

Université de Montréal

**Étude de la relation entre la consommation de cannabis et la violence chez  
les individus atteints de troubles mentaux graves**

Par  
Mélissa Beaudoin

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de  
*Maître ès sciences*  
en Sciences Biomédicales, option Sciences Psychiatriques

28 Octobre 2019

© Mélissa Beaudoin, 2019

Université de Montréal  
Faculté de médecine

---

*Ce mémoire intitulé*

**Étude de la relation entre la consommation de cannabis et la violence chez les individus  
atteints de troubles mentaux graves**

*Présenté par*

Mélissa Beaudoin

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Frédéric Aardema**

Président rapporteur

**Alexandre Dumais**

Directeur de recherche

**Stéphane Potvin**

Codirecteur de recherche

**Nathalie Fontaine**

Membre du jury

## Résumé

La violence est responsable de 2,5 % des décès à travers le monde, en plus d'avoir un impact important sur la santé physique et mentale des victimes. Par conséquent, il s'agit d'un problème de santé publique prioritaire. Des études récentes réalisées auprès d'individus atteints de troubles mentaux graves (TMG) ont démontré qu'il existe une association entre l'usage du cannabis et les comportements violents. Considérant que ces individus sont plus à risque de consommer des drogues et de commettre des crimes que la population générale, cette découverte est particulièrement importante dans le contexte actuel de la légalisation. L'objectif de mon projet de recherche était donc de valider et de préciser la relation entre le cannabis et la violence chez les individus TMG. Pour se faire, trois études ont été réalisées. La première visait à faire état de la littérature au moyen d'une méta-analyse. En regroupant les études ayant calculé une telle association chez les TMG, nous avons mis en lumière l'existence d'une association modérée entre l'usage du cannabis et la violence. Pour ce qui est de la deuxième étude, nous avons identifié les principaux facteurs de risque dynamiques et statiques de la violence et de la criminalité chez les TMG ; dans les deux cas, l'usage du cannabis était un facteur d'une importance majeure. La dernière étude a permis de confirmer la relation unidirectionnelle entre l'usage persistant du cannabis et la violence dans une population atteinte de schizophrénie. Finalement, ces résultats seront particulièrement importants afin de formuler des recommandations cliniques pertinentes. De futures études devront toutefois être réalisées afin d'élucider les mécanismes sous-jacents de cette association.

**Mots clés :** Violence ; Cannabis ; Criminalité ; Troubles mentaux graves ; Schizophrénie ; Troubles liés à l'usage de substances ; Facteurs de risque ; Méta-analyse ; Profilage longitudinal, Modèles cross-lag.

## **Abstract**

Worldwide, violence is responsible for 2.5% of deaths, besides having an important impact on victims' physical and mental health. Therefore, it is a priority public health problem. Recent studies of individuals with severe mental illnesses (SMI) have shown that an association exists between cannabis use and violent behaviours. Considering that these individuals are at higher risk of drug consumption and crime than the general population, this discovery is particularly important in the current context of the legalization. My research project therefore aimed to validate and to specify the relationship between cannabis use and violence in SMI individuals. To do so, three studies were conducted. The first one was to report current literature through a meta-analysis. By grouping the studies that calculated such an association among SMI, a moderate association was found between cannabis use and violence. As for the second study, we identified the main dynamic and static risk factors for violence and criminality in SMI; in both cases, cannabis use was one of these factors. The last study confirmed the unidirectional relationship between persistent cannabis use and violence in a population with schizophrenia. Finally, these results will be particularly important in order to formulate relevant clinical recommendations. However, future studies will need to be conducted to elucidate the underlying mechanisms of this association.

**Keywords:** Violence; Cannabis; Criminality, Severe mental illnesses; Schizophrenia; Substance use disorders; Risk Factors; Meta-analysis; Longitudinal profiling; Cross-lag models

# Table des matières

Résumé.....	ii
Abstract.....	iii
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures .....	xi
Liste des sigles et des abréviations .....	xiii
Dédicace.....	xv
Remerciements.....	xvi
Avant-propos.....	xviii
Chapitre 1. Introduction .....	1
1.1. Mise au point.....	1
1.2. Problématique : la violence .....	1
1.2.1. Ampleur et conséquences .....	1
1.2.2. Définition de la violence.....	3
1.2.3. Prévention et évaluation des risques.....	5
1.2.4. Relation avec la criminalité .....	6
1.3. Violence et troubles mentaux.....	7
1.3.1. Relation avec les troubles mentaux graves.....	8
1.3.2. Relation avec la toxicomanie.....	17
1.3.3. Le cas du cannabis.....	22
1.4. La consommation de cannabis chez les individus atteints de troubles mentaux graves	29
1.4.1. Effets du cannabis sur les symptômes psychiatriques et le cours de la maladie .....	29
1.4.2. Effets du cannabis sur les comportements violents et la criminalité.....	31
1.5. Objectifs et hypothèses.....	33
1.5.1. Objectif de l'article #1 [152] .....	33

1.5.2. Objectif de l'article #2 [153] .....	33
1.5.3. Objectif de l'article #3 (soumis, en révision) .....	34
Chapitre 2. Article #1: « Cannabis use and violence in patients with severe mental illnesses: A meta-analytical investigation » .....	35
2.1. Abstract .....	35
2.2. Keywords .....	35
2.3. Introduction .....	36
2.4. Methods .....	37
2.4.1. Selection procedures.....	37
2.4.2. Statistical analysis.....	38
2.5. Results .....	41
2.5.1. Description of studies .....	41
2.5.2. Heterogeneity and publication bias .....	46
2.5.3. Cannabis-violence relationship.....	46
2.6. Discussion .....	48
2.7. Acknowledgments.....	50
2.8. Declaration of interest .....	50
2.9. References .....	50
Chapitre 3. Article #2: « Trajectories of dynamic risk factors as predictors of violence and criminality in patients discharged from mental health services: A longitudinal study using growth mixture modeling ».....	54
3.1. Abstract .....	54
3.2. Keywords .....	55
3.3. Introduction .....	55
3.4. Methods.....	57

3.4.1. Study Design.....	57
3.4.2. Assessments.....	58
3.4.3. Statistical Analysis .....	61
3.5. Results .....	63
3.5.1. Sample Characteristics .....	63
3.5.2. Growth Mixture Models .....	64
3.5.3. Determining Variables Associated to Membership in High-Violence or High-Criminality Clusters.....	68
3.5.4. Binary Logistical Regression Models and Receiver Operator Characteristic Curves .....	71
3.6. Discussion .....	72
3.6.1. Predicting Violence .....	73
3.6.2. Predicting Criminality .....	74
3.7. Limitations .....	75
3.8. Conclusion.....	75
3.9. Ethics Statement.....	76
3.10. Author Contributions .....	76
3.11. Author’s Note.....	76
3.12. Funding.....	76
3.13. Supplementary Material .....	77
3.14. Conflict of Interest Statement .....	78
3.15. References .....	78
Chapitre 4. Article #3: « Persistent cannabis use as an independent risk factor for violent behaviors in patients with schizophrenia: a prospective study using cross-lag models » .....	86
4.1. Abstract .....	86

4.2. Keywords .....	87
4.3. Introduction .....	87
4.4. Methods .....	89
4.4.1. Study Design & Sample Characteristics.....	89
4.4.2. Assessments.....	89
4.4.3. Statistical Analyses.....	92
4.5. Results .....	92
4.5.1. Sample Characteristics .....	92
4.5.2. Cross-lag models .....	95
4.6. Discussion .....	99
4.6.1 Limitations.....	101
4.6.2. Conclusion.....	101
4.7. Acknowledgement .....	102
4.8. Supplementary Materials.....	102
4.9. References .....	117
Chapitre 5. Discussion .....	124
5.1. Discussion spécifique de l'article #1.....	125
5.1.1. État de la littérature : relation cannabis-violence chez les individus atteints de troubles mentaux graves .....	125
5.1.2. Limites .....	126
5.2. Discussion spécifique de l'article #2.....	126
5.2.1. Prédiction de la violence chez les troubles mentaux graves.....	126
5.2.2 Prédiction de la criminalité chez les troubles mentaux graves .....	129
5.2.3. Limites .....	131
5.4. Discussion spécifique de l'article #3.....	131



5.4.1. La relation longitudinale cannabis-violence chez les individus atteints de schizophrénie .....	131
5.4.2. Limites .....	132
5.5. Limites générales.....	133
5.6. Les mécanismes sous-jacents .....	135
5.7. Implications .....	136
5.8. Prochaines étapes .....	137
Chapitre 6. Conclusion.....	139
Sources documentaires.....	140

## Liste des tableaux

### Introduction :

<b>Tableau 1. Critères diagnostics de la schizophrénie et de ses diagnostics différentiels, du trouble bipolaire et du trouble de dépression majeure. ....</b>	<b>10</b>
<b>Tableau 2. Principaux facteurs de risque significatifs (<math>p &lt; 0,05</math>) de la violence chez les individus souffrant de troubles psychotiques ou de la maladie affective bipolaire.. ....</b>	<b>14</b>
<b>Tableau 3. Conclusions des revues systématiques portant sur les problèmes de santé physique et mentale liés à l'utilisation du cannabis.....</b>	<b>25</b>

### Article #1 :

<b>Table 1.1. Electronic search strategy for the meta-analysis conducted in August 2018. .</b>	<b>40</b>
<b>Table 1.2. Details of the retrieved studies included in the meta-analysis. ....</b>	<b>43</b>
<b>Table 1.3. Sub-analyses included in the meta-analysis.....</b>	<b>47</b>

### Article #2 :

<b>Table 2.1. Cannabis, cocaine and alcohol user subgroups based on previously calculated substance use trajectories.....</b>	<b>65</b>
<b>Table 2.2. Variables associated with higher probability of membership in high-violence and high-criminality trajectories.....</b>	<b>69</b>
<b>Table 2.3. Logistic regression model for predicting membership (probability <math>&gt; 0.5</math>) to the high-violence trajectory.....</b>	<b>72</b>
<b>Table 2.4. Logistic regression model for predicting membership (probability <math>&gt; 0.5</math>) in the high-criminality trajectory.....</b>	<b>72</b>
<b>Supplementary Table 2.1. Probabilities for membership in substance use, symptoms, violence and criminality trajectories.....</b>	<b>77</b>

Article #3 :

<b>Table 3.1. Descriptive Analyses. ....</b>	<b>94</b>
<b>Supplementary Table 3.1. Study Characteristics of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness. ....</b>	<b>103</b>
<b>Supplementary Table 3.2. Sample Characteristics. ....</b>	<b>104</b>
<b>Supplementary Table 3.3. Baseline Covariable Measurements. ....</b>	<b>106</b>
<b>Supplementary Table 3.4. Cross-lag Models 1, 2 and 3 – Standardized Coefficients, Standard Errors and their Reporting p-Values. ....</b>	<b>108</b>

## Liste des figures

### Article #1 :

<b>Figure 1.1. Flowchart depicting the search strategy employed to find the 12 studies included in the meta-analysis.....</b>	<b>42</b>
<b>Figure 1.2. Egger’s test for publication bias.....</b>	<b>46</b>
<b>Figure 1.3. Forest plot of the association between cannabis use and violence in patients with severe mental illnesses.....</b>	<b>47</b>

### Article #2 :

<b>Figure 2.1. Substance use clusters based on the number of substance-using days in a typical week in recently discharged psychiatric patients across follow-up visits 1 to 5. ..</b>	<b>64</b>
<b>Figure 2.2. Symptom clusters based on the subscales of the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) in recently discharged psychiatric patients across follow-up visits 1 to 5.....</b>	<b>66</b>
<b>Figure 2.3. Proportion of recently discharged psychiatric patients classified into the categories of serious violence and other aggressive acts in both violence trajectories across follow-up visits 1 to 5.....</b>	<b>67</b>
<b>Figure 2.4. Percentage of recently discharged psychiatric patients who have been arrested and number of arrests in both criminality trajectories across follow-up visits 1 to 5.....</b>	<b>68</b>

### Article #3 :

<b>Figure 3.1. Timeline of the retrospective measurements of violence and substance use..</b>	<b>90</b>
<b>Figure 3.2. Cross-lag model 1— Standardized coefficient representing the association between persistent cannabis use and violence across time.....</b>	<b>96</b>
<b>Figure 3.3. Cross-lag model 2— Standardized coefficient representing the association between persistent cannabis use and violence across time controlled for stimulant and alcohol use during the period 1.....</b>	<b>97</b>
<b>Figure 3.4. Cross-lag model 3 — Standardized coefficient representing the association between persistent cannabis use and violence across time, controlled for sex, age, educational level, childhood antisocial behaviors, stimulant use and alcohol use (accessed during the baseline interview).....</b>	<b>98</b>

<b>Supplementary Figure 3.1. CATIE schizophrenia trial design.....</b>	<b>110</b>
<b>Supplementary Figure 3.2. Cross-lag model 4 – Standardized coefficients representing the association between persistent alcohol use and violence across time.....</b>	<b>111</b>
<b>Supplementary Figure 3.3. Cross-lag model 5— Standardized coefficients representing the association between persistent alcohol use and violence across time controlled for stimulant and cannabis use during the period 1. ....</b>	<b>112</b>
<b>Supplementary Figure 3.4. Cross-lag model 6— Standardized coefficients representing the association between persistent alcohol use and violence across time, controlled for confounding factors. ....</b>	<b>113</b>
<b>Supplementary Figure 3.5. Cross-lag model 7— Standardized coefficients representing the association between persistent stimulant use and violence across time.....</b>	<b>114</b>
<b>Supplementary Figure 3.6. Cross-lag model 8— Standardized coefficients representing the association between persistent stimulant use and violence across time controlled for cannabis and alcohol use during the period 1. ....</b>	<b>115</b>
<b>Supplementary Figure 3.7. Cross-lag model 9— Standardized coefficients representing the association between persistent stimulant use and violence across time, controlled for confounding factors. ....</b>	<b>116</b>

## Liste des sigles et des abréviations

$\chi^2$  : chi square test (français : test du khi deux, ou khi carré)

95% CI: *95% confidence interval*

aBIC : *Sample-size adjusted Bayesian information criterion*

ABQ: *Aggressive Behaviors Questionnaire*

AMPc: Adénosine monophosphate cyclique

BIS-11: *Baratt Impulsiveness Scale*

BPRS: *Brief Psychiatric Rating Scale*

c.-à-d.: C'est-à-dire

CATIE: *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*

CBD: Cannabidiol

CMA: *Comprehensive Meta-Analysis software, version 2*

CMRS: *Case Manager Rating Scale*

COVR: *Classification of Violence Risk*

CUDIT-R: *Cannabis Use Disorders Identification Test, Revised*

DIS: *Diagnostic Interview Schedule*

DM: Dépression majeure

DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

HCR-20 V3: *Historical Clinical Risk Management-20, Version 3*

IC 95%: Intervalle de confiance à 95 %

IGC: Indice de gravité de la criminalité

$k$  : Number of studies

LHA: *Life History of Aggression*

LSI-R: *Level of Service Inventory - Revised*

MAB: Maladie affective bipolaire

MCVI: *MacArthur Community Violence Instrument*

MOAS: *Modified Overt Aggression Scale*

MVRAS: *MacArthur Violence Risk Assessment Study*

M-W: *Mann-Whitney test*

N: Nombre de participants

NAS: *Novaco Anger Scale*  
NIMH: *National Institute of Mental Health*  
OAS: *Overt Aggression Scale*  
OI: *Home Office Offenders Index*  
OMS: *Organisation mondiale de la santé*  
OR: *Odds ratio* (français : ratio de risque)  
*p* : Valeur *p*  
PANSS: *Positive And Negative Syndrome Scale*  
p. ex. : Par exemple  
PCL: SV: *Psychopathy Checklist, Screening Version*  
PCP: Phéncyclidine  
QI: Quotient intellectuel  
RRASOR: *Rapid Risk Assessment for Sexual Offense Recidivism*  
SCZ: Schizophrénie  
SD: Standard deviation (français : écart-type)  
S.E.: *Standard error* (français : erreur standard)  
SIR-R1: *Statistical Information on Recidivism, revised 1*  
SIV: *Schedule of Imagined Violence*  
SMI: *Severe mental illnesses*  
SOAS-R: *Staff Observation Aggression Scale*  
THC:  $\Delta$ -9 tetrahydrocannabinol  
TMG: Troubles mentaux graves  
VRAG-R: *Violence Risk Appraisal Guide-Revised*

*À toutes ces personnes merveilleuses,  
qui sont là depuis le tout début,  
ou encore qui sont arrivés plus tard dans ma vie,  
vous, sur qui je peux toujours compter,  
mes rayons de soleil,  
mes collègues, mes amis, ma famille, mon amour,  
rien ne serait possible sans vous.*



## Remerciements

Je me dois de remercier tous ces merveilleux êtres humains (et non humains) ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de cet important projet de vie qu'est une maîtrise en sciences.

Merci au Dr Alexandre Dumais de m'avoir fait confiance, de m'avoir accueilli au sein du laboratoire, en plus de m'initier à la recherche, tout en suscitant mon intérêt pour la santé mentale, la violence, et les problématiques liées à l'usage de substance. Surtout, merci pour toutes les opportunités ! Merci également à Kingsada Phraxayavong de croire en mon potentiel et de m'aider à atteindre mes objectifs personnels. Nos discussions sont tellement enrichissantes, et ta présence au labo embellit toujours mes journées. Je dois aussi remercier le Pr Stéphane Potvin d'avoir accepté de me co-superviser. Je suis très reconnaissante qu'on ait eu l'occasion de collaborer sur divers projets, et j'ai énormément appris de ces expériences.

Merci à tout le personnel infirmier ayant collaboré au projet, soit Jasmine Boulette, Maryssa Fortin, Patricia Deschenes, Marie-Andrée Lapierre, Christopher Khuon-Savath et Souhad Chehab. Merci pour votre soutien, votre gentillesse, votre bon vivant et votre bonne humeur. Vous être tous et toutes des personnes extraordinaires, je n'oublierai jamais !

Merci à Laura Dellazizzo pour ton aide inestimable à tellement de niveaux. Vraiment, merci, merci, merci !

Merci à Charles-Édouard Giguère, sans qui mes modèles statistiques ne seraient pas aussi fantastiques ! Merci pour ta patience, ta gentillesse, et surtout pour ton temps.

Merci aux personnes ayant donné leur temps bénévolement afin de m'aider à réaliser mes projets, notamment Mehdi Abbady, Bo Yi Dou, Amélie Solis, Léa Ménard et Sophie-Lena Discepola. Merci également aux autres stagiaires, bénévoles et membres du laboratoire, qui n'ont pas nécessairement contribué directement, mais qui ont brillé par leur présence et leur soutien moral : Aysha Mohammed, Elsa Desal, Alexandra Machalani, Jasmine Farmer, Maxime Radmacher, Alexandre Lebel, Sami Bahig, Jules Dugré et Nathalie Bitar.

Un merci particulier également aux stagiaires que j'ai eu l'occasion de superviser, sans qui il m'aurait été strictement impossible de respecter le délai fixé pour la durée de ma maîtrise.

❖ Merci à Mimosa Luigi, personne exceptionnelle et incroyable que tu es. Je suis heureuse d'avoir appris avec toi lorsqu'on a mis en place le projet ensemble. Je suis heureuse d'ensuite t'avoir eue comme camarade de classe, et aussi bien sûr comme partenaire de don de sang !

Je te souhaite que du bien dans tes futurs projets, tu es un modèle de persévérance et tu m'inspires énormément.

- ❖ Merci à Fabrice Dumoulin, je ne te souhaite que du positif, bonne chance dans tes projets d'avenir.
- ❖ Merci à Laurie Mastropietro, toi qui as mis tellement de joie et de bonne humeur dans mes journées le temps d'une session. Des collègues ça devient parfois des amis, la preuve : tu m'as donné ton numéro de téléphone!
- ❖ Et un merci spécial à toi, ma Perle Delsinne, ma belle amie, qui m'a à la fois aidé à réaliser mon projet, mais aussi à profiter de la vie ! Je n'oublierai jamais nos discussions, nos soirées, et surtout nos pratiques de présentations orales. Une vraie perle cette femme (tu ne l'avais jamais entendue celle-là, j'en suis sûre). Ne doute jamais de toi-même, tu es superbe, et tu vas tellement me manquer ! Heureusement que tu vas revenir au Québec, n'est-ce pas ?

Finalement, merci à ma famille, mes amis, mon amour, pour votre soutien moral durant cette année haute en émotions et en taux de cortisol. Merci à mes parents et à mon beau-père, Stéphane, qui sont les meilleurs supporters dont on pourrait rêver. Merci à ma petite sœur, Janie, pour les appels interminables ! Tu sais à quel point ça me remonte le moral. Merci à toi, Charles, pour tout, tout, tout, et plus encore. Merci à mes beaux-parents, qui sont des personnes merveilleuses et qui ont toujours cru en moi. Merci à mes grands-parents, qui n'ont jamais vraiment compris ce que je faisais, mais qui me supportent tout de même ; les mots sont faibles pour exprimer ma gratitude à votre égard. Merci à Nicola et Amélie, qui, malgré l'absence de lien de sang, m'offrent tout le soutien qu'on pourrait espérer de la part d'un frère et d'une sœur. Merci à mes amis, et plus particulièrement à Leslie, ma partenaire *since day one*, tu vaux de l'or !

