid CB1 receptor agonist. *Eur J Pharmacol.* 16 avr 1999;370(3):233-240.
99. González S, Cascio MG, Fernández-Ruiz J et al. Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chronically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Brain Res.* 1 nov 2002;954(1):73-81.
100. Colombo G, Serra S, Brunetti G et al. Stimulation of voluntary ethanol intake by cannabinoid receptor agonists in ethanol-preferring rats. *Psychopharmacology (Berl).* janv 2002;159(2):181-187.
101. Wang H, Matsumoto H, Guo Y et al. Differential G protein-coupled cannabinoid receptor signaling by anandamide directs blastocyst activation for implantation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 9 déc 2003;100(25):14914-14919.
102. Shire D, Calandra B, Bouaboula M et al. Cannabinoid receptor interactions with the antagonists SR 141716A and SR 144528. *Life Sci.* 1999;65(6-7):627-635.
103. Lallemand F, de Witte P. Ethanol induces higher BEC in CB1 cannabinoid receptor knockout mice while decreasing ethanol preference. *Alcohol Oxf.* févr 2005;40(1):54-62.
104. Hungund BL, Basavarajappa BS. Are anandamide and cannabinoid receptors involved in ethanol tolerance? A review of the evidence. *Alcohol Oxf.* avr 2000;35(2):126-133.
105. Basavarajappa BS, Hungund BL. Role of the endocannabinoid system in the development of tolerance to alcohol. *Alcohol Oxf.* févr 2005;40(1):15-24.
106. Arnone M, Maruani J, Chaperon F et al. Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology (Berl).* juill 1997;132(1):104-106.
107. Cippitelli A, Bilbao A, Hansson AC et al. Cannabinoid CB1 receptor antagonism reduces conditioned reinstatement of ethanol-seeking behavior in rats. *Eur J Neurosci.* avr 2005;21(8):2243-2251.
108. Hungund BL, Szakall I, Adam A et al. Cannabinoid CB1 receptor knockout mice exhibit markedly reduced voluntary alcohol consumption and lack alcohol-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *J Neurochem.* févr 2003;84(4):698-704.

109. Campbell AD, McBride WJ. Serotonin-3 receptor and ethanol-stimulated dopamine release in the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav.* août 1995;51(4):835-842.
110. Hansson AC, Bermúdez-Silva FJ, Malinen H et al. Genetic impairment of frontocortical endocannabinoid degradation and high alcohol preference. *Neuropsychopharmacol.* janv 2007;32(1):117-126.
111. Basavarajappa BS. The endocannabinoid signaling system: a potential target for next-generation therapeutics for alcoholism. *Mini Rev Med Chem.* août 2007;7(8):769-779.
112. Sipe JC, Chiang K, Gerber AL et al. A missense mutation in human fatty acid amide hydrolase associated with problem drug use. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 juin 2002;99(12):8394-8399.
113. Kelaï S, Hanoun N, Aufrère G et al. Cannabinoid-serotonin interactions in alcohol-preferring vs. alcohol-avoiding mice. *J Neurochem.* oct 2006;99(1):308-320.
114. Cossu G, Ledent C, Fattore L et al. Cannabinoid CB1 receptor knockout mice fail to self-administer morphine but not other drugs of abuse. *Behav Brain Res.* 8 janv 2001;118(1):61-65.
115. Mas-Nieto M, Pommier B et al. Reduction of opioid dependence by the CB(1) antagonist SR141716A in mice: evaluation of the interest in pharmacotherapy of opioid addiction. *Pharmacol.* avr 2001;132(8):1809-1816.
116. Fattore L, Deiana S, Spano SM et al. Endocannabinoid system and opioid addiction: behavioural aspects. *Pharmacol Biochem Behav.* juin 2005;81(2):343-359.
117. Manzanares J, Ortiz S, Oliva JM et al. Interactions between cannabinoid and opioid receptor systems in the mediation of ethanol effects. *Alcohol Oxf.* févr 2005;40(1):25-34.
118. Haute Autorité de Santé. *Audition publique. Abus, dépendances et polyconsommations: stratégies de soins.* Février 2007. [en ligne] [cité juillet 2014]. Disponible sur: <<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs> >
119. Adlaf EM, Paglia A, Ivis FJ et al. Nonmedical drug use among adolescent students: highlights from the 1999 Ontario Student Drug Use Survey. *J Assoc Medicale Can.* 13 juin 2000;162(12):1677-1680.
120. Lejoyeux M. *Addictologie. Elsevier Health Sciences; 2013. 405 pages.*
121. Regier DA, Farmer ME, Rae DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area Study. *J Am Med Assoc.* 21 nov 1990;264(19):2511-2518.