Il ne faudrait pas non plus oublier mes amis non humains, mes rayons de soleil, mes petits amours sur quatre pattes. Sky et Bibitte, Dieu sait que vous avez eu votre rôle à jouer vous aussi, même si vous ne le saurez jamais.

## **Avant-propos**

Monsieur AJT est un homme de 35 ans atteint d'une schizophrénie paranoïde. Tous les vendredis soir, il sort en ville avec ses amis ; ils dansent, s'amuse et boivent de l'alcool jusqu'à l'atteinte d'un niveau d'intoxication très élevé. Vendredi dernier, un nouvel ami s'est joint au groupe, amenant avec lui du cannabis, qu'il offre de partager avec les autres. Monsieur AJT, déjà très intoxiqué, accepte de fumer un ou deux « joints » (environ un gramme de cannabis inhalé) avec cet individu.

Quelques minutes plus tard, un argument a éclaté entre notre monsieur et un autre client du bar. L'agitation était à son comble. Monsieur AJT a commencé à lever le ton et à présenter des comportements agressifs. Bien que plusieurs ont tenté de s'interposer et de calmer monsieur, la situation a bien fini par dégénérer, si bien que le client en question a dû être hospitalisé. Celui-ci a été diagnostiqué avec une commotion cérébrale, dont il pourrait souffrir des séquelles toute sa vie.

Monsieur AJT est arrêté par la police, pour finalement être accusé de voie de fait. Un psychiatre est appelé afin d'évaluer le risque de récidives violentes.

Sur quoi le psychiatre peut-il se baser afin de déterminer si monsieur AJT représente un risque pour la communauté ? Afin de l'évaluer objectivement, il devra notamment prendre en compte la présence ou l'absence de différents facteurs de risque identifiés dans la littérature scientifique. Est-ce que monsieur a commis des crimes, violents ou non, dans le passé ? Possède-t-il des traits de personnalité ou de caractère qui le rendent plus à risque d'avoir de tels comportements ? Consomme-t-il des substances, ou souffre-t-il d'un trouble de l'utilisation de celles-ci ? Était-il en état de décompensation psychotique au moment des événements ?

Afin de bien évaluer monsieur AJT, ou d'autres individus se retrouvant dans des situations similaires, les études se concentrant sur les facteurs de risque de la violence sont essentielles. Mieux nous connaissons ces facteurs, mieux nous serons en mesure d'identifier et de prendre en charge les individus à haut risque. Une bonne connaissance des facteurs de risque permet également d'agir directement sur ceux-ci, afin de prévenir efficacement la survenue d'épisodes violents.

# **Chapitre 1. Introduction**

## **1.1. Mise au point**

Avant de débiter, j'aimerais faire une importante mise au point. En effet, je crois qu'il est essentiel de mentionner dès le départ pourquoi les résultats présentés dans cet ouvrage ne devraient en aucun cas porter préjudice aux individus atteints de troubles mentaux.

Tout d'abord, il est important de noter que seule une minorité des patients atteints de troubles mentaux graves auront des comportements violents au cours de leur vie. En réalité, ceux-ci sont plus à risque d'être victime de violence que d'en être l'auteur. La stigmatisation de ces individus est une problématique à considérer et à prendre au sérieux. Par conséquent, il faut garder en tête que nous nous intéressons ici à une minorité de patients. L'objectif est simplement de générer des connaissances afin d'éventuellement pouvoir développer des outils qui permettront d'évaluer le risque de récidives et de prévenir plus efficacement ce type de comportements chez certains individus appartenant à la population atteinte de trouble mental grave, qui est malheureusement surreprésentée dans les milieux carcéraux.

Je me permets donc de vous demander, s'il vous plaît, de garder cette importante nuance en tête lorsque vous lirez, interprétez et citez mes travaux. Bonne lecture !

## **1.2. Problématique : la violence**

En 1996, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclarait que la violence était un problème de santé publique prioritaire dans le monde [1]. Les comportements violents représentent en effet un enjeu de santé publique particulièrement préoccupant, notamment en raison des souffrances qu'ils peuvent provoquer tout au long de la vie des victimes. Par exemple, la violence peut causer des blessures physiques, des handicaps, des problèmes de santé mentale, des problèmes de santé reproductive, ou encore des décès prématurés.

### ***1.2.1. Ampleur et conséquences***

À travers le monde, plus de 1,3 million de personnes meurent chaque année en raison de la violence sous toutes ses formes (auto dirigée, interpersonnelle et collective), ce qui représente 2,5 % de la mortalité globale. En 2012 seulement, il y a eu approximativement 475 000 décès

par homicide, pour un taux global de 6,7 par 100 000 individus. Ces taux étaient de manière générale plus faibles dans les pays à haut revenu, avec environ 3,8 homicides par 100 000 habitants [2].

Au Canada, l'indice de gravité de la criminalité (IGC) est en augmentation depuis 2015, en partie en raison d'un plus grand nombre d'agressions sexuelles et d'homicides rapportés par la police. En effet, en 2017, 660 homicides ont été rapportés, soit 48 de plus que l'année précédente. Le taux d'homicides est donc passé de 1,69 à 1,80 par 100 000 habitants, ce qui représente une augmentation de 7 %. Le taux de tentatives de meurtre a également connu une hausse de 4 %, avec 41 victimes de plus qu'en 2016. Les augmentations des dernières années sont toutefois faibles comparativement à la diminution soutenue de la criminalité observée depuis le début des années 90 ; par conséquent, il s'agira d'une tendance à surveiller dans les années à venir [3].

La violence a également des conséquences importantes au niveau économique ; en effet, pour l'année 2004, le coût économique de la violence au Canada était estimé à 871 millions de dollars pour la violence interpersonnelle, et à 2 442 millions pour l'automutilation et le suicide. Ces coûts découlent des dépenses directes (dépenses des services médicaux résultants des blessures) et des dépenses indirectes (liées à une réduction de la productivité, aux hospitalisations, aux handicaps et aux décès prématurés) qui résultent des blessures causées [4]. Les jeunes victimes sont aussi plus à risque d'avoir des problèmes de santé, ce qui entraîne davantage de dépenses sur le long terme [2, 5].

Au Québec, plusieurs lois, politiques et plans d'action ont été mis en place au fil des ans afin de prévenir la violence et de venir en aide aux victimes [6] : la Loi sur la protection de la jeunesse (1977) [7] ; la Loi sur l'aide aux victimes d'actes criminels (1988) [8] ; la Politique d'intervention en matière de violence conjugale (1995) [9] ; les Orientations gouvernementales en matière d'agression sexuelle (2001) [10] ; la Politique ministérielle en prévention de la criminalité (2001) [11] ; la Politique gouvernementale pour l'égalité entre les hommes et les femmes (2006) [12] ; le Plan d'action gouvernemental pour contrer la maltraitance envers les personnes âgées (2010) [13] ; et finalement le Plan d'action concerté pour prévenir et contrer l'intimidation 2015-2018 (2015) [14]. D'autres initiatives et programmes ont également été

implantés dans les écoles, les milieux sportifs et le réseau de la santé et des services sociaux. D'ailleurs, depuis 2003, la violence est reconnue comme un enjeu dans le Programme national de santé publique (PNSP) [6]. Comme celle-ci demeure omniprésente, il est toujours pertinent d'identifier avec précision les facteurs de risques afin d'implanter des mesures toujours plus efficaces afin de prévenir le problème.

### **1.2.2. Définition de la violence**

Selon l'OMS, la violence se définit comme étant :

« La menace ou l'utilisation intentionnelle de la force physique ou du pouvoir contre soi-même, contre autrui ou contre un groupe ou une communauté qui entraîne ou risque fortement d'entraîner un traumatisme, un décès, des dommages psychologiques, un maldéveloppement ou des privations. » [5].

Cette violence peut donc se diviser en trois catégories : la violence auto-infligée, la violence interpersonnelle (perpétrée par un proche ou par un inconnu) et la violence collective (sociale, politique ou économique). Il existe également plusieurs types de comportements violents, qui peuvent être définis selon le groupe vers qui la violence est dirigée (p. ex. : maltraitance envers les enfants), selon l'auteur et la victime (p. ex. : violence conjugale), ou selon le milieu dans lequel se déroule l'acte (p. ex. : violence au travail). Chaque type de violence peut prendre plusieurs formes, selon la nature de l'acte (physique, sexuel, psychologique ou verbal) [5, 6].

Toutefois, les définitions utilisées dans la littérature sont très variables ; celles-ci changent généralement selon l'outil utilisé pour quantifier la violence. Plusieurs instruments peuvent être utilisés pour mesurer la violence rétrospectivement (au courant d'une période de temps déterminée selon les besoins de l'étude). Parmi les plus couramment utilisés, on retrouve la *Modified Overt Aggression Scale* (MOAS) [15], le *MacArthur Community Violence Instrument* (MCVI) [16], l'*Aggressive Behaviour Questionnaire* (ABQ) [17] et la *Life History of Aggression* (LHA) [18]. Alors que la MOAS et l'ABQ incluent la violence interpersonnelle verbale et les comportements violents autodirigés, le MCVI ne mesure que la violence interpersonnelle physique. La LHA, se concentrant également sur les agressions physiques dirigées envers les autres, propose une définition encore plus large en incluant des items sur la colère, sur l'usage d'armes à feu et sur les arrestations.

D'autres études vont choisir d'utiliser les dossiers criminels pour identifier les crimes violents, ou encore questionner le participant au moyen d'une entrevue personnalisée. L'information peut également être obtenue en questionnant la famille ou le personnel médical, en observant le comportement du participant durant l'entrevue, ou encore au moyen du dossier médical. Ainsi, ce qui est considéré comme « violent » peut varier grandement d'une étude à l'autre. Par exemple, plusieurs études n'incluent que la violence interpersonnelle physique [19], d'autres vont également inclure les menaces de violence envers autrui [20], la violence verbale [21] et parfois la violence envers soi-même ou envers les objets [22]. La violence indirecte (p. ex. : ordonner à un chien d'attaquer une personne) peut également être ou ne pas être considérée [20, 23].

Dans le présent ouvrage, un accent sera mis sur la violence interpersonnelle physique, qui inclut les attaques physiques directes et les menaces de violence au moyen d'une arme. L'outil de prédilection pour mesurer la violence sous cette définition est le MCVI. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux items suivants, qui portent sur les comportements violents commis par le sujet :

Depuis [la date de référence]...

- Avez-vous lancé quelque chose à quelqu'un ?
- Avez-vous poussé, empoigné ou bousculé quelqu'un ?
- Avez-vous giflé quelqu'un ?
- Avez-vous mordu, donné un coup de pied ou pris quelqu'un à la gorge ?
- Avez-vous frappé quelqu'un avec votre poing, un objet ou avez-vous tabassé quelqu'un ?
- Avez-vous essayé de forcer physiquement quelqu'un à avoir des relations sexuelles contre son gré ?
- Avez-vous menacé quelqu'un avec un couteau, un fusil ou toute autre arme ayant un potentiel même de blessure grave ?
- Avez-vous utilisé un couteau ou tiré un coup de fusil sur quelqu'un ?
- Avez-vous fait quelque chose d'autre qui pourrait être considéré comme violent ?

### ***1.2.3. Prévention et évaluation des risques***

Afin de réduire la violence, il faut arriver à la prévenir adéquatement. La définition suivante de la prévention des maladies, problèmes psychosociaux et traumatismes, fournie par le Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS), s'applique également à la prévention de la violence. Celle-ci consiste donc à :

« Agir le plus précocement possible afin de réduire les facteurs de risques associés [aux problèmes, traumatismes] et leurs conséquences, ainsi que de détecter tôt les signes hâtifs de problèmes [...] pour contrer ces derniers, lorsque cela est pertinent. » [24].

Par conséquent, pour prévenir la violence, il faut d'abord et avant tout avoir une bonne connaissance des facteurs de risque. Par la suite, il faut arriver à identifier efficacement les individus les plus susceptibles de commettre des actes violents, et ce autant dans le milieu clinique (chez les individus suivis en psychiatrie) que dans le milieu légal (chez les individus qui ont déjà commis des crimes). Finalement, les mesures appropriées doivent être prises afin d'éviter que l'individu identifié ne passe à l'acte. L'évaluation et la prise en charge du risque de violence sont des éléments essentiels afin de procurer un environnement sécuritaire aux patients et aux professionnels de la santé, ainsi que pour prendre des décisions importantes à la Cour (p. ex. : concernant la garde d'un enfant).

Une bonne partie de l'évaluation des risques de violence est conduite de façon routinière, dans le cadre du travail des cliniciens en psychiatrie ; par exemple, le risque de violence est l'un des facteurs pris en compte dans la décision d'hospitaliser ou non un patient. Une bonne évaluation dépend de plusieurs facteurs, notamment de la disponibilité de l'information concernant le patient, qui peut être obtenue de plusieurs façons : rapportée par le patient lui-même, contenue dans le dossier médical ou judiciaire, rapportée par un proche, par la police ou par un autre professionnel de la santé (psychiatre, infirmière, intervenant, etc.). Les psychiatres qui évaluent le risque de violence le font de différentes façons [25] :

1. En identifiant les facteurs présents qui sont connus empiriquement pour augmenter le risque de violence ;
2. En combinant leur compréhension de la personnalité du patient, des symptômes et de son environnement, à leur compréhension des causes probables de la violence. Par



exemple, si un patient souffre de délire de persécution concernant son conjoint, le clinicien peut conclure que la cohabitation continue avec celui-ci pourrait présenter un risque, bien qu'il n'existe aucune recherche empirique démontrant un lien entre la cohabitation continue et la violence conduite chez un échantillon similaire à notre patient ;

3. En étant guidés par leur compréhension des patrons de comportements, qu'ils développent durant leur formation et grâce à l'expérience clinique.

Ces méthodes peuvent être combinées en deux grandes catégories : l'approche actuarielle, basée sur les corrélations (1), et le jugement clinique structuré, basé sur la cause du comportement violent (2 et 3). Une échelle d'évaluation semi-structurée tel le *Historical Clinical Risk Management-20, Version 3* (HCR-20 V3) [26] peut être utilisée afin de guider le jugement clinique. Plusieurs échelles actuarielles existent également afin de mesurer quantitativement le risque de récidives : le *Level of Service Inventory — Revised* (LSI-R) [27] et le *Statistical Information on Recidivism, revised 1* (SIR-R1) [28], axés sur la récidive criminelle en général, le *Static-99* [29] et le *Rapid Risk Assessment for Sexual Offense Recidivism* (RRASOR) [30], axés sur la récidive de crimes sexuels, et finalement le *Violence Risk Appraisal Guide-Revised* (VRAG-R) [31], mesurant le risque de crimes violents ou sexuels. La *Classification of Violence Risk* (COVR) [32] est également un outil actuariel utilisé pour estimer le risque de violence chez les patients hospitalisés en santé mentale.

Dans le présent ouvrage, nous nous concentrerons sur l'identification de facteurs de risque, ce qui pourrait éventuellement servir à améliorer les outils actuels d'évaluation du risque de violence.

#### **1.2.4. Relation avec la criminalité**

Bien que nous nous intéressions plus particulièrement à la violence, la question de la criminalité sera également abordée dans le présent ouvrage. Comme mentionné plus haut, l'IGC a augmenté pour une troisième année consécutive en 2017, avec une hausse de 2 % par rapport à 2016. Cette augmentation est partiellement due à une hausse des crimes violents (p. ex. : agressions sexuelles, homicides), mais aussi des crimes en lien avec la possession de bien volés (+15 %) et de vol de véhicules à moteur (+6 %) [33]. Ce phénomène représente également un problème

social important, d'autant plus que la criminalité implique souvent de la violence (p. ex. : menace au moyen d'une arme afin de voler des biens). Étudier la criminalité à partir des rapports officiels au lieu de la violence autorapportée permet d'éviter les biais de désirabilité sociale, ainsi que les biais de mémoire du patient. Plusieurs études utilisent donc des données provenant du dossier judiciaire afin d'étudier la violence [20, 23]. Toutefois, cette méthode a le désavantage de ne détecter que la violence qui a mené à une arrestation, soit probablement les cas les plus sévères ce qui peut causer une sous-estimation des taux réels. Les deux mesures demeurent cependant intéressantes à étudier.

Il faut également noter que d'avoir un historique de comportements criminels, quel qu'il soit, est un facteur qui prédispose fortement à commettre des actes de violence par la suite [34]. La criminalité sous toutes ses formes peut donc également être vue comme un facteur de risque des comportements violents.

### **1.3. Violence et troubles mentaux**

De façon générale, les individus souffrants de certains troubles mentaux en particulier sont à plus haut risque de violence que les individus dits « sains » (sans diagnostic de trouble mental). Ces troubles mentaux incluent notamment les troubles de la personnalité [35-39], les troubles neurocognitifs [35, 40-43], le trouble de l'usage de substances (alcool et autres drogues) [44-46], et finalement les troubles psychotiques et affectifs graves (troubles mentaux graves, ou TMG) [20, 38, 47, 48]. La présence comorbide de plusieurs troubles parmi les précédents tend généralement à augmenter davantage le risque de violence [35].

Dans le milieu psychiatrique, plusieurs autres facteurs de risque de la violence (au-delà du diagnostic psychiatrique) ont également pu être identifiés au moyen d'études empiriques. Par exemple, il existe un consensus dans la littérature selon lequel les individus de sexe masculin de moins de 40 ans sont à plus haut risque. D'autres facteurs entrent également en ligne de compte, comme le fait d'avoir des antécédents de violence, d'arrestations, de comportements pyromanes ou de cruauté envers les animaux ; en effet, les personnes qui ont déjà commis un acte violent ou criminel sont plus à risque d'en commettre un autre. La personnalité et les intentions de l'individu ont également un impact : un individu impulsif, qui aime prendre des risques, qui éprouve peu de compassion/d'empathie ou qui ne se préoccupe pas des

conséquences des actes violents sera à plus haut risque de violence [25, 49-51]. Le traitement pharmacologique est également un facteur clé de la gestion du risque de violence ; d'ailleurs, la non-adhésion à celui-ci tend à augmenter le risque [25, 52]. Finalement, la présence d'un trouble de l'usage de substance comorbide est un facteur de risque robuste et constamment identifié dans la littérature [34, 52, 53].

### ***1.3.1. Relation avec les troubles mentaux graves***

Comme mentionné dans le paragraphe précédent, avoir un diagnostic de trouble mental dit « grave » (TMG), incluant les troubles psychotiques ou affectifs chroniques, augmente les risques de manifester des comportements violents [20, 38, 47, 48]. La définition d'un trouble mental grave, selon le *National Institute of Mental Health* (NIMH), est la suivante : un trouble mental, comportemental ou émotionnel entraînant une déficience fonctionnelle grave, qui interfère ou limite considérablement une ou plusieurs activités majeures de la vie [54]. Les diagnostics inclus dans cette catégorie ne font toutefois pas consensus. Selon le DSM, les TMG incluent les troubles du spectre de la schizophrénie (toujours considérés comme étant graves), la maladie affective bipolaire et la dépression majeure « d'intensité sévère ou avec éléments psychotiques ». Or, les informations recueillies durant les études ne permettent pas toujours d'établir le niveau de sévérité du trouble bipolaire ou de la dépression majeure [55]. Pour cette raison, dans le présent ouvrage, nous incluons les individus souffrant des diagnostics suivants dans la catégorie des TMG, sans prise en compte du niveau de sévérité :

- Schizophrénie (SCZ) et diagnostics différentiels :
  - Trouble psychotique non spécifié ;
  - Trouble psychotique induit par une substance ;
  - Trouble délirant ;
  - Trouble schizoaffectif ;
- Maladie affective bipolaire (MAB) de type 1 et 2 ;
- Trouble de dépression majeure (DM).

La schizophrénie et ses diagnostics différentiels ont en commun la présence de symptômes psychotiques. Dans le cas de la schizophrénie ou du trouble schizoaffectif, deux ou plus des symptômes suivants doivent être présents, dont au moins un d'entre eux étant le critère (1), (2)

ou (3) : (1) des idées délirantes, (2) des hallucinations, (3) un discours désorganisé, (4) un comportement désorganisé ou catatonique, et (5) des symptômes négatifs. Le trouble schizoaffectif diffère de la schizophrénie puisque les symptômes psychotiques sont déclenchés par des épisodes thymiques (dépression majeure, manie ou hypomanie) et persistent au-delà de cet épisode. Toutefois, ces troubles sont dits primaires ; si les symptômes surviennent uniquement lors de la prise ou l'arrêt d'une substance, il s'agit alors d'un trouble psychotique induit. Si seules les idées délirantes sont présentes, on parle alors d'un trouble délirant. Si un patient souffre de symptômes psychotiques sans correspondre parfaitement dans l'une de ces définitions, il souffre d'un trouble psychotique non spécifié. La maladie affective bipolaire caractérise les individus qui souffrent de manies (type 1) ou encore d'épisodes de dépression majeure et d'hypomanies (type 2). Les personnes atteintes de dépressions majeures, quant à elles, ne souffrent que d'épisodes dépressifs. Dans tous les cas, pour poser un diagnostic, il faut que la perturbation persiste dans le temps et que les diagnostics différentiels soient éliminés. De plus, les symptômes doivent altérer le niveau de fonctionnement du patient ou encore causer une souffrance significative. Les critères diagnostics détaillés de chacun de ces troubles sont regroupés dans le **Tableau 1**.

**Tableau 1. Critères diagnostiques de la schizophrénie et de ses diagnostics différentiels, du trouble bipolaire et du trouble de dépression majeure.** Ces critères sont tirés du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, cinquième édition (DSM-5) de l'Association Américaine de Psychiatrie.

Trouble mental grave	Critères diagnostiques selon le DSM-5 [55]
<b>Schizophrénie</b>	<p><b>A.</b> Deux (ou plus) des symptômes suivants ont été présents une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins si traités avec succès). Au moins l'un d'entre eux doit être (1), (2) ou (3) :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. des idées délirantes</li> <li>2. des hallucinations ;</li> <li>3. un discours désorganisé (par exemple, fréquent déraillement ou incohérence) ;</li> <li>4. un comportement excessivement désorganisé ou catatonique ;</li> <li>5. des symptômes négatifs (c'est-à-dire, expression émotionnelle diminuée ou avolition).</li> </ol> <p><b>B.</b> Pour une partie significative du temps depuis le début de la perturbation, le niveau de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines importants, tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels, est nettement en dessous du niveau atteint avant le début (ou en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, il y a un échec à atteindre le niveau attendu dans le fonctionnement interpersonnel, scolaire ou occupationnel).</p> <p><b>C.</b> Des signes continus de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit inclure au moins un mois de symptômes (ou moins si traités avec succès) qui remplissent le critère A (c'est-à-dire, les symptômes de la phase active) et peuvent inclure des périodes de symptômes prodromiques (avant-coureurs, précurseurs) ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester par des symptômes négatifs seulement ou par deux ou plus des symptômes énumérés dans le critère A présents dans une forme atténuée (par exemple, des croyances bizarres, des perceptions inhabituelles).</p> <p><b>D.</b> Le trouble schizoaffectif et le trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques (idées délirantes, hallucinations ou trouble de la pensée formelle) ont été écartés parce que soit 1) aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a eu lieu en même temps que les symptômes de la phase active, ou 2) si des épisodes de trouble de l'humeur ont eu lieu pendant les symptômes d'une phase active, ils ont été présents pour une minorité de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie.</p>

**Tableau 1. (suite)**

<b>Trouble mental grave</b>	<b>Critères diagnostiques selon le DSM-5 [55]</b>
<b>Schizophrénie (suite)</b>	<p><b>E.</b> La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple, une drogue d'abus, un médicament) ou à une autre condition médicale.</p> <p><b>F.</b> S'il y a des antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou d'un trouble de la communication apparu dans l'enfance, le diagnostic supplémentaire de schizophrénie est posé uniquement si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées, en plus des autres symptômes requis de la schizophrénie, sont également présentes pendant au moins 1 mois (ou moins si traitées avec succès).</p>
<b>Trouble schizoaffectif</b>	<p><b>A.</b> Une période ininterrompue de maladie durant laquelle il y a un épisode de trouble de l'humeur majeur (un épisode de manie ou un épisode de dépression majeure avec humeur dépressive [ex. : l'épisode ne se limite pas à de l'anhédonie]) coïncide avec des symptômes qui rencontrent complètement le critère <b>A</b> de la schizophrénie.</p> <p><b>B.</b> Des délices ou hallucinations ont été présents durant deux semaines ou plus en l'absence d'un épisode de trouble de l'humeur majeur au cours de la période de la vie affectée par la maladie.</p> <p><b>C.</b> Les symptômes qui répondent aux critères d'un épisode thymique (manie/dépression) sont présents durant la majorité (&gt; 50 %) de la durée totale des périodes actives et résiduelles du trouble psychotique.</p> <p><b>D.</b> La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (ex. : une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou une autre affection médicale.</p>
<b>Trouble délirant</b>	<p><b>A.</b> La présence d'un (ou plusieurs) délires ayant une durée d'un mois ou plus. <i>NOTE : Si les délires sont restreints à des croyances à propos de l'apparence ou des croyances à propos d'obsessions ou de compulsions, considérez si les délires ne sont pas mieux expliqués par un diagnostic de trouble de dysmorphie corporelle ou un trouble obsessionnel compulsif avec absence d'insight/croyances délirantes.</i></p> <p><b>B.</b> Le critère <b>A</b> de la schizophrénie n'a pas été rencontré.</p> <p><b>C.</b> Mis à part l'impact des délires ou ses ramifications, le fonctionnement n'est pas altéré et le comportement n'est pas visiblement bizarre ou étrange.</p> <p><b>D.</b> Si des épisodes de manie ou de dépression majeure sont survenus, ils ont été brefs relativement à la durée des épisodes délirants.</p> <p><b>E.</b> La perturbation n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance (ex. : une drogue d'abus, de la médication) ou une autre condition médicale et n'est pas mieux expliqué par un autre trouble mental, comme un trouble de dysmorphie corporelle ou un trouble obsessionnel compulsif.</p>

**Tableau 1. (suite)**

<b>Trouble mental grave</b>	<b>Critères diagnostiques selon le DSM-5 [55]</b>
<b>Trouble psychotique non spécifié</b>	<p>A. Cette catégorie s'applique aux présentations pour lesquelles les symptômes caractéristiques de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques prédominent, mais ne rencontrent pas complètement les critères d'aucun autre trouble.</p> <p>B. Les symptômes causent une détresse cliniquement significative ou un dysfonctionnement social, occupationnel ou dans une autre aire de fonctionnement importante.</p> <p>C. La perturbation n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance (p. ex., d'abus ou médication) ou d'une autre condition médicale.</p>
<b>Trouble psychotique induit par une substance</b>	<p>A. Cette catégorie s'applique aux présentations pour lesquelles les symptômes caractéristiques de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques prédominent, mais ne rencontrent pas complètement les critères d'aucun autre trouble.</p> <p>B. Les symptômes causent une détresse cliniquement significative ou un dysfonctionnement social, occupationnel ou dans une autre aire de fonctionnement importante.</p> <p>C. La perturbation est attribuable aux effets physiologiques d'une substance (p. ex., d'abus ou médication).</p>
<b>Maladie affective bipolaire, type 1</b>	<p>A. Les critères ont été rencontrés pour au moins un épisode de manie.</p> <p>B. La survenue des épisodes de manies ou de dépression majeure n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un trouble psychotique non spécifié.</p>
<b>Maladie affective bipolaire, type 2</b>	<p>A. Les critères ont été rencontrés pour au moins un épisode hypomanique et au moins un épisode de dépression majeure.</p> <p>B. Il n'y a jamais eu d'épisode de manies.</p> <p>C. La survenue des épisodes hypomaniaques et de dépression majeure n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un trouble psychotique non spécifié.</p> <p>D. Les symptômes de dépression ou l'imprévisibilité causée par une altercation fréquente entre les périodes de dépression et d'hypomanie entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou d'autres domaines importants.</p>

**Tableau 1. (suite)**

<b>Trouble mental grave</b>	<b>Critères diagnostiques selon le DSM-5 [55]</b>
<b>Trouble de dépression majeure</b>	<b>A.</b> Au moins un épisode de dépression majeure est survenu. <b>B.</b> L'occurrence d'épisodes de dépression majeure n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un trouble psychotique non spécifié. <b>C.</b> Il n'y a jamais eu d'épisode de manies ou d'hypomanies.

Ces maladies mentales sont toutes associées à une augmentation des risques de comportement violent, et ce risque est influencé par différents facteurs. Ceux-ci seront décrits dans les sections **1.3.1.1** et **1.3.1.2**.

#### 1.3.1.1. Violence, psychose et maladie affective bipolaire

Selon une méta-analyse regroupant 204 études sur 166 bases de données indépendantes, cumulant 885 ratios de risque, la psychose sous toutes ses formes serait associée à une hausse de 49 à 68 % de la probabilité de violence [56]. La SCZ et les autres psychoses semblent donc être associées aux comportements violents, et plus particulièrement aux homicides. Toutefois, il est à noter que les résultats sont extrêmement hétérogènes et n'ont pas été ajustés pour les facteurs confondants potentiels. Ce risque étant exacerbé par l'abus de substance comorbide, qui est très prévalent dans cette population, il est possible que ce facteur explique en grande partie les risques de violences chez les individus atteints de troubles psychotiques [47]. D'autres facteurs de moindre importance semblent également entrer en ligne de compte ; ceux-ci seront décrits au paragraphe suivant.

Une grande méta-analyse de Witt, van Dorn et Fazel [34], regroupant 110 études sur 45 553 sujets (dont 8 439 présentaient des comportements violents), a permis d'identifier les principaux facteurs de risque de la violence chez les personnes « psychotiques », incluant les diagnostics de SCZ, trouble schizophréniforme, trouble schizoaffectif, trouble délirant, trouble schizotypique, psychose non spécifiée, et trouble bipolaire. Les facteurs de risque qui en ressortent sont similaires à ceux décrits au début de la section **1.3. Violence et troubles mentaux** concernant la population psychiatrique en général. Parmi les plus fortement associés



à la violence (OR > 5), on retrouve le fait d'avoir été victimisé à l'âge adulte (OR=6,1; IC 95%= 4.0-9.1), le fait d'avoir commis des assauts dans le passé (OR= 21,4 ; IC 95 %= 5,2-86,6), le fait d'être non adhérent à la thérapie psychologique (OR=6,7; IC 95%= 2,4-19,2) et d'avoir des antécédents d'abus de substance (OR= 10,3 ; IC 95 %= 2,5-41,5). Les principaux facteurs de risque significatifs identifiés ( $p < 0,05$ ) sont résumés dans le **Tableau 2** (données tirées de la méta-analyse de Witt, van Dorn et Fazel [34]). Somme toute, la violence est influencée par une variété de facteurs qui ne sont pas forcément indépendants les uns des autres. En effet, il est important de noter que ces ratios de risque ne sont pas ajustés pour les confondants potentiels ou pour les autres facteurs de risque. De plus, les études transversales ont été incluses dans les analyses, ce qui ne permet pas d'affirmer la direction de l'association. Par conséquent, l'identification de l'un de ces facteurs ne signifie pas forcément que celui-ci cause la violence. Également, le niveau d'hétérogénéité entre les études était très élevé. Néanmoins, ces résultats demeurent intéressants puisqu'ils permettent d'identifier les facteurs à prendre en considération lors de nos futures recherches.

**Tableau 2. Principaux facteurs de risque significatifs ( $p < 0,05$ ) de la violence chez les individus souffrant de troubles psychotiques ou de la maladie affective bipolaire.**

Données tirées de la méta-analyse de Witt, van Dorn et Fazel [34].

Facteurs de risque identifiés	Ratios de risque (OR)	Intervalle de confiance à 95 % (IC)	Déviations (score z)	Nombre de participants violents/N total
<b>Variabes démographiques</b>				
Historique de victimisation violente à l'âge adulte	6,1	4,0 – 9,1	8,7	609 / 3 034
Historique d'itinérance	2,3	1,5 – 3,4	4,0	910 / 4 254
Sexe masculin	1,6	1,2 – 2,1	3,6	4 636/30 713
Ethnicité non caucasienne	1,4	1,2 – 1,6	4,8	1 136/5 270
Faible statut socio-économique	1,4	1,1 – 1,9	3,0	2 596/17 325
<b>Variabes prémorbides</b>				
Abus physique durant l'enfance	2,2	1,5 – 3,1	4,4	444 / 2 177
Abus sexuel durant l'enfance	1,9	1,5 – 2,4	5,3	384 / 1 924
Antécédents parentaux d'implication criminelle	1,8	1,5 – 2,2	6,3	1 850/14 191
Antécédents parentaux d'abus d'alcool	1,6	1,4 – 1,8	6,7	1 871/14 209

**Tableau 2. (suite)**

<b>Facteurs de risque identifiés</b>	<b>Ratios de risque (OR)</b>	<b>Intervalle de confiance à 95 % (IC)</b>	<b>Déviations (score z)</b>	<b>Nombre de participants violents/N total</b>
<b>Historique criminel</b>				
Historique d'assaut	21,4	5,2 – 86,6	4,3	420 / 1 808
Historique d'emprisonnement	4,5	2,7 – 7,7	5,6	644 / 2 990
Score total de psychopathie élevé	4,4	1,2 – 15,6	2,3	183 / 486
Historique d'arrestation	3,5	2,1 – 5,8	4,9	510 / 2 781
Score d'hostilité élevé	1,5	1,0 – 2,1	2,2	701 / 3 290
<b>Facteurs psychopathologiques</b>				
Manque d'insight	2,7	1,4 – 5,2	2,9	280 / 2 402
Diagnostic comorbide de trouble de la personnalité antisociale	2,1	1,0 – 4,3	2,0	83 / 405
Faible contrôle des impulsions	3,3	1,5 – 7,2	3,1	475 / 2 451
Symptômes généraux plus élevés	1,7	1,1 – 2,6	2,4	1 052/4 233
Symptomatologie psychotique plus sévère (PANSS)	1,5	1,0 – 2,2	2,2	771 / 3 226
<b>Symptômes positifs</b>				
Score d'excitation plus élevé	1,6	1,0 – 2,6	2,1	490 / 1 685
Score de symptômes positifs plus élevé	1,2	1,0 – 1,5	1,8	1 108/5 342
<b>Symptômes négatifs</b>				
Aucun facteur significativement associé				
<b>Neuropsychologie</b>				
Aucun facteur significativement associé				
<b>Traitement</b>				
Non-adhésion à la thérapie psychologique	6,7	2,4 – 19,2	3,6	49 / 118
Non-adhérence à la médication	2,0	1,0 – 3,7	2,1	377 / 1 472
<b>Comportements suicidaires</b>				
Antécédents de tentative de suicide	1,6	1,1 – 2,3	2,4	1 075/4 037

**Tableau 2. (suite)**

Facteurs de risque identifiés	Ratios de risque (OR)	Intervalle de confiance à 95 % (IC)	Déviations (score z)	Nombre de participants violents/N total
<b>Troubles liés à l'usage de substances</b>				
Antécédents d'abus de plusieurs substances	10,3	2,5 – 41,5	3,3	144 / 338
Diagnostic comorbide de trouble de l'usage de substance	3,1	1,9 – 5,0	4,5	530 / 5 333
Abus de substance (alcool/drogues) récent	2,9	1,3 – 6,3	2,6	130 / 476
Antécédents d'abus d'alcool	2,3	1,7 – 3,3	5,1	2 907/18 549
Antécédents d'abus de substance (alcool/drogues)	2,2	1,6 – 2,9	5,6	1 067/5 365
Abus d'alcool récent	2,2	1,3 – 4,0	2,9	554 / 2 139
Abus de drogue récent	2,2	1,6 – 3,1	5,1	695 / 3 604
Antécédents d'abus de drogue	2,1	1,3 – 3,5	2,9	2 809/18 561

### 1.3.1.2. Violence et dépression majeure

La dépression est associée à une réduction de l'espérance de vie [57], au suicide [58], aux comportements d'automutilation [59], et à un moins bon pronostic dans certaines maladies chroniques comme les troubles cardiaques, l'arthrite, l'asthme ou le diabète [60-62]. De plus, un bon nombre d'études rapportent un lien entre la dépression, ou les symptômes dépressifs, et le fait de commettre des actes de violence [20, 62-66]. Toutefois, une très grande étude récente populationnelle suédoise, contrôlant pour les confondants sociodémographiques a permis d'établir que les individus souffrant de troubles dépressifs étaient 3,0 fois plus à risque de commettre des crimes violents (IC 95 % = 2,8-3,3) lorsqu'on les compare à la population générale [62]. Cependant, cet effet pourrait être expliqué par la présence d'un trouble de l'usage de substance comorbide [67], ou encore par d'autres facteurs confondants comme les antécédents de victimisation, les événements de vie négatifs ou le manque de support social [68].

Plusieurs facteurs influencent le risque de violence chez les personnes avec un diagnostic de dépression, et ceux-ci diffèrent de ceux identifiés chez les individus qui ont des troubles

psychotiques. En effet, il y aurait notamment une plus grande interaction avec de hauts niveaux de symptômes affectifs et avec la consommation d'alcool. D'autres facteurs de risques sont communs entre les deux psychopathologies : de plus hauts niveaux de colère, les antécédents récents de violence, avoir subi des blessures à la tête, et avoir un historique d'arrestation pour des crimes violents. Néanmoins, la violence serait également plus fortement associée avec les facteurs suivants chez les dépressifs que chez les psychotiques : être de sexe masculin, avoir une ethnicité autre que caucasienne, avoir un faible niveau d'éducation, avoir été abusé fréquemment durant l'enfance, avoir un historique d'arrestation pour des crimes contre la propriété, et finalement avoir utilisé des substances fréquemment dans les deux derniers mois [69].

### ***1.3.2. Relation avec la toxicomanie***

L'usage et l'abus de substances, incluant l'alcool et les autres drogues, sont des facteurs de risque bien connu de la violence, et ce autant en population générale que chez les patients en psychiatrie [44, 45, 70-72]. Effectivement, la consommation et l'abus de substances en général (illicites ou licites, dans le cas de l'alcool et du cannabis à certains endroits) est particulièrement prévalente chez les individus qui ont commis des crimes violents [73]. Alors que plusieurs études se concentrent exclusivement sur la relation entre l'alcool et la violence, peu d'études observent le rôle des autres substances individuellement. En effet, les drogues illicites et le cannabis sont souvent regroupés sous une catégorie plus large, nommée « substances » ou « drogues » [71, 72]. Les effets du cannabis sont cependant de plus en plus étudiés en raison de sa légalisation actuelle dans plusieurs endroits à travers le monde ; ceux-ci seront détaillés dans la section **1.3.3**.

La relation entre l'usage de substances licites ou illicites et la violence peut être expliquée de trois façons :

1. *La violence psychopharmacologique* : La violence peut survenir lorsque l'auteur de celle-ci est sous l'influence ou en sevrage d'une substance. Ce phénomène pourrait être causé par des changements ou déficits dans la fonction cognitive, par une altération des états émotionnels ou encore par un dérèglement des fonctions hormonales ou physiologiques causés par l'intoxication [74]. Par exemple, une étude réalisée sur

109 étudiants a pu montrer que l'intoxication à l'alcool altère les performances cognitives médiées par les régions frontales et temporales du cerveau comme l'attention, la mémoire verbale et l'impulsivité [75]. Il est également possible que le fait de consommer des substances affecte la réponse sérotoninergique [76, 77], ce qui pourrait jouer un rôle dans les agressions impulsives [76, 78]. L'usage intensif de plusieurs substances pourrait également avoir un impact sur la reconnaissance des émotions [79], ce qui pourrait mener à davantage de malentendus.

2. *La violence systémique* : Les milieux dans lesquels se déroulent la distribution et l'usage des drogues illicites sont souvent caractérisés par des schémas agressifs (p. ex. : disputes territoriales, usage de menaces et de violence pour renforcer les « règles » de l'organisation criminelle). Puisque beaucoup de consommateurs deviennent impliqués dans ce système, ceci pourrait expliquer pourquoi les individus qui consomment sont plus à risque de commettre des actes violents [74, 80].
3. *La violence économique compulsive* : La violence peut, dans certains cas, être la conséquence d'un comportement criminel qui a pour objectif d'obtenir de l'argent afin de supporter les coûts liés à la dépendance. Ce type de violence peut s'appliquer à toutes les substances illégales, notamment l'héroïne et la cocaïne en raison de leurs prix élevés [74, 81].

Bien évidemment, la violence peut être le résultat de plusieurs de ses trois types combinés ; par exemple, un consommateur d'héroïne qui se prépare à commettre un vol pourrait consommer de l'alcool ou des stimulants pour se donner le courage de passer à l'acte [74]. Les différentes substances ne sont pas toutes également liées à la violence ni au même type de violence.