122. Compton WM, Grant BF, Colliver JD et al. Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002. *J Am Med Assoc.* mai 2004;291(17):2114-2121.
123. Kandel DB, Huang FY, Davies M. Comorbidity between patterns of substance use dependence and psychiatric syndromes. *Drug Alcohol Depend.* 1 oct 2001;64(2):233-241.
124. INSEE. *Répartitions de la population selon la situation sur le marché du travail en 2012.* [en ligne] [cité juillet 2014]. Disponible sur: <<http://www.insee.fr/>>.
125. INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques). *Fiches thématiques. Population.* [en ligne] [cité juillet 2014]. Disponible sur: <<http://www.insee.fr/>>
126. True WR, Heath AC, Scherrer JF et al. Interrelationship of genetic and environmental influences on conduct disorder and alcohol and marijuana dependence symptoms. *Am J Med Genet.* 20 août 1999;88(4):391-397.
127. 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.* 15 mai 2004;363(9421):1579-1588.
128. Reynaud M. *Traité d'addictologie. Médecine Sciences Flammarion.* 2006. 800 pages.
129. Vandrey R, Haney M. Pharmacotherapy for cannabis dependence: how close are we? *CNS Drugs.* 2009;23(7):543-553.
130. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ et al. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 1 juill 2011;116(1-3):142-150.
131. Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR et al. Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. *Drug Alcohol Depend.* 5 janv 2007;86(1):22-29.
132. Balter RE, Cooper ZD, Haney M. Novel Pharmacologic Approaches to Treating Cannabis Use Disorder. *Curr Addict Rep.* 1 juin 2014;1(2):137-143.
133. McRae AL, Brady KT, Carter RE. Buspirone for treatment of marijuana dependence: a pilot study. *Am J Addict Am Acad Psychiatr Alcohol Addict.* oct 2006;15(5):404.
134. Weinstein AM, Gorelick DA. Pharmacological treatment of cannabis dependence. *Curr Pharm Des.* 2011;17(14):1351-1358.
135. Elkashef A, Vocci F, Huestis M et al. Marijuana neurobiology and treatment. *Subst Abuse Off Publ Assoc Med Educ Res.* 2008;29(3):17-29.

136. Haney M, Ward AS, Comer SD et al. Bupropion SR worsens mood during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. mai 2001;155(2):171-179.
137. Winstock AR, Lea T, Copeland J. Lithium carbonate in the management of cannabis withdrawal in humans: an open-label study. *Psychopharmacol Oxf Engl*. janv 2009;23(1):84-93.
138. Karila L, Legleye S, Beck et al. Validation of a questionnaire to screen for harmful use of alcohol and cannabis in the general population. *Presse Médicale Paris Fr*. 1983. avr 2007;36(4 Pt 1):582-590.
139. Beck F, Guignard R, Obradovic I et al. Increasing trends in screening for addictive behaviors among general practitioners in France. *Rev d'épidémiologie Santé Publique*. oct 2011;59(5):285-294.

## ANNEXES:

### Annexe 1: L'AUDIT

Figure N°A3 Le Test Audit ( <i>Alcohol Use Disorders Identification Test</i> ) : autoquestionnaire	
1. À quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?	6. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence, après une période de forte consommation, avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?
(0) Jamais (1) 1 fois par mois ou moins (2) 2 à 4 fois par mois (3) 2 à 3 fois par semaine (4) Au moins 4 fois par semaine <input style="float: right;" type="text"/>	(0) Jamais (1) Moins d'une fois par mois (2) Une fois par mois (3) Une fois par semaine (4) Tous les jours ou presque <input style="float: right;" type="text"/>
2. Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?	7. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou de regret après avoir bu ?
(0) 1 ou 2 (1) 3 ou 4 (2) 5 ou 6 (3) 7 à 9 (4) 10 ou plus <input style="float: right;" type="text"/>	(0) Jamais (1) Moins d'une fois par mois (2) Une fois par mois (3) Une fois par semaine (4) Tous les jours ou presque <input style="float: right;" type="text"/>
3. Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standard ou plus ?	8. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence avez-vous été incapable de vous souvenir de ce qui s'était passé la nuit précédente parce que vous aviez bu ?
(0) Jamais (1) Moins d'une fois par mois (2) Une fois par mois (3) Une fois par semaine (4) Tous les jours ou presque <input style="float: right;" type="text"/>	(0) Jamais (1) Moins d'une fois par mois (2) Une fois par mois (3) Une fois par semaine (4) Tous les jours ou presque <input style="float: right;" type="text"/>
4. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	9. Vous êtes-vous blessé ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?
(0) Jamais (1) Moins d'une fois par mois (2) Une fois par mois (3) Une fois par semaine (4) Tous les jours ou presque <input style="float: right;" type="text"/>	(0) Non (2) Oui mais pas au cours de l'année écoulée (4) Oui, au cours de l'année <input style="float: right;" type="text"/>
5. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence le fait d'avoir bu de l'alcool vous a-t-il empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	10. Est-ce qu'un ami ou un médecin ou un autre professionnel de santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?
(0) Jamais (1) Moins d'une fois par mois (2) Une fois par mois (3) Une fois par semaine (4) Tous les jours ou presque <input style="float: right;" type="text"/>	(0) Non (2) Oui mais pas au cours de l'année écoulée (4) Oui, au cours de l'année <input style="float: right;" type="text"/>
Notez le total des items ici <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	

**Interprétation :** L'AUDIT est interprété en fonction de la somme des points des 10 questions.

Chaque réponse est cotée de 0 à 4.

Score > ou = 5 : consommation à risque

Score > ou = 8 : usage nocif (7 chez la femme)

Score > ou = 12 : alcoolodépendance probable (11 chez la femme)

## **Annexe 2: Le DETA**

Questionnaire DETA:

1. Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de boissons alcoolisées ?
2. Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?
3. Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?
4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?

### **Annexe 3: Le Short MAST**

1. Pensez vous que vous consommez de l'alcool en quantité plus que la normale ?

Oui=2 Non=0

2. Vos proches vous ont-ils déjà fait des reproches au sujet de votre consommation d'alcool ?

Oui=1 Non=0

3. Vous êtes vous déjà senti coupable au sujet de votre consommation d'alcool ?

Oui=1 Non=0

4. Est ce que vos amis et vos proches parents pensent que vous êtes un buveur normal ?

Oui=0 Non=2

5. Arrivez-vous toujours à stopper votre consommation d'alcool quand vous le voulez ?

Oui=0 Non=2

6. Avez-vous assisté à une réunion d'anciens buveurs (Alcooliques Anonymes) pour un problème d'alcool ?

Oui=5 Non=0

7. Est ce que l'alcool à déjà créé des problèmes entre vous et votre conjoint(e) ?

Oui=2 Non=0

8. Avez-vous déjà eu des problèmes professionnels à cause de votre consommation d'alcool ?

Oui=2 Non=0

9. Avez-vous déjà négligé vos obligations, votre famille ou votre travail pendant deux jours de suite ou plus en raison de votre consommation d'alcool ?