L'alcool est la substance la plus fréquemment étudiée et citée en tant que facteur de risque de la violence. En effet, les résultats de nombreuses études empiriques ainsi qu'expérimentales suggèrent un rôle causal dans la survenue des comportements violents [73], notamment dans le contexte de la violence familiale. Par exemple, une revue systématique [44] incluant 69 études sur la violence conjugale et 27 études sur la maltraitance des enfants a pu conclure que la plupart des études en milieu clinique montraient une association significative entre l'usage de l'alcool et la violence conjugale ; toutefois, celles-ci portaient généralement sur des patients

problématiques, soit des patients traités pour abus de substances ou qui participaient à des programmes de gestion de la violence. Concernant la violence en général, une grande étude longitudinale [82] comprenant 1265 individus suivis de la naissance jusqu'à l'âge de 30 ans a d'ailleurs pu démontrer qu'avoir 5 symptômes ou plus d'abus ou de dépendance à l'alcool (critères du DSM IV) augmentait de 4 à 12 fois le risque de commettre des actes violents. Les analyses de risque imputable à la population ont démontré que 9,3 % de la perpétration de la violence pouvait être attribuée à la présence d'abus ou de dépendance à l'alcool. Il est toutefois important de se rappeler que la plupart des personnes qui consomment de l'alcool ne sont pas violentes et que la présence d'alcool dans un événement violent ne signifie pas forcément que la substance a affecté la personne qui commet l'acte violent ou sa victime. Néanmoins, il existe plusieurs hypothèses pour expliquer comment l'alcool pourrait influencer la survenue d'actes violents [44] :

1. Selon l'hypothèse de la distorsion cognitive, l'alcool augmenterait le risque de violence parce que l'intoxication entrave la communication, ce qui amène des interprétations erronées et des conflits [83].
2. Une deuxième hypothèse suggère que certaines personnes pourraient être plus susceptibles de commettre des actes violents lorsqu'ils sont intoxiqués puisque cela leur permet de minimiser leur responsabilité personnelle [84]. Par exemple, dans certaines situations, des hommes ont décrit avoir consommé de l'alcool afin de violenter leur partenaire de façon préméditée, afin d'augmenter l'acceptabilité sociale de leurs actes [84, 85]. Dans ces cas précis, l'alcool serait donc une excuse pour justifier le comportement et ses conséquences.
3. Les effets pharmacologiques de l'alcool sur les centres cérébraux contrôlant l'inhibition pourraient causer une certaine désinhibition qui pourrait causer la violence [86]. Cependant, il n'existe que très peu de preuves empiriques pour supporter cette hypothèse [87]. En effet, la consommation d'alcool avant un acte violent ne garantit aucunement que celle-ci est responsable ou partiellement de la désinhibition ou des comportements violents de l'individu. Par exemple, un manque d'inhibition peut prédisposer un individu à consommer davantage d'alcool, et par conséquent la violence pourrait ne pas être une conséquence de la consommation, mais plutôt de la désinhibition initiale du sujet.

4. Selon le modèle biopsychosocial de Chermack et Giancola (1998), la relation entre l'alcool et la violence serait influencée par plusieurs facteurs développementaux (p. ex. antécédents d'agression et d'abus durant l'enfance), psychologiques (p. ex. tempérament agressif, comorbidités psychiatriques), et contextuels (p. ex. : provocation, type de relation) [88].

*Les stimulants* : L'usage de stimulants (cocaïne, amphétamines, métamphétamines) a été démontré à maintes reprises comme étant associé à la violence [89-94]. Les psychostimulants peuvent altérer l'humeur, et la cocaïne peut également induire des psychoses, bien que celles-ci semblent être moins fréquentes et durer moins longtemps que celles induites par les amphétamines [95, 96]. La consommation de cocaïne, d'amphétamines et de métamphétamines peut également causer de l'irritabilité, de l'hypervigilance, de l'agitation psychomotrice et des déliriums, et conséquemment mener à des agressions physiques lors de la phase aiguë de l'intoxication, et ce même chez les utilisateurs occasionnels [97]. L'ingestion de grande dose peut donc entraîner des crises violentes, et ce surtout chez les individus qui souffrent déjà de psychoses [80]. De plus, le sevrage peut entraîner des symptômes de « craving » intenses, d'anxiété, de dépression et d'agitation [97]. Quant à la forme d'administration de la cocaïne en particulier, celle sous forme de « crack » (inhalée) semble être associée plus fortement à la violence que la cocaïne inhalée, possiblement en raison de ses effets plus rapides et intenses, qui peuvent produire de plus hauts niveaux d'irritabilité et d'agressivité [98]. Alors que l'usage de la cocaïne intranasale pourrait causer principalement de la violence psychopharmacologique [98, 99], la violence reliée à l'usage du crack et des amphétamines pourrait aussi être partiellement expliquée de manière systémique en raison des bagarres omniprésentes dans les milieux de reventes [100-102].

*Les opioïdes* : Les opioïdes exercent un effet dépressif sur l'activité, parfois accompagnée d'une analgésie, d'une altération de l'humeur (euphorie), d'une diminution de l'anxiété et de dépression respiratoire. Bien que l'usage aigu ne semble pas du tout lié aux comportements violents et semble même les inhiber [103], le sevrage pourrait produire l'effet inverse. En effet, celui-ci tend à exagérer l'agressivité et la réponse défensive face à une provocation, tout en provoquant de l'agitation, de l'hyperalgésie, des « cravings », de l'irritabilité, de la dysphorie,

de l'anxiété et des symptômes physiques (douleurs musculaires, crampes, diarrhée, etc.) [80]. Ces symptômes peuvent être si sévères et douloureux que l'individu peut devenir violent dans l'unique objectif d'obtenir de la drogue afin de se libérer de sa souffrance [74, 81]. Parfois, les individus dépendants aux opioïdes vont également commettre des crimes dans le but de payer la drogue [81, 104].

*La phencyclidine (PCP) :* Bien que la PCP puisse produire des effets perçus comme agréables, ce n'est pas toujours le cas. En effet, la moitié des utilisateurs perçoivent plutôt l'expérience comme étant négative [105]. Selon des rapports cliniques, des comportements violents surviennent occasionnellement chez les individus sous l'influence du PCP ou chez les personnes qui souffrent de psychoses causées par l'usage chronique de cette drogue [106]. Des doses élevées de PCP peuvent entre autres causer de l'hostilité, de la paranoïa, de l'impulsivité et de l'agitation [105]. Bien que les effets pharmacologiques ne soient pas bien compris, les évidences actuelles suggèrent que l'usage de cette drogue pourrait être associé à la violence psychopharmacologique [98, 99].

*Les hallucinogènes :* Les études actuelles suggèrent que l'usage des hallucinogènes ne cause pas nécessairement de comportements violents, mais qu'ils peuvent parfois aggraver les psychopathologies préexistantes, incluant les crises violentes [106]. Bien que la réponse la plus commune à ces drogues soit l'euphorie, certains utilisateurs rapportent de la tension, de l'anxiété (voire même de la panique), une humeur labile, des délires de grandeur, des idéations persécutives ou encore des changements de personnalité chroniques ; des éléments extérieurs stressants pourraient d'ailleurs accélérer ces réactions négatives [107].

*Les benzodiazépines et autres sédatifs hypnotiques :* Selon une revue systématique récente regroupant 46 études, la consommation de molécules issues de cette catégorie de substances semble être associée aux comportements violents [108]. Ceci pourrait être causé par de l'irritabilité et l'anxiété causée par le sevrage. Autrement, les effets pharmacologiques sont plutôt sédatifs, et par conséquent ne mèneraient pas à des comportements violents, bien que l'intoxication puisse causer une humeur labile, de l'irritabilité, de l'anxiété et diminuer la capacité d'exercer un jugement [109]. Certaines études vont même rapporter une augmentation



des niveaux de colères, d'hostilité et d'agression suivant l'usage des benzodiazépines comme anxiolytiques en milieu clinique [110].

### **1.3.3. Le cas du cannabis**

#### 1.3.3.1. Qu'est-ce que le cannabis?

Cannabis est le terme utilisé pour désigner les différentes préparations psychoactives des plantes *Cannabis sativa* ou *Cannabis indica*. Le terme « marijuana » est également utilisé pour faire référence aux feuilles de cannabis ou à ses autres matières végétales brutes [111]. La résine issue de l'extraction du pollen des plantes femelles est appelée « haschich » [112]. Bien que le cannabis contienne un grand nombre de composants nommés « cannabinoïdes », la principale molécule psychoactive est le  $\Delta$ -9 tétrahydrocannabinol (THC) [111]. Le deuxième cannabinoïde le plus étudié après le THC est le cannabidiol (CBD); cette molécule aurait des effets plutôt sédatif, modulant les effets du THC, et est utilisée notamment pour traiter l'épilepsie [113].

Cette substance peut être consommée de diverses façons : fumée, vaporisée ou ingérée. La méthode la plus commune, privilégiée par 95,7 % des consommateurs au Québec, est de fumer le cannabis séché au moyen d'un « joint », ou encore en utilisant divers accessoires comme un cigare, une pipe simple, une pipe à eau (« bong »), etc. La deuxième méthode la plus fréquente (26,7 %) est l'ingestion, soit le fait de manger le cannabis préalablement activé (p. ex. : huile comestible, capsules) dans un produit alimentaire. Finalement, 21,8 % des consommateurs rapportaient avoir vaporisé ou vapoté le cannabis au courant de la dernière année. La vaporisation consiste à chauffer le cannabis séché jusqu'à la température à laquelle certains cannabinoïdes bouillent puis s'évaporent, mais sans se consumer. Il est également possible de vapoter du e-liquide contenant du THC, fabriqué à partir d'huile de cannabis, à l'aide d'une cigarette électronique. De manière générale, inhaler le cannabis séché permet de facilement contrôler le dosage, et procure un effet qui apparaît rapidement (quelques minutes) et dure de deux à trois heures. Le cannabis ingéré, quant à lui, possède des effets qui mettent du temps à apparaître (une à deux heures) et durent beaucoup plus longtemps (quatre à douze heures) [114].

### 1.3.3.2. Légalisation du cannabis

Le cannabis est la drogue la plus fréquemment consommée dans le monde (en excluant l'alcool), avec 192 millions de personnes à travers le monde qui en ont fait l'usage au moins une fois en 2016 [111]. Plusieurs pays, provinces et états ont d'ailleurs récemment décriminalisé ou légalisé son usage récréatif, et plusieurs suivront la même tendance dans les années à venir. En effet, depuis 2017, l'usage non médical du cannabis est autorisé dans neuf états aux États-Unis. Le Canada a également emboîté le pas en allant de l'avant avec la légalisation en octobre 2018 ; au moment d'écrire ces lignes, il était encore trop tôt pour en évaluer les répercussions.

Quant à ce qui a été observé au Colorado, l'un des premiers états américains à avoir procédé à la légalisation, la consommation de cannabis a augmenté de façon significative chez les individus âgés de 18 à 25 ans, mais est restée stable chez les 17 à 18 ans. Les consultations d'urgence et les accidents de la route liés à l'utilisation du cannabis ont également considérablement augmenté. Il faut toutefois noter qu'il est difficile, pour le moment, d'attribuer ces changements à la nouvelle réglementation puisque les différents sondages réalisés au Colorado n'avaient pas tous la même méthodologie, ni la même taille d'échantillon. Il est également possible que cette hausse soit inscrite dans une augmentation progressive de la consommation qui a également été observée dans les années précédant la légalisation [111].

### 1.3.3.3. Effets généraux du cannabis

Le système endocannabinoïde est un système de signalisation lipidique qui est impliqué dans un large éventail de processus physiologiques et pathologiques. Par exemple, celui-ci est impliqué dans le métabolisme énergétique et dans l'inflammation. De manière endogène, les humains produisent naturellement des endocannabinoïdes, qui sont des lipides bioactifs ayant la capacité d'activer les récepteurs aux cannabinoïdes. Les deux récepteurs les plus étudiés jusqu'à maintenant ont été nommés CB1 et CB2. CB1 est largement exprimé dans le cerveau, de façon particulièrement dense dans le cortex cérébral, l'hippocampe, les ganglions de la base et le cervelet. Ces récepteurs se retrouvent également dans le système nerveux autonome et dans les nerfs sensoriels périphériques, ainsi qu'à des niveaux mesurables dans plusieurs tissus périphériques comme la rate, les poumons, le thymus et le cœur. Le récepteur CB2, quant à lui, se retrouve abondamment dans les cellules hématopoïétiques et dans le système immunitaire,

incluant la rate, les amygdales, la moelle osseuse et les leucocytes. Il se retrouve également dans le cerveau, mais à des niveaux beaucoup plus faibles que CB1. Ces deux récepteurs seraient couplés à des protéines  $G\alpha_{i/o}$ , ce qui a pour conséquence d'inhiber l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), ce qui inhibe la cascade de signalisation adénylyl cyclase / AMPC / protéine kinase A / ERK (*Extracellular signal-regulated kinases*). Ce type de protéine G exerce donc une action inhibitrice sur la transcription génique dans la cellule. Toutefois, CB1 active également  $G\alpha_s$ , ce qui a pour effet d'augmenter la production d'AMPC. Le récepteur peut donc exercer une action inhibitrice ou excitatrice selon le ligand qui s'y lie [115].

Le THC active principalement les récepteurs CB1; ce phénomène est responsable des effets psychoactifs du cannabis. Son action est à la fois inhibitrice et excitatrice, ce qui pourrait expliquer les effets complexes sur l'humeur qui peuvent être observés suite à l'usage du cannabis (p. ex. : euphorie versus anxiété). Le CBD, à l'inverse, ne produit pas d'effets psychoactifs. Cette molécule n'a qu'une faible affinité pour les récepteurs CB1 et CB2, et pourrait d'ailleurs être un agoniste inverse de CB1 [115]. Ceci pourrait notamment expliquer pourquoi il a été observé que le CBD pouvait prévenir des psychoses induites par le THC [116].

D'un point de vue clinique, l'intoxication au cannabis est caractérisée par une altération de l'état de conscience entraînant de l'euphorie, de la relaxation, des altérations de la perception (p. ex. : distorsion du temps), une augmentation de l'acuité sensorielle, une altération de la mémoire à court terme, une altération de la motricité et une augmentation du temps de réaction [117]. La mémoire, l'apprentissage verbal et l'attention seraient également altérés autant par l'usage aigu que chronique du cannabis [118]. L'utilisation de cette drogue a également été associée à plusieurs effets indésirables, notamment en augmentant la prévalence de certains troubles physiques et mentaux, et également en aggravant ceux-ci. Dans le contexte actuel de la légalisation récente du cannabis au Québec, il est essentiel de bien connaître les effets néfastes potentiels de cette drogue. En effet, ces connaissances pourront être utilisées afin de formuler des recommandations cliniques, politiques, sociales et légales dans l'objectif d'informer le public, prévenir les effets néfastes et traiter ceux-ci le plus efficacement possible.

### 1.3.3.4. Effets du cannabis sur la santé

Une récente méta-analyse combinant 68 revues de littératures a pu mettre en évidence la relation entre l'usage du cannabis et divers problèmes de santé [119], résumés dans le **Tableau 3**.

**Tableau 3. Conclusions des revues systématiques portant sur les problèmes de santé physique et mentale liés à l'utilisation du cannabis.** Les résultats proviennent de la méta-analyse de Memedovich et al., 2018 [119].

Problèmes de santé	Consommation de cannabis pas problématique	Preuves inconsistantes	Consommation de cannabis problématique
	Nombre de revues systématiques étant venue à cette conclusion		
Mortalité de toutes les causes	0	1	0
<u>Troubles cardiovasculaires</u>			
Crises	0	0	1
Fibrillation auriculaire	0	1	0
Diminution du flux sanguin	0	1	2
<u>Problèmes pulmonaires</u>			
Bulles pulmonaires	0	0	1
Inflammation des poumons	0	0	2
<u>Cancers</u>			
Cancer du poumon	2	1	0
Cancer des testicules	0	0	2
Cancer du cou et de la tête	2	0	0
Autres cancers	0	1	1
<u>Problèmes musculosquelettiques</u>			
Arthrite	1	0	0
Perte osseuse	0	1	0
<u>Changements neurocognitifs</u>			
Efficacité cognitive plus faible	0	0	3
Fonctionnement global plus pauvre	0	0	2
Changements dans la dopamine	0	0	2
Diminution du glutamate	0	0	1
Diminution de la matière blanche	0	1	2
Diminution du volume de l'hippocampe	0	0	3
Inhibition	0	2	1
Anhédonie	0	0	1
Sommeil	0	1	0

**Tableau 3. (suite)**

Problèmes de santé	Consommation de cannabis pas problématique	Preuves inconsistantes	Consommation de cannabis problématique
	Nombre de revues systématiques étant venue à cette conclusion		
<u>Changements neurocognitifs (suite)</u>			
Fonction motrice	0	1	2
Attention	0	1	1
Mémoire	0	0	3
Apprentissage	0	1	3
<u>Conséquences de l'usage durant la grossesse</u>			
Problèmes de comportement	0	1	1
Problèmes de santé mentale durant l'enfance	0	0	2
Effets longs-terme	0	0	2
Complication durant la grossesse	0	0	1
Accouchement prématuré	1	0	1
Diminution du poids à la naissance	1	0	2
<u>Troubles de santé mentale</u>			
Dépendance au cannabis	0	0	1
Faibles signes neurologiques	0	0	1
Suicide	0	1	2
Dépression	0	1	1
Manie	0	0	1
Anxiété	0	1	2
Psychose ou schizophrénie	0	1	4
Augmentation des symptômes psychotiques	0	2	2
Psychose plus précoce	0	0	3
Psychose chez les individus à haut risque	1	1	2
Rechute chez les patients psychotiques	0	0	1
<u>Autres</u>			
Problèmes de vision	0	0	1
Interactions médicamenteuses	0	0	1

Comme il est possible de le constater, le cannabis semble avoir un impact significatif sur la santé mentale. Notamment, son usage semble non seulement influencer le risque de souffrir d'un trouble mental grave, mais tend également à aggraver les symptômes de ces psychopathologies.

L'impact de l'utilisation du cannabis sur le risque de développer des psychoses est probablement la conséquence sur la santé mentale la mieux étudiée. En effet, consommer du cannabis de façon précoce, occasionnelle, fréquente ou intensive est associé à entre 1,4 et 3,9 fois plus de risque de développer une schizophrénie ou des symptômes psychotiques [120-122]. Il est d'ailleurs à noter que ces associations sont robustes puisqu'elles demeurent significatives après ajustement pour les principaux confondants potentiels [120]. De plus, parmi les individus identifiés « à ultra-haut risque », la consommation abusive ou la dépendance au cannabis a également été démontrée comme étant liée à une augmentation du risque de « transition » vers la psychose (OR= 1,75 ; IC 95 %= 1,14-2,71) [123]. L'usage de cette drogue est également associé à une survenue plus précoce de la psychose (différence moyenne standardisée= 1,56 année, IC 95 %= 1,40-1,72) [124, 125]. Le cannabis exerce également un effet sur la santé mentale des individus déjà diagnostiqués psychotiques, puisque consommer du cannabis augmente les décompensations et les réadmissions à l'hôpital, en plus de diminuer l'adhésion au traitement [119, 126, 127].

Bien qu'il y ait moins d'évidences en ce sens, le cannabis pourrait également causer ou exacerber les troubles de l'humeur, notamment les épisodes dépressifs. En effet, selon les résultats d'une méta-analyse regroupant 57 études longitudinales l'utilisation du cannabis est associée à une augmentation des risques de dépression, soit de 1,2 fois pour l'usage simple (IC 95 %= 1,1-1,3), et de 1,6 fois pour l'usage intensif (IC 95 %= 1,2-2,2). Toutes les études incluses ont contrôlé pour la dépression lors de l'évaluation initiale, ce qui augmente la crédibilité des résultats. Toutefois, la majorité d'entre elles n'ont pas ajusté leurs résultats pour tenir compte des autres confondants potentiels [128]. De plus, bien que cela demeure controversé, une méta-analyse regroupant 17 études a calculé que l'usage intensif ou chronique du cannabis serait associé à 2,5 fois plus d'idéations suicidaires (IC 95 %= 1,0-6,4), à 3,2 fois plus de tentatives de suicide (IC 95 %= 1,7-5,9) et à 2,5 fois plus de morts par suicide (IC 95 %=

1,3-5,3). Par contre, encore une fois, plusieurs des études incluses rapportaient des statistiques non ajustées ; par conséquent, il faut être prudent dans l'interprétation [129].

Pour ce qui est des manies pouvant survenir lors d'épisodes de bipolarité, une méta-analyse récente de 6 études (N= 2391) rapporte que l'usage du cannabis augmenterait de près de 3 fois les risques d'épisodes maniaques (IC 95 %= 1,8-4,9), en plus d'en augmenter l'intensité et la durée. Malgré le faible nombre d'études, la qualité variable de celles-ci et les différences de méthodes, toutes ces études ont inclus diverses covariables dans leurs analyses (généralement sociodémographiques, mais aussi l'usage d'alcool pour la moitié d'entre elles). Également, de façon intéressante, tous les articles inclus sans exception rapportaient une association significative [130].

De manière surprenante, il a également été observé que les utilisateurs avaient des niveaux d'anxiété plus élevés que les non-utilisateurs [131]. Toutefois, l'hypothèse selon laquelle le cannabis causerait de l'anxiété est loin de faire l'unanimité. En effet, ces résultats ne nous indiquent pas si l'usage du cannabis augmente le risque de souffrir de troubles anxieux, ou encore si ça ne serait pas plutôt l'inverse. L'auteur d'une autre méta-analyse récente de 10 études (N=58 538) a de son côté conclu que l'usage du cannabis serait un facteur de risque mineur de l'anxiété, et que cet effet se perdait complètement lorsque l'analyse n'incluait que les études de haute qualité [132]. Inversement, il a également été observé que les sujets anxieux étaient plus à risque légèrement d'utiliser le cannabis (OR= 1,24 ; IC 95 %= 1,06-1,45) et d'en développer un trouble de l'usage (OR= 1,68 ; IC 95 %= 1,23-2,31) [133]. Pour certains sujets anxieux, il se pourrait donc que le cannabis soit perçu et utilisé comme une méthode d'automédication, et que par conséquent la substance n'ait rien à voir avec le développement de ces symptômes. À l'inverse, il serait également possible que le cannabis exacerbe les symptômes anxieux. En appui à cette hypothèse, un essai clinique réunissant 302 adultes souffrant de trouble de l'usage du cannabis a d'ailleurs montré qu'une réduction de l'usage du cannabis était associée à une réduction de l'anxiété [134].