Oui=2 Non=0

10. Avez-vous demandé de l'aide ou des conseils à autrui au sujet de votre consommation ?

Oui=5 Non=0

11. Avez-vous déjà été hospitalisé en raison de votre consommation d'alcool ?

Oui=5 Non=0

12. Avez-vous déjà été arrêté, ne serait ce que quelques heures en raison d'un état d'ivresse ?

Oui=2 Non=0

13. Avez-vous déjà été inculpé d'ivresse au volant ?

Oui=2 Non=0

Un total égal ou supérieur à 3 suggère fortement une alcoolodépendance

## **Annexe 4: Le questionnaire CIDI (Composite International Diagnostic Interview)**

<b>Tableau N°9.1 Questionnaire CIDI (<i>Composite International Diagnostic Interview</i>) pour mesurer la dépendance à l'alcool.</b>
<p><b>1 Au cours des douze derniers mois, vous est-il déjà arrivé d'avoir été gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école ou à la maison, parce que vous aviez bu ou que vous aviez la gueule de bois ?</b></p> <p>1 Oui 2 Non</p> <p>1.1 Si oui, combien de fois dans l'année ?</p> <p>1 1 à 2 fois 2 3 à 5 fois 3 6 à 10 fois 4 11 à 20 fois 5 Plus de 20 fois</p>
<p><b>2 Au cours des douze derniers mois, avez-vous souvent été sous l'influence de l'alcool dans des situations où vous auriez pu vous blesser, par exemple lorsque vous étiez au volant d'une voiture, que vous conduisiez un bateau, lorsque vous utilisiez des couteaux, des armes, une machine, etc. ?</b></p> <p>1 Oui 2 Non</p>
<p><b>3 Avez-vous déjà eu des problèmes psychiques ou psychologiques à cause de l'alcool, tels que ne plus vous intéresser à vos activités habituelles, vous sentir déprimé(e), avoir des soupçons envers les autres ou vous méfier d'eux, avoir des pensées étranges ?</b></p> <p>1 Oui 2 Non</p>
<p><b>4 Au cours des douze derniers mois, avez-vous déjà eu une envie ou un besoin d'alcool si fort que vous étiez incapable d'y résister ?</b></p> <p>1 Oui 2 Non</p>
<p><b>5 Au cours des douze derniers mois, avez-vous déjà eu une période d'un mois ou plus durant laquelle vous avez passé beaucoup de temps à boire ou à vous remettre des effets de l'alcool ?</b></p> <p>1 Oui 2 Non</p>
<p><b>6 Au cours des douze derniers mois, avez-vous souvent bu plus que vous n'en aviez l'intention ou avez-vous souvent continué à boire beaucoup plus longtemps que vous n'en aviez l'intention ?</b></p> <p>1 Oui 2 Non</p> <p>6.1 Si oui, combien de fois dans l'année ?</p> <p>1 1 à 2 fois 2 3 à 5 fois 3 6 à 10 fois 4 11 à 20 fois 5 Plus de 20 fois</p>
<p><b>7 Au cours des douze derniers mois, avez-vous déjà constaté que vous deviez boire beaucoup plus que d'habitude pour obtenir le même effet ?</b></p> <p>1 Oui 2 Non</p>

## Annexe 5: Le Questionnaire CAST

### **Au cours des 12 derniers mois :**

	<b>non</b>	<b>oui</b>
Avez-vous déjà fumé du cannabis <b>avant midi</b> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà fumé du cannabis <b>lorsque vous étiez seul(e)</b> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu des <b>problèmes de mémoire</b> quand vous fumiez du cannabis ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Des amis ou des membres de votre famille</b> vous ont-ils déjà dit que vous devriez <b>réduire</b> votre consommation de cannabis ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà essayé de réduire ou arrêter votre consommation de cannabis <b>sans y arriver</b> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu des <b>problèmes à cause de votre consommation de cannabis</b> (dispute, incidents, mauvais résultats à l'école....) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Annexe 6: Questionnaire CUDIT

Avez-vous consommé du cannabis pendant les 6 derniers mois ? Oui  Non

Si OUI, veuillez répondre aux questions suivantes concernant votre consommation de cannabis pendant les 6 derniers mois.