Bien que le cannabidiol (CBD) contenu dans le cannabis ait démontré des effets positifs, notamment comme antioxydant ou comme antiinflammatoire, les effets néfastes du THC sont non-négligeables. Ceci est d'autant plus vrai en ce qui concerne l'usage de cannabis à teneur

élevée en THC et faible en CBD (cannabis à haute puissance). Jusqu'à maintenant, la littérature ne supporte pas suffisamment l'innocuité du cannabis pour affirmer la sûreté de son usage récréatif [135]. Plus d'études sont nécessaires afin de déterminer les effets de cette drogue sur les performances neurocognitives, sur la neuropsychologie et sur le développement du cerveau [136]. Par exemple, à ce jour, la quantité ou la fréquence de consommation nécessaire pour développer des effets néfastes est inconnue. Puisque beaucoup d'études portent sur les individus dépendants, ou encore ceux qui consomment de grandes quantités de cannabis, il est difficile de tirer des conclusions pour les utilisateurs plus occasionnels. De plus, bien que le cannabis semble plus dommageable lorsque consommé à l'adolescence, l'âge à partir duquel le cannabis devient moins dangereux n'est pas connu avec précision [136]. Cette question est d'une importance majeure afin de déterminer l'âge minimal pour consommer dans les pays où cette drogue est légalisée.

En résumé, les évidences les plus fortes portent principalement sur une augmentation des risques de troubles mentaux, ainsi que sur l'exacerbation des symptômes de personnes souffrant de tels troubles. Dans le cadre de ce mémoire, nous nous intéresserons plus particulièrement aux effets du cannabis chez les personnes qui souffrent déjà de troubles mentaux, et plus particulièrement de troubles mentaux graves.

#### **1.4. La consommation de cannabis chez les individus atteints de troubles mentaux graves**

Comme mentionné précédemment, la consommation de cannabis augmente non seulement le risque de souffrir de troubles mentaux, et plus particulièrement des troubles psychotiques, mais peut également augmenter la fréquence et l'intensité des symptômes, et ce en plus d'augmenter les réadmissions à l'hôpital et de diminuer l'adhésion au traitement. Ces effets sur les différents troubles mentaux graves seront décrits dans les prochaines sections.

##### ***1.4.1. Effets du cannabis sur les symptômes psychiatriques et le cours de la maladie***

Chez les individus psychotiques, l'usage du cannabis augmente le risque de décompensations ; en effet, les rechutes et les réhospitalisations ont plus de risque de survenir, en plus de survenir plus tôt et plus fréquemment [137]. Toutefois, cette relation pourrait être expliquée par la non-adhésion à la médication : comme les sujets qui consomment du cannabis adhèrent moins bien



au traitement en général, cela expliquerait pourquoi ils ont moins de chance de se rétablir correctement [138-140].

Quant aux individus atteints de troubles bipolaires, comme mentionné plus tôt, il pourrait y avoir un lien entre l'usage du cannabis et la survenue de symptômes maniaques [130]. Tout comme les effets observés chez les individus psychotiques, cela pourrait être lié à une plus faible adhésion à la médication chez les personnes qui consomment du cannabis. En effet, il a été observé que la consommation de cette substance diminuait l'adhésion de façon significative, alors que le fait d'arrêter de consommer était lié à une meilleure observance au traitement pharmacologique [140]. Il faut également noter que la direction de cette relation n'a pas été établie, étant donné que la méta-analyse n'a pu calculer d'association longitudinale [141].

De plus, selon une méta-analyse regroupant 6 375 individus provenant de 11 études [141], le fait de souffrir d'un trouble de l'usage du cannabis comorbide serait légèrement associé aux tentatives de suicide de manière transversale (OR= 1,35 ; p= 0,01). Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer cette association, et, comme mentionné précédemment, celles-ci ne font pas l'unanimité. D'abord, il est possible que les individus suicidaires aient davantage tendance à consommer que les non-suicidaires, de la même manière que ce qui a été décrit pour la dépression. Dans ce cas, la consommation pourrait être perçue comme une façon de s'automédicamentiser ou d'échapper à la réalité. À l'inverse, bien que cette hypothèse soit peu populaire, la consommation pourrait prédisposer à la suicidalité. Ceci pourrait être expliqué par l'effet du cannabis sur différents facteurs, par exemple : une augmentation de la sévérité des symptômes affectifs, ou encore des cycles d'humeur plus rapides [141-143]. La consommation de cannabis, et particulièrement l'usage intensif, pourrait également être associée au risque de dépression [128], ce qui pourrait expliquer cette relation. La faible association entre la consommation de cannabis et le suicide pourrait également être expliquée par une survenue plus précoce de la maladie [144].

Pour ce qui est des individus atteints de troubles dépressifs, l'usage du cannabis a été à maintes reprises utilisé comme traitement potentiel de la dépression, et ce, en raison de la possible implication du système endocannabinoïde dans la pathogenèse de la dépression. Toutefois, les différentes études rapportent à la fois des effets pro- et antidépresseurs liés à la

consommation aigüe de cannabis. La littérature étant contradictoire, plus de recherche sera nécessaire afin de déterminer s'il existe un sous-groupe spécifique de patients dépressifs qui pourrait bénéficier du cannabis en tant que médicament antidépresseur [145].

Les effets du cannabis sur la symptomatologie des individus atteints de troubles mentaux graves demeurent donc moins étudiés que ceux de l'alcool ou des drogues en général (souvent combinées dans les études), et sont par conséquent relativement méconnus. Toutefois, des études récentes ont démontré qu'il existait un lien entre la consommation de cannabis et les comportements violents chez ces individus [20, 21, 146-148].

#### ***1.4.2. Effets du cannabis sur les comportements violents et la criminalité***

Une récente réanalyse des données de la *MacArthur Violence Risk Assessment Study*, une étude regroupant 1 136 individus atteints de troubles mentaux graves [51], a permis de démontrer que la consommation persistante de cannabis était associée à une augmentation des comportements violents [146]. En effet, le fait de consommer à chacun des quatre suivis était associé à une augmentation du risque de violence de 2,44 fois (IC 95 % = 1,06-5,63 ; p = 0,036), et ce en contrôlant pour l'effet du temps, des autres substances, de l'âge, de l'âge lors de la première hospitalisation, du sexe, de l'ethnicité, des traits psychopathiques, de l'impulsivité et finalement de la présence/absence de schizophrénie et de troubles affectifs. De manière surprenante, cet effet était comparable à celui de l'alcool (OR = 2,32 ; IC 95 % = 1,25-4,28 ; p = 0,007) et nettement supérieur à celui de la cocaïne (OR = 0,59 ; IC 95 % = 0,21-1,63 ; p = 0,304). Cette relation était d'ailleurs unidirectionnelle, c'est-à-dire que la violence ne prédisait pas la consommation de cannabis.

Il ne s'agit pas de la seule étude ayant calculé l'association entre l'usage ou la dépendance au cannabis et la violence chez une population majoritairement atteinte de troubles mentaux graves. En effet, quelques études récentes transversales [19, 148, 149], rétrospectives [21] et même prospectives longitudinales [147] ont également permis d'observer une association significative entre ces deux variables. Toutefois, ces études étaient de moindre qualité, notamment en raison d'un nombre de participants limité [148], de l'absence d'ajustements pour les facteurs confondants [19, 147, 148] ou d'une absence de distinction entre l'usage, l'abus et

la dépendance au cannabis [21]. Celles-ci seront d'ailleurs décrites plus en détail dans le **chapitre 2** (article #1).

Une relation entre la consommation de cannabis et la criminalité parmi cette population particulière a également été observée. En effet, dans une récente étude longitudinale comprenant 373 jeunes adultes souffrant de psychose non affective depuis moins de deux ans, le fait de consommer du cannabis était associé à 2,75 fois plus de risque d'avoir une implication légale récente ( $p= 0,008$  ; statistique ajustée pour l'âge, le sexe et l'assurance maladie) [149]. Toutefois, une limite majeure de cette étude (et des études citées précédemment pour la violence) est que les statistiques n'ont pas été ajustées ni pour l'usage des autres substances, tels l'alcool ou les stimulants, ni pour d'autres variables importantes comme l'impulsivité ou les symptômes psychiatriques.

Bien que le mécanisme par lequel la consommation de cannabis mène à des comportements criminels ou violents soit inconnu, l'impact de cette drogue sur les fonctions cognitives pourrait potentiellement être en cause. L'étude de 1199 adultes souffrant de troubles affectifs a en effet révélé que le fait d'être un consommateur actuel de cannabis était un prédicteur significatif d'une dysfonction cognitive générale (OR= 2,25 ; IC 95 %= 1,05-4,84). Cette relation n'était toutefois observée que chez les individus souffrant de psychose affective, et non chez les individus souffrant de psychose non affective. Cet effet n'était également pas observé chez les individus ayant utilisé le cannabis dans le passé [150].

Ces résultats sont particulièrement importants puisque la consommation de cannabis est au moins deux fois plus prévalente chez les patients en psychiatrie que dans la population générale [151]. Ceux-ci ont également des implications importantes au niveau de l'évaluation du risque de violence et de la criminalité dans les milieux cliniques, légaux, carcéraux et communautaires ; en effet, le cannabis est généralement uniquement considéré avec les autres drogues, dans une seule et même catégorie. Finalement, cette découverte implique que la relation entre le cannabis et la violence chez les personnes atteintes de troubles mentaux graves devra être investiguée davantage, notamment en établissant quels profils de consommateurs et quels diagnostics sont les plus à risque. Pour valider cette relation, il faudra également réaliser

davantage d'études longitudinales en ajustant les résultats pour les principales variables qui sont associées à la violence.

## **1.5. Objectifs et hypothèses**

À la lumière des résultats obtenus dans l'étude décrite au paragraphe précédent, il apparaît nécessaire de valider et de préciser la relation entre le cannabis et la violence chez cette population. Il s'agit donc de l'objectif principal du présent mémoire. L'hypothèse primaire est que la consommation de cannabis, chez les individus atteints de troubles mentaux graves, serait un facteur de risque des comportements violents subséquents et que cette association demeurerait significative même après ajustement pour les principales variables confondantes. La deuxième hypothèse principale est que la consommation de cannabis est également associée à davantage de comportements délinquants, et plus particulièrement à la criminalité en général. La troisième hypothèse est que la relation cannabis-violence est unidirectionnelle, c'est-à-dire que la consommation de cannabis mènerait à une augmentation des comportements violents et non l'inverse. Trois études ont donc été menées afin d'appuyer ces hypothèses : une méta-analyse et deux études prospectives longitudinales.

### ***1.5.1. Objectif de l'article #1 [152]***

Plusieurs études ont été effectuées afin d'évaluer s'il y avait une association entre l'usage, l'abus ou la dépendance au cannabis et les comportements violents chez les personnes atteintes de troubles mentaux graves. Toutefois, aucune méta-analyse n'a été réalisée sur cette question. Par conséquent, l'objectif du premier article était de faire un état de la littérature en réalisant une méta-analyse en ce qui a trait à la relation entre la consommation de cannabis et la violence chez les individus atteints de troubles mentaux graves. J'ai apporté ma contribution à cet article à titre de troisième auteure, en collaborant à la conception de l'étude, en effectuant la recherche initiale ainsi que le tri des articles et en faisant l'extraction des données. J'ai révisé de manière critique la version finale du manuscrit.

### ***1.5.2. Objectif de l'article #2 [153]***

Comme décrit précédemment, plusieurs articles ont étudié les facteurs de risque de la violence et de la criminalité chez les personnes atteintes de troubles mentaux graves, incluant l'usage du cannabis. Toutefois, plusieurs de ces études étaient transversales et s'intéressaient

principalement aux facteurs de risque statiques (c.-à-d. qui ne varient pas dans le temps). Mesurer l'impact de la consommation de cannabis (passée ou présente) sur la violence (passée ou récente) ne permet pas toujours de prendre en compte l'évolution et les variations qui peuvent survenir au travers du temps. Afin de combler ces lacunes, nous avons choisi d'étudier l'impact de certains facteurs de risque (symptomatologie et fréquence de la consommation de substances, incluant le cannabis) sur les comportements violents et les arrestations sous forme de trajectoires. L'objectif du deuxième article était d'évaluer quels sont les principaux facteurs de risque de la violence et de la criminalité dans une population atteinte de troubles mentaux graves, soit celle de la *MacArthur Violence Risk Assessment Study*, notamment en tenant compte des facteurs de risque dynamique. Réaliser une analyse de tous ces facteurs nous a permis également de valider les hypothèses de ce mémoire, soit que la consommation de cannabis serait un facteur de risque de la violence et de la criminalité, et ce même après ajustement pour les principaux facteurs confondants. Pour cet article dont je suis la première auteure, j'ai eu l'occasion de participer à la conception de l'étude, de réaliser une portion des analyses statistiques, de rédiger l'article et de réviser de manière critique le manuscrit final.

### ***1.5.3. Objectif de l'article #3 (soumis, en révision)***

Bien que le deuxième article nous ait permis d'étudier l'impact de la consommation de cannabis sur la violence de façon longitudinale, la méthodologie utilisée ne permettait pas de confirmer la direction de l'association. Pour cette raison, le troisième article visait à confirmer l'existence de la relation longitudinale unidirectionnelle entre l'usage persistant du cannabis et les comportements violents. Afin de confirmer l'existence de cette relation, nous avons décidé de réaliser cette étude en réanalysant les données d'un grand essai clinique randomisé réalisé au début des années 2000, le projet *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE), réalisé par le *National Institute of Mental Health* (NIMH). En tant que première auteure, j'ai participé à la conception de l'étude, réalisé les analyses statistiques, rédigé l'article et révisé de manière critique le manuscrit final.

## **Chapitre 2. Article #1: « Cannabis use and violence in patients with severe mental illnesses: A meta-analytical investigation »**

Auteurs : Laura Dellazizzo, Stéphane Potvin, **Mélissa Beaudoin**, Mimosa Luigi, Bo Yi Dou, Charles-Édouard Giguère, Alexandre Dumais

Publié le 6 février 2019 dans *Psychiatry Research*, volume 274, issue 2019, pages 42 à 48.

### **2.1. Abstract**

*Background:* The relationship between cannabis and violence remains unclear, especially amid those with severe mental illnesses (SMI). The objective of this meta-analysis was to investigate the cannabis-violence association in a population of individuals with a SMI.

*Method:* A systematic search of literature using PubMed, PsychINFO, Web of Science and Google scholar was performed (any time-August 2018). All peer-reviewed publications assessing both cannabis use and the perpetration of violence in an SMI sample were included. Data on several key study characteristics such as the proportion of SMI in the sample as well as the number of cannabis users and violent participants were extracted. Odds ratios (OR) were likewise extracted and aggregated with random-effects models.

*Results:* Of the potential 2449 articles that were screened for eligibility, 12 studies were analyzed using a random-effect meta-analysis. Results showed a moderate association between cannabis use and violence (OR = 3.02, CI = 2.01–4.54, p=0.0001). The association was significantly higher when comparing cannabis misuse (OR = 5.8, CI = 3.27–10.28, p=0.0001) to cannabis use (OR = 2.04, CI = 1.36–3.05, p=0.001).

*Conclusion:* These findings are clinically relevant for violence prevention/management and highlight the necessity of further investigations with methodologically-sound studies. Thus, longitudinal studies adjusting for important confounding factors (i.e., psychopathic traits and stimulant use) are warranted.

### **2.2. Keywords**

Cannabis use; Violence; Severe mental illness; Meta-analysis

### **2.3. Introduction**

Cannabis is the most commonly consumed illicit drug in several countries around the world (United Nations Office on Drugs and Crime, 2016). In the public debate, cannabis use has been considered a more or less harmless drug compared to alcohol, central stimulants, and opioids (Berg et al., 2015). However, as a result of its high prevalence in adults with serious mental illnesses (SMI), the role of cannabis consumption is particularly essential in psychiatry regarding its substantial negative consequences found on the course and prognosis of these disorders (Johns, 2001; Patel et al., 2015; van Rossum et al., 2009). Several studies have found that cannabis use was associated with worsened symptomatology, higher risk of psychotic relapse as well as reduced treatment adherence (Gibbs et al., 2015; Schoeler et al., 2016a).

However, whereas individuals with SMI are at an increased risk of violence (Douglas et al., 2009; Swanson et al., 2006), less attention has been paid to investigate the potential relationship between violence and cannabis use or cannabis misuse in this population. A wealth of research has shown that other substance use is amidst the most crucial risk factors of violence established in those with SMI (Fazel et al., 2009). A systematic review and meta-regression by Witt et al. (2013) found significant associations between violence and history of polysubstance misuse (OR = 10.3), recent alcohol misuse (OR = 2.2) and recent drug misuse (OR = 2.2). However, specifically for history of cannabis misuse, the association was positive but not significant (OR=1.3); only 4 studies were considered in this review and the use of cannabis was not evaluated. Moreover, reporting adjusted Odds Ratios (OR) was not possible as no consistent adjustments for important confounding factors (i.e., psychopathy, substance use, impulsivity) were brought in the primary studies. Overall, to our knowledge, no clear consensus has emerged for the cannabis-violence relationship. We aimed to conduct a meta-analysis to further clarify the association between cannabis use/misuse and the perpetration of violence in individuals with SMI.

## **2.4. Methods**

### ***2.4.1. Selection procedures***

#### 2.4.1.1. Search strategies

A systematic search was performed in the electronic databases of PubMed, PsychINFO, Web Of Science and Google Scholar from their inception dates using text words and indexing (MeSH) terms with key words that were inclusive for SMI (e.g., [psychosis or schizophrenia or synonyms] or [affective disorders or depression or synonyms]), violence (e.g., [viol\*, aggress\*]) and cannabis use (e.g., [substance, cannabis or synonyms]). A full electronic search strategy is available in **Table 1.1**. Reference lists were scanned by hand to identify additional studies. Corresponding authors were approached for clarification if there were any uncertainties regarding either participant recruitment and/or methodology. Searches were completed by August 2018. Abstracts were screened by M.B, M.L and B.D, and full articles by L.D, M.B and M.L. No setting, date or geographical restrictions were applied; searches were limited to English or French language sources.

#### 2.4.1.2. Study eligibility

Studies were included if they met the following criteria: (1) more than 65% of study participants were diagnosed with a SMI (schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, bipolar disorder and major depression); (2) the total sample of participants had a mean age of 18 years or older; (3) any violent/aggressive outcome was investigated; (4) cannabis use or cannabis use disorder independently of other substances was assessed (if many substances were measured, substances were not to be collapsed together); (5) both cannabis use and violence were binary variables; (6) a cross-sectional, retrospective or longitudinal design was used. Patients could be either inpatients or outpatients. Since the definition of violence as well as the way to assess it was diverse between studies, studies were not restricted so long as they evaluated any type of violence/aggression (i.e., clinical observation, self-report). This allowed in the inclusion of the most studies on the subject. Additionally, studies were subdivided into those assessing cannabis users, those assessing only individuals with a cannabis use disorder and those assessing cannabis users as well as individuals with a cannabis use disorder (referred to as mixed use). Further studies were excluded from final evaluation if they comprised



of methodological issues (i.e., inadequate statistical analyses, missing data, inadequate data to compute any effect size) even after contacting the authors of the study. Disagreements on the inclusion of studies were resolved by group discussions to obtain a final consensus.

#### 2.4.1.3. Data extraction

Data were extracted with a standardized form and double checked for consistency by the authors. Reported effect sizes with 95% confidence intervals (CI) were recorded with other key information (e.g., sample size (proportion of SMI sample), number of violent participants, number of cannabis users, adjustment for confounding factors). Quality assessment was independently undertaken by L.D and S.P against a set of criteria based on the GRADE Checklist for observational studies (Guyatt et al., 2011). Studies were assigned to categories of High, Moderate, Low and Very Low quality. Extracted data were independently cross-checked and any queries were resolved by discussion with A.D and S.P. To achieve a high standard of reporting, we followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines (Moher et al., 2009).

#### **2.4.2. Statistical analysis**

Data were entered into an electronic database and analyzed with a quantitative meta-analytical approach using Comprehensive Meta- Analysis (CMA) software, version 2 (Borenstein, 2005). CMA software employs the same computational algorithms used by the Cochrane collaborators to weigh studies by the inverse variance method. As the reporting of statistical results varied between studies, they were converted to comparable measures into ORs. The following qualitative descriptions of the strength of reported ORs were used (Rosenthal and DiMatteo, 2001): weak (OR = 1.0–1.5), moderate (OR = 1.6–2.5), strong (OR = 2.6–9.9) and very strong (OR = 10.0 and above). Heterogeneity among study point estimates was assessed with the Q statistics (Paulson and Bazemore, 2010) with magnitude of heterogeneity being evaluated with the I<sup>2</sup> index (Lipsey and Wilson, 2001). As studies were characterized by high heterogeneity (see results below), we employed random-effects models that are more conservative than fixed-effects models, and seem to better address heterogeneity between studies and study populations (Cooper et al., 2009). The possibility of publication bias in the present meta-analysis was examined using Egger's test (Egger et al., 1997). To determine whether categorical factors

modified the effect size, subgroup analyses were performed (Paulson and Bazemore, 2010). Sensitivity analyses were conducted for: (1) prevalence of SMI; (2) type of substance use; and (3) adjustment for confounding factors. Outlier studies were defined as studies having an effect size of 2 standard deviations above or below the composite effect estimate.