Merci de cocher la case qui décrit le mieux votre consommation de cannabis pendant les 6 derniers mois.

1. À quelle fréquence consommez-vous du cannabis ?	<input type="checkbox"/> Jamais 0	<input type="checkbox"/> 1 fois par mois ou moins 1	<input type="checkbox"/> 2-4 fois par mois 2	<input type="checkbox"/> 2-3 fois par semaine 3	<input type="checkbox"/> 4 fois ou plus par semaine 4
2. Les jours où vous avez consommé du cannabis, vous étiez « défoncé(e) » pendant combien d'heures pour une journée type ?	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 0	<input type="checkbox"/> 3 ou 4 1	<input type="checkbox"/> 5 ou 6 2	<input type="checkbox"/> 7 à 9 3	<input type="checkbox"/> 10 ou plus 4
3. Combien de fois avez-vous été « défoncé(e) » sous cannabis pendant 6 heures ou plus ?	<input type="checkbox"/> Jamais 0	<input type="checkbox"/> Moins d'une fois par mois 1	<input type="checkbox"/> Une fois par mois 2	<input type="checkbox"/> Une fois par semaine 3	<input type="checkbox"/> Tous les jours ou presque 4
4. Combien de fois pendant les 6 derniers mois vous est-il arrivé de ne plus pouvoir vous arrêter de consommer du cannabis une fois que vous aviez commencé ?	<input type="checkbox"/> Jamais 0	<input type="checkbox"/> Moins d'une fois par mois 1	<input type="checkbox"/> Une fois par mois 2	<input type="checkbox"/> Une fois par semaine 3	<input type="checkbox"/> Tous les jours ou presque 4
5. Combien de fois pendant les 6 derniers mois n'avez-vous pas fait ce que l'on attendait de vous parce que vous aviez consommé du cannabis ?	<input type="checkbox"/> Jamais 0	<input type="checkbox"/> Moins d'une fois par mois 1	<input type="checkbox"/> Une fois par mois 2	<input type="checkbox"/> Une fois par semaine 3	<input type="checkbox"/> Tous les jours ou presque 4
6. Combien de fois pendant les 6 derniers mois avez-vous éprouvé le besoin de consommer du cannabis le matin, afin de pouvoir vous « mettre en route » après un usage important de cannabis la veille ?	<input type="checkbox"/> Jamais 0	<input type="checkbox"/> Moins d'une fois par mois 1	<input type="checkbox"/> Une fois par mois 2	<input type="checkbox"/> Une fois par semaine 3	<input type="checkbox"/> Tous les jours ou presque 4
7. Combien de fois pendant les 6 derniers mois vous êtes-vous senti(e) coupable ou avez-vous eu des regrets après avoir consommé du cannabis ?	<input type="checkbox"/> Jamais 0	<input type="checkbox"/> Moins d'une fois par mois 1	<input type="checkbox"/> Une fois par mois 2	<input type="checkbox"/> Une fois par semaine 3	<input type="checkbox"/> Tous les jours ou presque 4
8. Combien de fois pendant les 6 derniers mois avez-vous eu des troubles de la mémoire ou avez-vous eu du mal à vous concentrer après avoir consommé du cannabis ?	<input type="checkbox"/> Jamais 0	<input type="checkbox"/> Moins d'une fois par mois 1	<input type="checkbox"/> Une fois par mois 2	<input type="checkbox"/> Une fois par semaine 3	<input type="checkbox"/> Tous les jours ou presque 4
9. Vous êtes-vous fait mal ou avez-vous blessé physiquement quelqu'un parce que vous aviez consommé du cannabis dans les 6 derniers mois ?	Non <input type="checkbox"/>		Oui <input type="checkbox"/>		
	0		4		
10. Une personne telle qu'un parent, un(e) ami(e), un médecin ou un professionnel de la santé s'est-elle inquiétée de votre usage de cannabis ou vous a-t-elle conseillé de diminuer votre consommation de cannabis ?	Non <input type="checkbox"/>		Oui <input type="checkbox"/>		
	0		4		