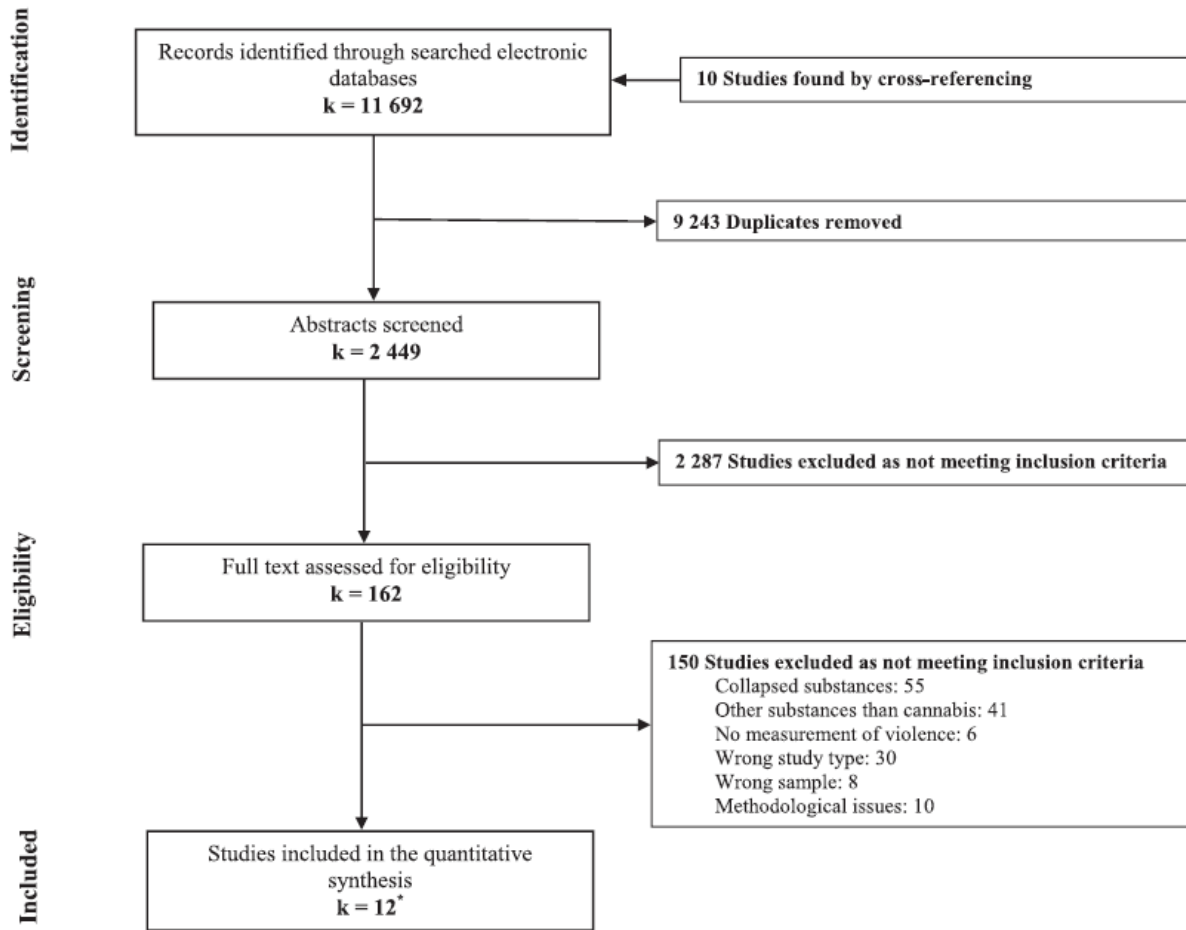
**Table 1.1. Electronic search strategy for the meta-analysis conducted in August 2018.**

Database; search	Search terms
1. PubMed; <i>k</i> = 9067	(substance[Title/Abstract] OR cannabidoids[MeSH Terms] OR cannabis[MeSH Terms] OR hashish[Title/Abstract] OR marijuana[Title/Abstract] OR marijuana abuse[MeSH Terms] OR marijuana use[MeSH Terms] OR tetrahydrocannabinol[Title/Abstract] OR THC[Title/Abstract]) AND (severe mental illness[Title/Abstract] OR severe mental disorder[Title/Abstract] OR MMD[Title/Abstract] OR SMI[Title/Abstract] OR major mental disorder[Title/Abstract] OR major mental illness[Title/Abstract] OR bipolar and related disorders[MeSH Terms] OR mental disorders[MeSH Terms] OR dissociative disorders[MeSH Terms] OR depressive disorder[MeSH Terms] OR schizophrenia spectrum and other psychotic disorders[MeSH Terms] OR psychosis[Title/Abstract]) AND (violence[Title/Abstract] OR crime[Title/Abstract] OR violent crime[Title/Abstract] OR patient violence[Title/Abstract] OR client violence[Title/Abstract] OR violent[Title/Abstract] OR aggression[Title/Abstract] OR aggressivity [Title/Abstract] OR aggressive[Title/Abstract])
2. PsychINFO; <i>k</i> = 1227	(title: substance OR abstract: substance OR title: cannabinoids OR abstract: cannabinoids OR title: cannabis OR abstract: cannabis OR title: hashish OR abstract: hashish OR title: marijuana OR abstract: marijuana OR title: tetrahydrocannabinol OR abstract: tetrahydrocannabinol OR title: THC OR abstract: THC OR MeSH: cannabis OR MeSH: marijuana abuse OR MeSH: marijuana use) AND (title: severe mental illness OR abstract: severe mental illness OR title: severe mental disorder OR abstract: severe mental disorder OR title: MMD OR abstract: MMD OR title: SMI OR abstract: SMI OR title: major mental disorder OR abstract: major mental disorder OR title: major mental illness OR abstract: major mental illness OR title: schizophrenia OR title: schizoaffective disorder OR title: psychosis OR title: delusions OR title: bipolar disorder OR title: major depression OR abstract: schizophrenia OR abstract: schizoaffective disorder OR abstract: psychosis OR abstract: delusions OR abstract: bipolar disorder OR abstract: major depression OR MeSH: mental disorders OR MeSH: psychotic disorders) AND (title: violence OR abstract: violence OR title: crime OR abstract: crime OR title: violent crime OR abstract: violent crime OR title: patient violence OR abstract: patient violence OR title: client violence OR abstract: client violence OR title: violent OR abstract: violent OR title: aggression OR abstract: aggression OR title: aggressivity OR abstract: aggressivity OR title: aggressive OR abstract: aggressive)
3. Web of Science; <i>k</i> = 1396	((TS = (substance OR cannabinoids OR cannabis OR hashish OR marijuana OR tetrahydrocannabinol OR THC) AND TS = ([severe mental illness] OR [severe mental disorder] OR MMD OR SMI OR [major mental disorder] OR [major mental illness] OR schizophrenia OR [schizoaffective disorder] OR psychosis OR delusions OR [bipolar disorder] OR [major depression]) AND TS = (violence OR crime OR [violent crime] OR [patient violence] OR [client violence] OR violent OR aggression OR aggressivity OR aggressive))) AND LANGUAGE: (English OR French)

## 2.5. Results

### 2.5.1. *Description of studies*

This literature search identified 2449 potential articles that were screened for eligibility after removing duplicates. Ten additional studies were identified by cross-referencing. Among these articles, 162 full texts were assessed and 150 were then excluded. After assessment, 12 final articles were included in this meta-analysis amounting to a total of 3873 subjects. Most studies (75%) comprised of only individuals diagnosed with SMI. Moreover, concerning study design, 8 studies were cross-sectional, 2 were prospective and 2 were retrospective. The PRISMA flowchart for the inclusion of studies in the meta-analysis is found in **Figure 1.1**. The details of the retrieved studies are described in **Table 1.2**. The study by Arseneault et al. (2000) was found to be an outlier since the OR was more than 2 standard deviations over the composite effect estimate.



**Figure 1.1. Flowchart depicting the search strategy employed to find the 12 studies included in the meta-analysis.**

\*Note: Arseneault et al. (2000) was considered as an outlier since the OR was more than 2 standard deviations over the composite effect estimate. A sub-analysis was further conducted excluding this study.

**Table 1.2. Details of the retrieved studies included in the meta-analysis.**

Author, year	Geographic setting	Study design	Setting	Population with severe mental illness (SMI)		Measure: cannabis	Measure: violence	Quality of observational study (GRADE system)
				Sample analyzed	% SMI			
Arseneault et al. (2000)	New-Zealand	Cross-sectional	General population	39	100	Dependence; DSM-III-R	-Court convictions for violence (i.e., inciting or threatening violence, using an attack dog on a person, presenting an offensive weapon, threatening a police officer, rape, assault, aggravated robbery & homicide) -Self-reports of violence using a private standardized interview developed for the National Youth Survey and National Institute of Justice multisite surveys (i.e., simple assault, aggravated assault, robbery, rape and gang-fighting)	LOW
Carabellese et al. (2013)	Italy	Retrospective	Outpatient	1582	69	Cannabis use/abuse; Medical records	-All violent hetero-lesions behavioral episode measured with a standardized questionnaire (i.e., verbal violence & threats, maltreatment, assault and battery, injuries by assault with an object/weapon, attempted murder & murder)	LOW
Dharmawardene and Menkes (2017)	New-Zealand	Cross-sectional	Inpatient	141	100	Cannabis use disorder; Cannabis Use Disorders Identification Test, Revised (CUDIT-R)	-History of violence measured by interview and clinical record review (i.e., violent acts against individuals or property, threats excluded)	MODERATE
Dugré et al. (2017)	United States	Prospective	Recently discharged	592	74	Persistent cannabis use; DSM-III-R Checklist & self-reported	-Aggressive behaviors measured with the MacArthur Community Violence Instrument (MCVI) (i.e., assaults, acts of battery, threats made with a weapon, use of a weapon against others & rape)	HIGH

**Table 1.2.** (continued)

Author, year	Geographic setting	Study design	Setting	Population with severe mental illness (SMI)		Measure: cannabis	Measure: violence	Quality of observational study (GRADE system)
				Sample analyzed	% SMI			
Harris et al. (2010)	Australia	Cross-sectional	Inpatient/outpatient	85	100	THC use frequency; Purpose-designed instruments	-Aggression was assessed in an interview (subject and relative/carer report) with the Aggressive Behaviour Questionnaire (ABQ) (i.e., verbal threats, physical aggression to a person, use of a weapon, inappropriate sexual behavior, sexual assault, damage to property, fire setting, harm to animals & self-harm)	LOW
Hodgins et al. (2011)	England	Cross-sectional	Inpatient/outpatient	138	100	Cannabis use; Sporadic or regular use	-Official criminal records obtained from Home Office Offenders Index (OI) and the Police National Computer (i.e., violence against a person, sexual offenses, robbery)	LOW
Johnson et al. (2016)	United States	Retrospective	Inpatient/outpatient	95	100	Cannabis use; Medical records/ self-reported	-Self-reported or documented history of violence	MODERATE
Koen et al. (2004)	Africa	Cross-sectional	Inpatient/outpatient	70	100	Cannabis use; Urine drug screening test	-Physical violence against self, others or objects, or violent verbal threats as reported by family, or by staff or observed during interviews -Overt Aggression Scale	LOW
Krakowski et al. (2016)	United States	Cross-sectional	Inpatient/outpatient	59	100	Cannabis abuse; DSM-IV	-Life History of Aggression (LHA) completed on the basis of self-report, chart review and official records of arrests, convictions, parole, and probation obtained from the Division of Criminal Justice Services	VERY LOW

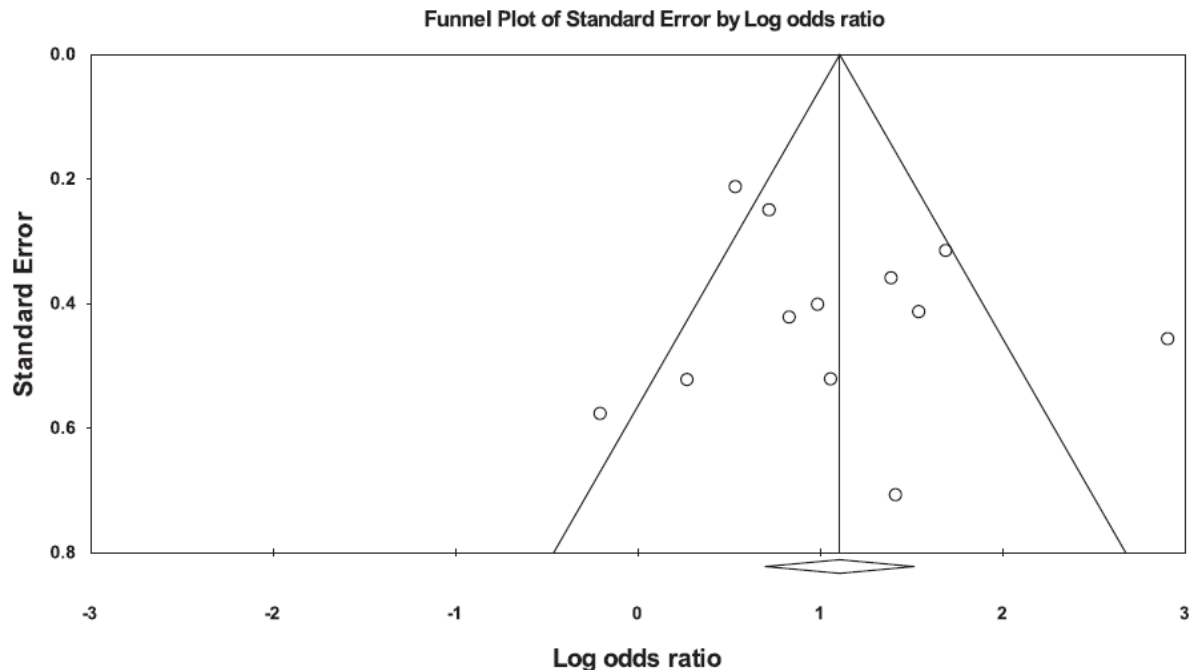
**Table 1.2.** (continued)

Author, year	Geographic setting	Study design	Setting	Population with severe mental illness (SMI)		Measure: cannabis	Measure: violence	Quality of observational study (GRADE system)
				Sample analyzed	% SMI			
Moulin et al. (2018)	Switzerland	Prospective	Inpatient/ outpatient	240	100	Cannabis use disorder; DSM-IV/ Case Manager Rating Scale (CMRS)	-Information regarding the occurrence of violent offenses (Swiss Criminal Code) and violent behavior (i.e., assault & battery) with a self-reported baseline questionnaire -Additional information through contact with a significant other and the forensic psychiatric services (hetero reporting of aggression) -Staff Observation Aggression Scale (SOAS-R Scale) during hospitalization	MODERATE
Rao et al. (2007)	England	Cross-sectional	Inpatient/ outpatient	459	72	Cannabis use; Semi-structured interview	-History of violence (i.e., any conscious action against a person that produced injury including bruising); Verbal aggression and damage to inanimate objects & property were examined separately	MODERATE
Rolin et al. (2018)	United States	Cross-sectional	Inpatient/ outpatient	373	100	Cannabis use; Self report, collaterals, medical record and urine toxicology screening	-Violence ideation or behavior based on self-reports, collaterals and medical records	MODERATE



### 2.5.2. Heterogeneity and publication bias

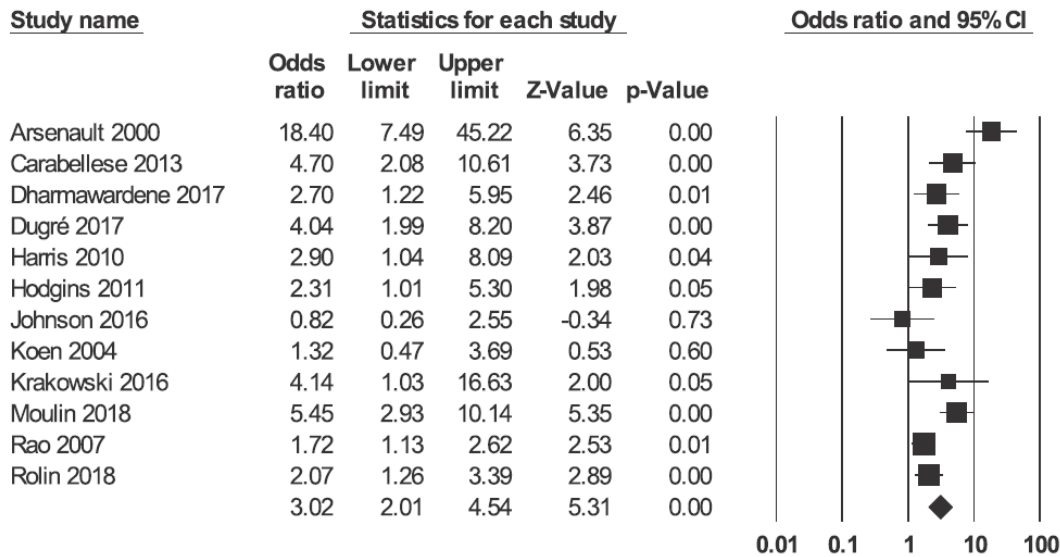
The overall database was characterized by a high level of heterogeneity ( $Q$ value = 37.5,  $p=0.0001$ ,  $I^2 = 70.7\%$ ). Egger's test indicated no publication bias ( $t = 0.8$ ;  $p = 0.43$ ) (see **Figure 1.2**).



**Figure 1.2.** Egger's test for publication bias.

### 2.5.3. Cannabis-violence relationship

The OR from the pooled 12 studies was 3.02 (CI = 2.01–4.54,  $p=0.0001$ ) (**Figure 1.3**). When removing the study by Arseneault et al. (2000) as an outlier, the OR diminished slightly to 2.6 (CI = 1.88–3.58,  $p=0.0001$ ). For details on the sub-analyses, please see **Table 1.3**. First, there was no difference between studies comprising of entirely SMI (OR = 3.01, CI = 1.8–5.04,  $p=0.0001$ ) in comparison to more mixed study samples (OR = 3.05, CI = 1.35–6.91,  $p=0.007$ ). Second, the risk of violence was significantly higher for cannabis use disorder (OR = 5.08, CI = 3.27–10.28,  $p=0.0001$ ) in comparison to cannabis use (OR = 2.04, CI = 1.36–3.05,  $p=0.001$ ). Mixed use (both use and misuse together) had an OR of 4.7 (CI = 1.56–14.18,  $p=0.006$ ). Third, when considering the 4 studies having adjusted for confounding factors, the OR was 2.82 (CI = 1.89–4.23,  $p=0.0001$ ).



**Figure 1.3.** Forest plot of the association between cannabis use and violence in patients with severe mental illnesses.

**Table 1.3.** Sub-analyses included in the meta-analysis.

Sub-analysis	Number of studies (k)	Effect size (OR)	95% confidence interval	p-value	Q	Heterogeneity p-value	I <sup>2</sup>
<b>% of severe mental illness</b>							
100% sample	9	3.01	1.8-5.04	0.0001	29.5	0.0001	72.9 %
< 100% sample	3	3.05	1.35-6.91	0.0007	7.1	0.029	71.8 %
<b>Type of cannabis use</b>							
Misuse	4	5.8	3.27-10.28	0.0001	10.2	0.017	70.5 %
Mixed	1	4.7	1.56-14.18	0.006	-	-	-
Use	7	2.04	1.36-3.05	0.001	7.9	0.24	24.3 %
<b>Adjustments for confounding factors</b>							
Adjustments <sup>a</sup>	12	2.82	1.89-4.23	0.0001	35.0	0.0001	68.5 %
<b>Without outlier</b>							
Without Arsenault et al. (2000)	11	2.6	1.88-3.58	0.0001	19.6	0.034	48.9 %

<sup>a</sup> Studies adjusting for confounding factors included: Carabellese et al. (2013) (psychiatric disorder, sex, age); Dugré et al. (2017) (effects of time, other substances used, age, age at first hospitalization, sex, ethnicity, schizophrenia spectrum disorders, affective disorders, psychopathic traits, impulsivity); Moulin et al. (2018) (main diagnosis, comorbid personality disorder); Rolin et al. (2018) (age, gender and health insurance).

## 2.6. Discussion

Our meta-analytical investigation aimed to elucidate the association between cannabis and violence in patients with SMI. The findings of this meta-analysis show a moderate association in the reviewed studies. Particularly of clinical interest and also as may be expected, the risk is substantially stronger for cannabis misuse. These findings are relevant as we exposed that cannabis use and violence are associated.

However, it is noteworthy that there is no single theory that purports to explain this specific relationship. The adverse acute psychopharmacological effects of cannabis use might have an effect on emotions and cognition by producing panic, loss of control, paranoia and the feeling of depersonalization; such effects may lead to aggressive behaviors. Particularly in those with SMI, cannabis use intoxication has been shown to produce an exacerbation in symptomatology (i.e., psychotic symptoms) that may further heighten the risk of violence (Gibbs et al., 2015; Moore and Stuart, 2005; Norström and Rossow, 2014; Schoeler et al., 2016a; van Rossum et al., 2009). Furthermore, the cannabis-violence association may be strong even during withdrawal (Smith et al., 2013). Hence, in dependent users, abstinence and withdrawal from cannabis may result in unpleasant effects leading to the likelihood of emotional outbursts (Moore and Stuart, 2005). Heightened aggression may further be an indication of a developmental predisposition for aggressive behavior (i.e., type of temperament, antisocial traits) (Moore and Stuart, 2005).