## **TITLE:**

Assessment to the use of cannabis among 150 alcohol-dependant patients hospitalized for withdrawal.

## **SUMMARY:**

The support of polyaddictions is a major public health issue, both because of the number of people they impact and because of the social and health problems they cause. Several large scale epidemiological studies have shown that alcohol-dependent people frequently consume other psychoactive substances.

The CANNALCOOL study, conducted among 150 alcohol-dependent patients who were hospitalized for ethyl withdrawal, assesses the prevalence of current disorder from cannabis usage, determines the existence of socio-demographic and addictive characteristics for these patients and analyses the progress of their ethil withdrawal.

It also attempts to assess the CUDIT questionnaire as a simple and quick screening tool for disorder linked to cannabis usage by alcohol-dependent patients.

The first results assess at 26 % the prevalence of TALUC within alcohol-dependents. This population is younger, in a situation of greater vulnerability and presents more criminal records.

Moreover, these patients seem to adhere more difficultly to care projects they are being offered, but our results do not appear to be significant. Our study shows that the CUDIT could be a simple and quick mean to implement in a limited consultation time, requiring only a minimal level of training to identify a TALUC within an alcohol-dependent, taking a 13-14 cut-off score to obtain a specificity at about 90 %.

It seems necessary to offer these patients therapeutic strategies that are tailored in order to optimize their chances of withdrawal success and in maintaining their alcohol free state.

## **TITRE :**

Evaluation et stratégies de repérage des troubles liés à l'usage de cannabis chez les patients alcoolo-dépendants.

## **RESUME:**

La prise en charge des polyaddictions représente un problème de santé publique majeur tant par le nombre de personnes qu'elles touchent que par rapport aux problèmes sociaux et sanitaires qu'elles entraînent. Plusieurs études épidémiologiques de grande envergure ont démontré que les personnes alcoolo-dépendantes sont fréquemment consommatrices d'autres substances psychoactives.

L'étude CANNALCOOL, menée chez 150 patients alcoolo-dépendants hospitalisés pour un sevrage éthylique évalue la prévalence du trouble actuel lié à l'usage de cannabis, détermine l'existence de spécificités socio-démographiques, addictologiques pour ces patients et analyse le déroulement de leur sevrage éthylique. Elle tente aussi d'évaluer le questionnaire CUDIT comme un outil simple et rapide de dépistage du trouble lié à l'usage de cannabis chez les patients alcoolo-dépendants.

Les premiers résultats évaluent à 26 % la prévalence des TALUC chez les alcoolo-dépendants. Cette population est plus jeune, dans une situation de plus grande précarité et présentent plus d'antécédents judiciaires. Par ailleurs, ces patients semblent adhérer plus difficilement au projet de soins qui leur est proposé mais nos résultats n'apparaissent pas significatifs. Notre étude a montré que le CUDIT pourrait être un moyen simple et rapide de repérer un TALUC chez un alcoolo-dépendant en prenant comme cut off un score à 13-14 pour obtenir une spécificité d'environ 90 %. Il apparaît nécessaire de proposer à ces patients des stratégies thérapeutiques adaptées afin d'optimiser les chances de réussite du sevrage et du maintien de l'abstinence en alcool.

## **MOTS-CLES:**

Alcoolo-dépendance - cannabis- CUDIT - substances psychoactives - médecine Générale.