Nevertheless these theories rarely account for other factors that are not related to the pharmacological effects of cannabis such as interpersonal factors (i.e., peer influences) as well as contextual factors that may explain the positive association (Moore and Stuart, 2005). More precisely, the lifestyle of cannabis users may include a subgroup of individuals that present a higher tolerance for delinquency, greater desire to engage in risk-taking, rebellious and antisocial behaviors as well as more inclination to use other substances that are associated with violence such as alcohol (Goode, 2008; Hall and Degenhardt, 2007; Moore and Stuart, 2005).

Additionally, concerning the direction of the association, it is possible that a reverse relationship exists, that is that externalizing problems such as violence may result in the use of

cannabis; the association may likewise be reciprocal (Duarte et al., 2003; Schoeler et al., 2016b). Though few longitudinal investigations have been brought on the matter to clarify the direction, which is even more limited among studies on SMI. One of the studies included in the meta-analysis nevertheless concluded that persistent cannabis use predicted violence, whereas the reverse direction (i.e., persistent violence predicting cannabis use) was not statistically significant (Dugré et al., 2017).

This meta-analysis is not without its limitations. The available studies show numerous methodological weaknesses that should not be overlooked when interpreting our results. First, due to the panoply of definitions for violence and methods of assessment, we did not restrict studies to specific acts of violence, rather we were inclusive of all types of violent/aggressive behaviors to gain better insight on the matter. Second, beyond frequency of use, current studies did not conduct a detailed assessment of cannabis exposure/usage patterns (i.e., type of cannabis, number of joints, dosage, cannabis potency) (Temple et al., 2011), which may differentially be associated with violence. Studies that target dose-response analyses are needed. Moreover, studies should better differentiate between acute and chronic use of cannabis or intoxication and withdrawal and focus on disentangling the possible role of each one in their relationship with violence. Third, very limited studies have reported controlling for important static (i.e., psychopathic traits) and dynamic (i.e., alcohol and stimulant use) confounding factors, which are correlated with cannabis use and may have better explained the relationship (Macleod et al., 2004). Studies not having adjusted for the effects of these variables may have therefore overestimated the association. Fourth, since most data was cross-sectional and retrospective, evidence is limited as a basis for concluding any causal relations. Literature necessitates more longitudinal studies.

With the upcoming policy changes on cannabis internationally such as the 2018 Canadian legalization of cannabis, it is of high importance to better investigate its potential harmful effects on violence mostly in more vulnerable psychiatric populations to devise effective interventions. Cannabis use should be considered in violence risk prevention and management. Hitherto, this meta-analysis highlights the point that current research and practice have devoted insufficient attention to examining and addressing cannabis use among SMI in

relation with violence compared to other substances such as alcohol use. Larger, better quality studies should be conducted to clarify the cannabis-violence relationship in SMI.

## **2.7. Acknowledgments**

S.P. is holder of the Eli Lilly Canada Chair on schizophrenia research. A.D. is holder of a Junior 1 salary award from the Fonds de Recherche du Québec en Santé. L.D. and M.B. are holders of scholarships from the Fonds de Recherche du Québec en Santé and the Canadian Institute of Health Research, respectively.

## **2.8. Declaration of interest**

The authors declare no potential conflicts of interest.

## **2.9. References**

- Arseneault, L., Moffitt, T.E., Caspi, A., Taylor, P.J., Silva, P.A., 2000. Mental disorders and violence in a total birth cohort: results from the Dunedin Study. *Arch. Gen. Psychiatry* 57 (10), 979–986.
- Berg, C.J., Stratton, E., Schauer, G.L., Lewis, M., Wang, Y., Windle, M., Kegler, M., 2015. Perceived harm, addictiveness, and social acceptability of tobacco products and marijuana among young adults: marijuana, hookah, and electronic cigarettes win. *Subst. Use Misuse* 50 (1), 79–89.
- Borenstein, M., 2005. Software for publication bias. *Publication Bias in Meta-Analysis—Prevention, Assessment and Adjustments*. John Wiley & Sons, pp. 193–220.
- Carabellese, F., Candelli, C., Martinelli, D., La Tegola, D., Catanesi, R., 2013. Cannabis use and violent behaviour: a psychiatric patients cohort study in Southern Italy. *Riv. Psichiatr.* 48 (1), 43–50.
- Cooper, H., Hedges, L.V., Valentine, J.C., 2009. *The handbook of research synthesis and meta-analysis*. RSF 632.
- Dharmawardene, V., Menkes, D.B., 2017. Violence and self-harm in severe mental illness: inpatient study of associations with ethnicity, cannabis and alcohol. *Australas Psychiatry* 25 (1), 28–31.
- Douglas, K.S., Guy, L.S., Hart, S.D., 2009. Psychosis as a risk factor for violence to others: a meta-analysis. *Psychol. Bull.* 135 (5), 679–706.

- Duarte, R., Escario, J.J., Molina, J.A., 2003. Marijuana consumption and violence: is there a Bi-directional association? *Atl. Econ. J.* 31 (3) 292–292.
- Dugré, J.R., Dellazizzo, L., Giguère, C.É., Potvin, S., Dumais, A., 2017. Persistency of cannabis use predicts violence following acute psychiatric discharge. *Front. Psychiatry* 8, 176. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00176>.
- Egger, M., Smith, G.D., Schneider, M., Minder, C.J.B., 1997. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315 (7109), 629–634.
- Fazel, S., Gulati, G., Linsell, L., Geddes, J.R., Grann, M., 2009. Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 6 (8), e1000120.
- Gibbs, M., Winsper, C., Marwaha, S., Gilbert, E., Broome, M., Singh, S.P., 2015. Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 171, 39–47.
- Goode, E., 2008. *Drugs in American Society*, Seventh ed. McGraw-Hill, Boston, MA.
- Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G., Kunz, R., Brozek, J., Alonso-Coello, P., Montori, V., Akl, E.A., Djulbegovic, B., Falck-Ytter, Y., Norris, S.L., Williams Jr., J.W., Atkins, D., Meerphol, J., Schunemann, H.J., 2011. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J. Clin. Epidemiol.* 64 (4), 407–415.
- Hall, W., Degenhardt, L., 2007. Prevalence and correlates of cannabis use in developed and developing countries. *Curr. Opin. Psychiatry* 20 (4), 393–397.
- Harris, A.W., Large, M.M., Redoblado-Hodge, A., Nielsen, O., Anderson, J., Brennan, J., 2010. Clinical and cognitive associations with aggression in the first episode of psychosis. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 44 (1), 85–93.
- Hodgins, S., Calem, M., Shimel, R., Williams, A., Harleston, D., Morgan, C., Dazzan, P., Fearon, P., Morgan, K., Lappin, J., Zanelli, J., Reichenberg, A., Jones, P., 2011. Criminal offending and distinguishing features of offenders among persons experiencing a first episode of psychosis. *Early Interv. Psychiatry* 5 (1), 15–23.
- Johns, A., 2001. Psychiatric effects of cannabis. *Br. J. Psychiatry* 178 (2), 116–122.
- Johnson, J.M., Wu, C.Y., Winder, G.S., Casher, M.I., Marshall, V.D., Bostwick, J.R., 2016. The effects of cannabis on inpatient agitation, aggression, and length of stay. *J. Dual Diagn.* 12 (3–4), 244–251.

- Koen, L., Kinnear, C.J., Corfield, V.A., Emsley, R.A., Jordaan, E., Keyter, N., Moolman-Smook, J.C., Stein, D.J., Niehaus, D.J.H., 2004. Violence in male patients with schizophrenia: risk markers in a South African population. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 38 (4), 254–259.
- Krakowski, M.I., De Sanctis, P., Foxe, J.J., Hoptman, M.J., Nolan, K., Kamiel, S., Czobor, P., 2016. Disturbances in response inhibition and emotional processing as potential pathways to violence in schizophrenia: a high-density event-related potential study. *Schizophr. Bull.* 42 (4), 963–974.
- Lipsey, M.W., Wilson, D.B., 2001. *Practical Meta-Analysis*. Sage Publications, Inc.
- Macleod, J., Oakes, R., Copello, A., Crome, I., Egger, M., Hickman, M., Oppenkowski, T., Stokes-Lampard, H., Davey Smith, G., 2004. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet* 363 (9421), 1579–1588.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D., 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann. Intern. Med.* 151 (4), 264–269.
- Moore, T.M., Stuart, G.L., 2005. A review of the literature on marijuana and interpersonal violence. *Aggress. Violent Behav.* 10 (2), 171–192.
- Moulin, V., Baumann, P., Gholamrezaee, M., Alameda, L., Palix, J., Gasser, J., Conus, P., 2018. Cannabis, a significant risk factor for violent behavior in the early phase psychosis. Two patterns of interaction of factors increase the risk of violent behavior: cannabis use disorder and impulsivity; cannabis use disorder, lack of insight and treatment adherence. *Front. Psychiatry* 9, 294.
- Norström, T., Rossow, I., 2014. Cannabis use and violence: is there a link? *Scand. J. Public Health* 42 (4), 358–363.
- Patel, R., Wilson, R., Jackson, R., Ball, M., Shetty, H., Broadbent, M., Stewart, R., McGuire, P., Bhattacharyya, S., 2015. Cannabis use and treatment resistance in first episode psychosis: a natural language processing study. *Lancet* 385, S79.
- Paulson, J.F., Bazemore, S.D.J.J., 2010. Prenatal and postpartum depression in fathers and its association with maternal depression: a meta-analysis. *JAMA* 303 (19), 1961–1969.

- Rao, H., Luty, J., Trathen, B., 2007. Characteristics of patients who are violent to staff and towards other people from a community mental health service in South East England. *J. Psychiatr. Ment. Health Nurs.* 14 (8), 753–757.
- Rolin, S.A., Marino, L.A., Pope, L.G., Compton, M.T., Lee, R.J., Rosenfeld, B., Rotter, M., Nossel, I., Dixon, L., 2018. Recent violence and legal involvement among young adults with early psychosis enrolled in Coordinated Specialty Care. *Early Interv. Psychiatry* 1–9.
- Rosenthal, R., DiMatteo, M., 2001. Meta-analysis: recent developments in quantitative methods for literature reviews. *Annu. Rev. Psychol.* 52 (1), 59–82.
- Schoeler, T., Monk, A., Sami, M.B., Klamerus, E., Foglia, E., Brown, R., Camuri, G., Altamura, A.C., Murray, R., Bhattacharyya, S., 2016a. Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 3 (3), 215–225.
- Schoeler, T., Theobald, D., Pingault, J.-B., Farrington, D.P., Jennings, W.G., Piquero, A.R., Coid, J.W., Bhattacharyya, S., 2016b. Continuity of cannabis use and violent offending over the life course. *Psychol. Med.* 46 (8), 1663–1677.
- Smith, P.H., Homish, G.G., Leonard, K.E., Collins, R.L., 2013. Marijuana withdrawal and aggression among a representative sample of U.S. marijuana users. *Drug Alcohol Depend.* 132 (1–2), 63–68.
- Swanson, J.W., Swartz, M.S., Van Dorn, R.A., Elbogen, E.B., Wagner, H.R., Rosenheck, R.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Lieberman, J.A., 2006. A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 63 (5), 490–499.
- Temple, E.C., Brown, R.F., Hine, D.W., 2011. The 'grass ceiling': limitations in the literature hinder our understanding of cannabis use and its consequences. *Addiction* 106 (2), 238–244.
- United Nations Office on Drugs and Crime, 2016. *World Drug Report*. United Nations Publication.
- van Rossum, I., Boomsma, M., Tenback, D., Reed, C., van Os, J., 2009. Does cannabis use affect treatment outcome in bipolar disorder?: A longitudinal analysis. *J. Nerv. Ment. Dis.* 197 (1), 35–40.
- Witt, K., Van Dorn, R., Fazel, S., 2013. Risk factors for violence in psychosis: systematic review and meta-regression analysis of 110 studies. *PLoS One* 8 (2), e55942.



## **Chapitre 3. Article #2: « Trajectories of dynamic risk factors as predictors of violence and criminality in patients discharged from mental health services: A longitudinal study using growth mixture modeling »**

Auteurs : Méli<sup>s</sup>sa Beaudoin, Stéphane Potvin, Laura Dellazizzo, Mimosa Luigi, Charles-Edouard Giguère, Alexandre Dumais

Publié le 9 mai 2019 dans *Frontiers in Psychiatry*, volume 10, article 301.

### **3.1. Abstract**

*Background:* Individuals with severe mental illnesses are at greater risk of offenses and violence, though the relationship remains unclear due to the interplay of static and dynamic risk factors. Static factors have generally been emphasized, leaving little room for temporal changes in risk. Hence, this longitudinal study aims to identify subgroups of psychiatric populations at risk of violence and criminality by taking into account the dynamic changes of symptomatology and substance use.

*Method:* A total of 825 patients from the MacArthur Violence Risk Assessment Study having completed five postdischarge follow-ups were analyzed. Individuals were classified into outcome trajectories (violence and criminality). Trajectories were computed for each substance (cannabis, alcohol, and cocaine, alone or combined) and for symptomatology and inputted as dynamic factors, along with other demographic and psychiatric static factors, into binary logistic regressions for predicting violence and criminality. Best predictors were then identified using backward elimination, and receiver operator characteristic (ROC) curves were calculated for both models.

*Results:* Two trajectories were found for violence (low versus high violence). Best predictors for belonging in the high-violence group were low verbal intelligence (baseline), higher psychopathy (baseline) and anger (mean) scores, persistent cannabis use (alone), and persistent moderate affective symptoms. The model's area under the curve (AUC) was 0.773. Two trajectories were also chosen as being optimal for criminality. The final model to predict high

criminality yielded an AUC of 0.788, retaining as predictors male sex, lower educational level, higher score of psychopathy (baseline), persistent polysubstance use (cannabis, cocaine, and alcohol), and persistent cannabis use (alone). Both models were moderately predictive of outcomes.

*Conclusion:* Static factors identified as predictors are consistent with previously published literature. Concerning dynamic factors, unexpectedly, cannabis alone was an independent co-occurring variable, as well as affective symptoms, in the violence model. For criminality, our results are novel, as there are very few studies on criminal behaviors in nonforensic psychiatric populations. In conclusion, these results emphasize the need to further study the predictors of crime, separately from violence and the impact of longitudinal patterns of specific substance use and high affective symptoms.

### **3.2. Keywords**

Risk factors; Violence; Criminality; Psychiatric patients; Substance use; Longitudinal study; Growth mixture models

### **3.3. Introduction**

Violence is a complex and multifactorial issue that has serious health and social consequences (1). In comparison to the general population, both violence and criminality have been widely shown to be increased in those with psychiatric illnesses such as affective and psychotic disorders (2–5). The association between psychiatric illnesses and violence is complex mainly due to the interplay of a variety of static and dynamic factors (6, 7). It has been quite well established that risk factors for offending act in a cumulative and interactive manner (8). The state of knowledge suggests that the occurrence of violence is associated with a number of sociodemographic variables (e.g., age, gender, economic and social living status), substance use, a history of antisocial and violent acts, as well as psychopathic personality (9, 10). Yet, while there has been increasing literature on dynamic risk factors, research has paid more attention to risk status at a specific time point, which emphasizes static risk factors for violence (11).

To date, studies on patients with psychiatric disorders have not used models (i.e., growth mixture modeling) to predict violence and/or criminality with specific trajectories of dynamic

risk factors. Longitudinal research using individual trajectory analyses may allow for an evaluation of how variations in these dynamic factors can influence the risk for violence over time and how emerging profiles may be more associated with such behavior. More specifically, there is evidence to suggest that positive psychotic symptoms are significantly related to violence, but no studies have investigated the fluctuation of these symptoms over time and the relationship between these variations and violence/criminality (9). Furthermore, anger and hostility have been shown to be associated with violence among psychiatric patients and have been associated with impulsivity, resulting in a heightened likelihood of aggressive behavior (11). However, in comparison to other negative emotional components such as anxiety and depression, less is known about the construct of anger and how its patterns in time influence violence outcomes, which warrants more studies. Moreover, beyond symptomatology, a wealth of research has shown that substance use and substance use disorder (SUD) are among the most crucial dynamic risk factors established in individuals with mental disorders (3, 4, 12, 13). Alcohol has been the substance most frequently studied and cited as being related to subsequent aggressive and violent behavior (14). Fewer studies have examined the relation between the use of illicit drugs, such as cocaine and cannabis, and violence, and these have yielded more ambiguous findings (15, 16). Moreover, longitudinal patterns of substance use identified in previous research were considerably heterogeneous (17). All in all, there have been a limited number of high-quality longitudinal studies that investigated the relationship between particular psychiatric symptoms, types of substances, and specific criminal and/or violent outcomes (18). Also, studies have had important shortcomings. For example, they have focused on a limited set of drugs (e.g., alcohol only, alcohol and cocaine only) or have combined different types of drugs, making it difficult to assess the potential unique effects of other drugs. Other limitations include focusing exclusively on history of violence or overall violence, and not distinguishing among different types of violent acts or longitudinal profiles of violent offenders.

This longitudinal study thus aims to extend prior research by taking into account the dynamism of important risk factors of violence and criminality such as psychotic and mood symptomatology and substance use patterns while considering other confounding factors to better predict violence and/or criminality. In an attempt to more fully describe the longitudinal patterns of problematic behavior, growth mixture trajectory analytical techniques will be

employed to categorize individuals based upon common attributes (e.g., levels of violence/crime, substance use, and symptomatology over time). This will likely aid in understanding how certain profiles interact and are associated with patterns of violence and/or criminality. We hypothesized that trajectories with higher levels of polysubstance use (cannabis, cocaine, and alcohol) and negative affect problems (i.e., hostility, anger) in recently discharged psychiatric patients from the MacArthur Violence Risk Assessment Study (MVRAS) will be strong predictors of higher violence as well as criminality trajectories, while accounting for a variety of confounding factors of violence.

### **3.4. Methods**

#### ***3.4.1. Study Design***

The participants were part of the MVRAS, which comprised 1,136 male and female patients who were recruited before their discharge from three different psychiatric facilities chosen for their geographic and patient diversity (Western Missouri Mental Health Center, Kansas City; Western Psychiatric Institute and Clinic, Pittsburgh; Worcester State Hospital and the University of Massachusetts Medical Center, Worcester). Inclusion criteria included patients who were aged between 18 and 40; spoke English; were Caucasian or of African-American ethnicity (or Hispanic, in Worcester only); and had a chart admission diagnosis of a psychotic, mood, substance, or personality disorder. Subjects were excluded if they had been hospitalized for over 21 days before being admitted.

Data were collected between 1992 and 1995; patients completed a baseline interview in the hospital and five subsequent interviews every 10 weeks during their first year following their discharge. Interviews with the patients were conducted in person (89%) or by telephone (11%). During each interview, the patient had to choose a collateral (i.e., a person who was the most familiar with their behavior in the community), or the interviewer suggested the most appropriate person based on a review of the subject's social network data. Collateral interviews were then conducted (45% in person and 55% by telephone). Finally, records on arrests obtained at the end of the 1-year follow-up period were also a source of information for the patient's behavior in the community. These records contained arrests that occurred during each follow-up period. The detailed protocol of the MVRAS can be found elsewhere (19).

During the study period, 12,873 persons were admitted, of whom 7,740 met the eligibility criteria, and 1,695 were approached for consent. The refusal rate was 29% (N = 492), and 67 enrolled subjects were released before the first interview could take place. A total of 1,136 participants were then assessed at baseline. The included participants were significantly younger, less likely to suffer from schizophrenia, and more likely to abuse drugs/alcohol and to have a personality disorder than patients who refused to participate. In our study, 825 participants were selected due to their longitudinal profile, as they had at least two follow-up assessments. Compared to enrolled patients lost to follow-up, the included participants were more likely to have a history of alcohol/drug abuse and less likely to have a chart history of violence toward others.

### **3.4.2. Assessments**

*Violence:* At each time point interview, the participants were asked several questions regarding the violent behaviors they committed during the 10 previous weeks. Violence was evaluated with the *MacArthur Community Violence Instrument* and was classified into three categories, according to the two constructs of violence labeled in published reports from the MVRAS (19, 20): 1) no violence, 2) other aggressive acts (a battery that did not result in physical injury), and 3) serious violence (a battery that resulted in physical injury, sexual assaults, assaultive acts that involved the use of a weapon, or threats made with a weapon).

*Criminality:* The level of criminality during the 1-year follow-up period was estimated with the number of arrests in the 10 weeks before each time point. This was retrieved with criminal records obtained at the end of the entire follow-up period (19). Arrests linked to substance use (e.g., selling, possession) were differentiated to assess the influence of specific substance use on other types of arrests. Crimes before baseline either against a person or against property were also considered as two dichotomous variables (i.e., presence or absence) to predict violence and criminality during the 1-year follow-up period.

*Substance use (dynamic):* At each time point, participants were asked about their use of substances (alcohol, cannabis, and cocaine) since the previous time point. This was obtained by self-reported measures comprising the number of days in a typical week of having used alcohol, cannabis, and/or cocaine (19).

*Symptomatology (dynamic)*: Common psychiatric symptoms were assessed at each time point with the *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) (21), which is a widely used semistructured interview rated by clinicians comprising 18 items. The total score of the BPRS showed very good reliability, as expressed by the intraclass correlation ( $R = 0.78$ ,  $p < 0.001$ ), and a good validity, with the global estimate showing a correlation of  $R = 0.66$  ( $p < 0.01$ ) (22). Items were separated into five subscales based on Shafer (23): 1) positive symptoms (thought content, conceptual disorganization, hallucinatory behavior, grandiosity), 2) negative symptoms (blunted affect, emotional withdrawal, motor retardation), 3) affective symptoms (anxiety, guilt, depression, somatic), 4) resistance (hostility, uncooperativeness, suspiciousness), and 5) activation (excitement, tension, mannerisms–posturing).

*Psychopathic traits (static)*: The *Psychopathy Checklist: Screening Version* (PCL:SV) (24), containing 12 items, was used to assess psychopathic traits at baseline. Each item is rated on a three-point scale (0—nonapplicable; 1—possibly or partially present; 2— present). The total score ranges from 0 to 24. This tool has good psychometric properties in psychiatric patients. The PCL:SV shows good structural reliability, with a mean Cronbach’s alpha of 0.80. The total score also has good interrater reliability, with the intraclass correlation coefficient averaging around 0.80. The PCL:SV also has a good concurrent validity with the Psychopathy Checklist-Revised (PCL-R): first, its items are strongly related to the PCL-R items from which they are derived, and second, the correlation between total scores on the two tests is about 0.90 (24, 25). The baseline total score was used as a continuous variable to predict violence and criminality.

*Impulsivity (static)*: The *Barrat Impulsiveness Scale* (BIS-11) (26), a 30-item self-report questionnaire, was used to assess attentional, motor, and cognitive/nonplanning impulsiveness. For most subjects, it was administered twice, at follow-up 1 and again at follow-up 3. Each item is rated on a four-point scale (1—never/rarely; 2—occasionally; 3—often; 4—almost always/always). The total score is internally consistent and is useful to measure impulsiveness among patient and inmate populations, with a Cronbach’s alpha of 0.83 in general psychiatric patients (26). The total score (mean of the two measures) was used as a continuous variable to predict violence and criminality.

*Anger (static)*: The *Novaco Anger Scale* (NAS) (27) is a 60-item self-report questionnaire designed to evaluate anger as a problem of psychological functioning and physical health and to assess therapeutic change. For most subjects, it was administered twice, at follow-up 1 and again at follow-up 3. The NAS yields four subscale scores (cognitive, arousal, behavioral, and anger regulation) and a total score. This instrument was developed for use in both the general population and clinical samples; it can therefore be used in those with a psychiatric illness. Each item is rated on a three-point scale (1—never true; 2—sometimes true; 3—always true). Internal reliability for the total score was 0.94 (27), and the 1-month test–retest reliability ranged from 0.78 to 0.91 (28). We used the total score (mean of the two measures) as a continuous variable to predict violence and criminality.

*Imagined violence (static)*: The *Schedule of Imagined Violence* (SIV) (29) is a structured set of eight questions developed specifically for the MVRAS. Based on the answers of the participants to the first two questions at each time point, they were then assigned into two categories: 1) SIV+ or 2) SIV–. SIV+ status required them to further report ever having thoughts about physically harming others (Q1), and if so, the last time this happened had to be within the past 2 months (Q2). SIV status (+ or –, based on time points 1 to 5) was used as a dichotomous variable in predictive models for violence and criminality.

*Delusions (static)*: To assess if the participant had delusions, a set of questions was administered at each time point, which was mostly obtained from the *Diagnostic Interview Schedule* (DIS). Interviewers were then asked to judge, using the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd version, revised* (DSM-III-R) definition of delusions, on the basis of all information available to them, whether the subjects were possibly/definitely delusional or whether the responses reflected reality or some other nondelusional perception. To ensure consistency, a psychiatrist reviewed all screening forms, which contained the subjects' verbatim descriptions of their beliefs. If necessary, they were also able to listen to the audiotapes of the interview (19). The presence or absence of delusions (at follow-ups 1 to 5) was used as a dichotomous variable in predictive models for violence and criminality.

*Verbal IQ (static)*: Verbal IQ was assessed at baseline using the *Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised* vocabulary subtest (30), which contains 35 items and has

demonstrated excellent psychometric properties (30). The verbal IQ score was used as a continuous variable to predict violence and criminality.

*Social support (static)*: Social support was estimated by the size of the participant's social network at baseline (31) with the semistructured interview entitled *Social Network Inventory* (19). Participants were asked to name every person in their social network; the number of people identified was used as a continuous variable to predict violence and criminality.

*Education level (static)*: The highest level of schooling was self-reported during the baseline interview. The variable was coded into the number of years if the participant did not complete high school, or according to the following codes: 12—high school graduate; 13—1 year of college; 14—2 years of college, 15—3 years of college; 16—college graduate; 17—some graduate schooling; 18—graduate degree; and 19/20—postgraduate studies. The number of years of education was used as a continuous variable to predict violence and criminality.

*Childhood adversity (static)*: Childhood adversity was estimated by whether participants were beaten by their parents during their childhood or adolescence and by whether their parents were beating each other. This information was self-reported in the “family history” section of the baseline interview (19). The three variables “beat as a child” (i.e., childhood victimization, up to 12 years old), “beat as a teenager” (i.e., adolescence victimization, after the age of 12), and “parents beat each other” were used as dichotomous variables (presence/absence) to predict violence and criminality.

*Previous hospitalizations (static)*: Information about previous hospitalizations (i.e., age at first hospitalization, number of hospitalizations) was self-reported during the baseline interview (19). The number of prior hospitalizations, the age at first hospitalization, and the number of years since the first hospitalization (at baseline) were used as continuous variables to predict violence and criminality

### **3.4.3. Statistical Analysis**

*Trajectories*: Trajectories were estimated for violent behaviors, number of arrests, substance use (cocaine, cannabis, alcohol), and symptoms (positive, negative, affect, resistance, activation) throughout the follow-up using growth mixture models. The optimal number of clusters was



determined by using the sample-size-adjusted *Bayesian information criterion* (aBIC) that showed the lowest value or the first value before only a very small decrease of aBIC was observed. Other properties of the model like entropy were also examined to ensure that the groups had good separation. A probit link was used for the violence outcome, because the variable was a three-group gradient of violence (1—no violence; 2—other aggressive acts; 3—violence). Criminality was modeled using a log link and assuming a negative binomial count distribution. Symptom scores were analyzed assuming a normal distribution. Membership indicators of subgroups of clusters were used afterward as dichotomous variables describing patterns of violence and criminality.

*Descriptive analysis:* The primary outcomes (violence and criminality) were compared against all covariates (static risk factors—demographics, psychopathic traits, impulsivity, anger, verbal IQ, social support, education level, childhood adversity, previous hospitalizations; dynamic co-occurring factors—membership in substance use subgroups, membership in symptom trajectories, violence fantasies, delusions). These variables were selected based on theoretical assumptions about the predictors of violence and/or criminality. For scales administered twice (impulsivity and anger), we used the mean scores as predictive “static” variables, as they almost did not vary across time. Pearson’s chi-squared test was used to assess dichotomous outcomes differences. For continuous variables, normality was first assessed with the Shapiro–Wilk test. Differences between them were then assessed with t-tests (for normal variables) or Mann–Whitney tests (for non-normal variables) reporting p-values.

*Logistic regressions:* Binary logistic regression models were built at the individual level, accounting for data clustering to assess associations between potential predictors and violence clusters (no/low violence versus moderate/high violence) and between potential predictors and criminality clusters (no/low criminality versus moderate/high criminality). Variables in the descriptive statistics significant at  $p < 0.1$  were entered. Backward elimination of variables was then conducted, which is less likely to encounter type II errors than forward elimination (32). Removal testing was based on the likelihoodratio test on the maximum partial likelihood estimates. At each step, the model was reestimated until all variables were significant ( $p < 0.05$ ).

*Receiver operator characteristic (ROC) curves:* The predictive accuracy of risk assessment scores was then examined using receiver operator characteristic (ROC) curves for violence and criminality, separately. Graphically, the ROC measurement is often represented in the form of a curve that describes the rate of true positives (sensitivity: the fraction of positives that are actually detected) as a function of the rate of false positives (specificity: the fraction of negatives that are incorrectly detected) for each possible score on the scale. The area under the curve (AUC) represents an indicator of the overall predictive accuracy of the instrument's scores, which allows comparison with other risk assessment tools. AUCs reflect the probability that the risk score of a randomly chosen offender would be higher than the risk score of a randomly chosen nonoffender.

*Software:* All analyses were performed using SPSS 25 (33) except for growth curve mixture models, which were estimated using Mplus Version 8 (34).

## **3.5. Results**

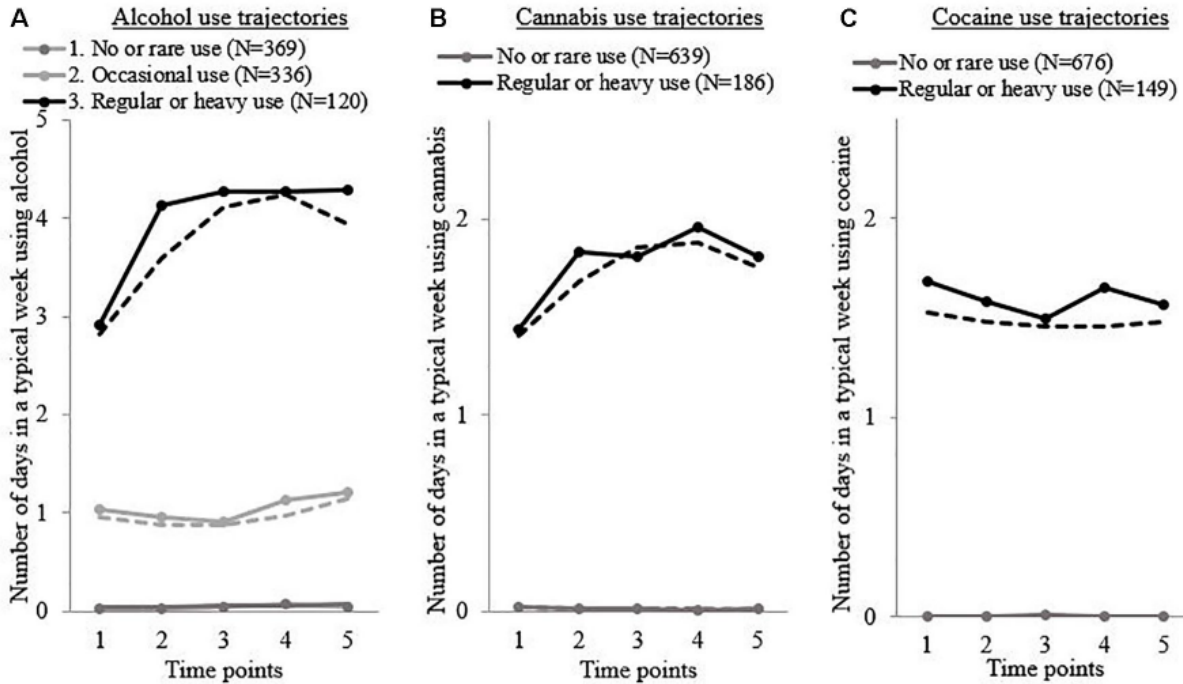
### ***3.5.1. Sample Characteristics***

In the final sample of 825 subjects with a longitudinal profile, the mean age was 30.0 years (SD = 6.2; range: 18–40). The highest education level was a high school diploma (41.9%). The majority were men (57.3%), were Caucasian (66.9%), had never been married (57.8%), and had a primary diagnosis of depression (56.0%). Other diagnoses included schizophrenia (15.2%), bipolar disorder (14.2%), mania (8.7%), and schizoaffective disorder (6.2%). These primary diagnoses did not significantly differ between the violence groups or criminality groups. Furthermore, close to half the sample had had lifetime drug (49.5%) or alcohol (49.7%) dependence; 32.9% were suffering from alcohol dependence at baseline; and a quarter, from drug dependence. After the baseline, 33.4% consumed drugs at the first follow-up, 34.29% at the second, 30.6% at the third, 29.9% at the fourth, and 28.3% at the final follow-up.

Regarding violence at postdischarge, most participants showed no signs of violence or committed very few incidents (N = 495; 60%), while 40% (N = 330) were classified in the high-violence group. As for non-substance-related criminality, 103 (12.7%) fell into the group with many arrests (two to four) during the follow-up year.

### 3.5.2. Growth Mixture Models

Trajectories were calculated for substance use, symptoms, violence, and criminality across all five follow-ups. For most participants, membership in each trajectory was high (>0.80); these probabilities are described in the **Supplementary Table 2.1**. Substance use and symptom clusters are graphically presented in **Figures 2.1** and 2.2, respectively.



**Figure 2.1. Substance use clusters based on the number of substance-using days in a typical week in recently discharged psychiatric patients across follow-up visits 1 to 5.** (A) Alcohol use trajectories, (B) cannabis use trajectories, and (C) cocaine use trajectories. Solid lines: self-reported typical number of days using this substance, by people who probably belong to this group (probability > 0.5). Dotted lines: predicted number of days using this substance when belonging to this group, according to the model. N = 825.

Substance use: Different clusters have been calculated for alcohol, cocaine, and cannabis use, based on the number of days the subject used the substance in a typical week (see **Figure 2.1**). Cocaine and cannabis trajectories show two distinct profiles of individuals: the first trajectory represents individuals who never or almost never consumed, and the second, those who consumed occasionally or frequently. For alcohol, three groups were estimated: the first one shows very low (no or rare) alcohol consumption, the second represents occasional drinkers (who drink approximately 1 day per week), and the third group are considered moderate to

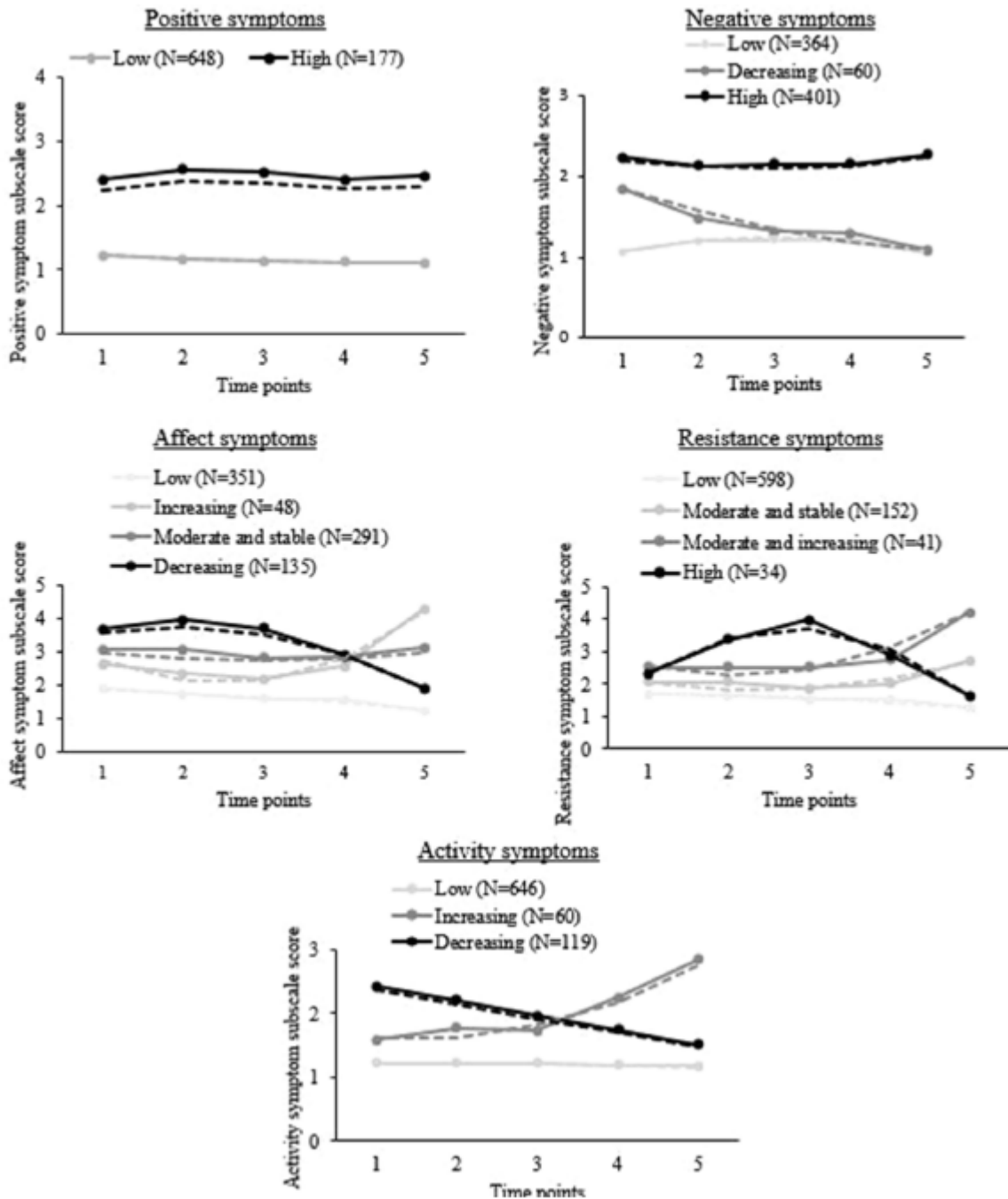
frequent drinkers (drinking 3–4 days per week). For every group of substance users, consumption remained fairly stable over time.

The first two groups of alcohol users were merged, as they were associated with neither violence nor criminality, in order to obtain more people in each group. Afterward, trajectories were crossed to distinguish every type of substance user (those who did not consume anything versus those who consumed cannabis, cocaine, and alcohol combined), resulting in eight subgroups of substance users (see **Table 2.1**).

**Table 2.1. Cannabis, cocaine and alcohol user subgroups based on previously calculated substance use trajectories.** N = 825

	<b>Cannabis: rare/no use (first trajectory)</b>		<b>Cannabis: regular/heavy use (second trajectory)</b>	
	<b>Cocaine: rare/no use (first trajectory)</b>	<b>Cocaine: regular/heavy use (second trajectory)</b>	<b>Cocaine: rare/no use (first trajectory)</b>	<b>Cocaine: regular/heavy use (second trajectory)</b>
<b>Alcohol:</b> No use/rare/ Occasional (first and second trajectories, merged)	1. “No/low substance use” subgroup (N=389)	2. “Cocaine only” subgroup (N=37)	3. “Cannabis only” subgroup (N=18)	4. “Cannabis + cocaine” subgroup (N=14)
<b>Alcohol:</b> Regular/heavy use (third trajectory)	5. “Alcohol only” subgroup (N=153)	6. “Cocaine + alcohol” subgroup (N=38)	7. “Cannabis + alcohol” subgroup (N=103)	8. “Cannabis + cocaine + alcohol” subgroup (N=57)

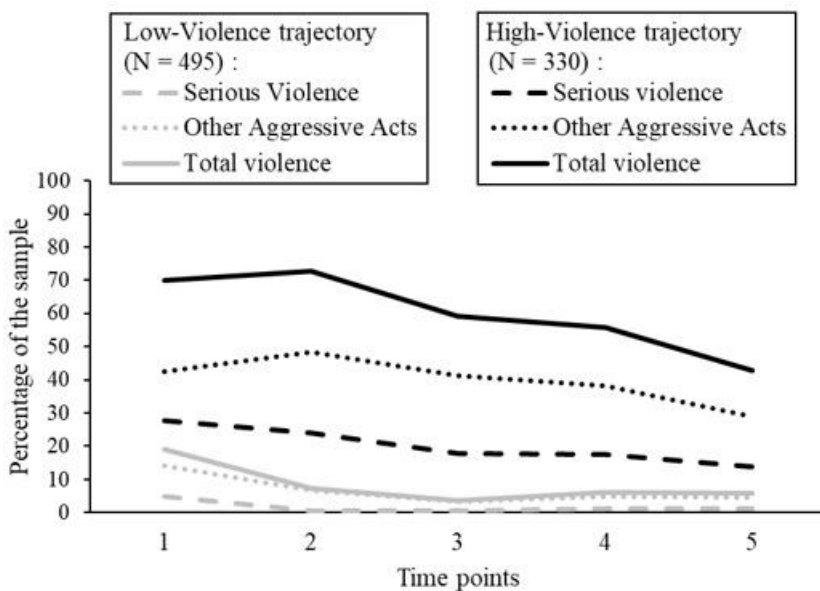
*Symptoms:* For psychiatric symptomatology, trajectories were calculated for each of the five subscales of the BPRS [(A) positive, (B) negative, (C) affect, (D) resistance, and (E) activity]. Each symptom trajectory was named after the pattern that was observed as seen in **Figure 2.2**.



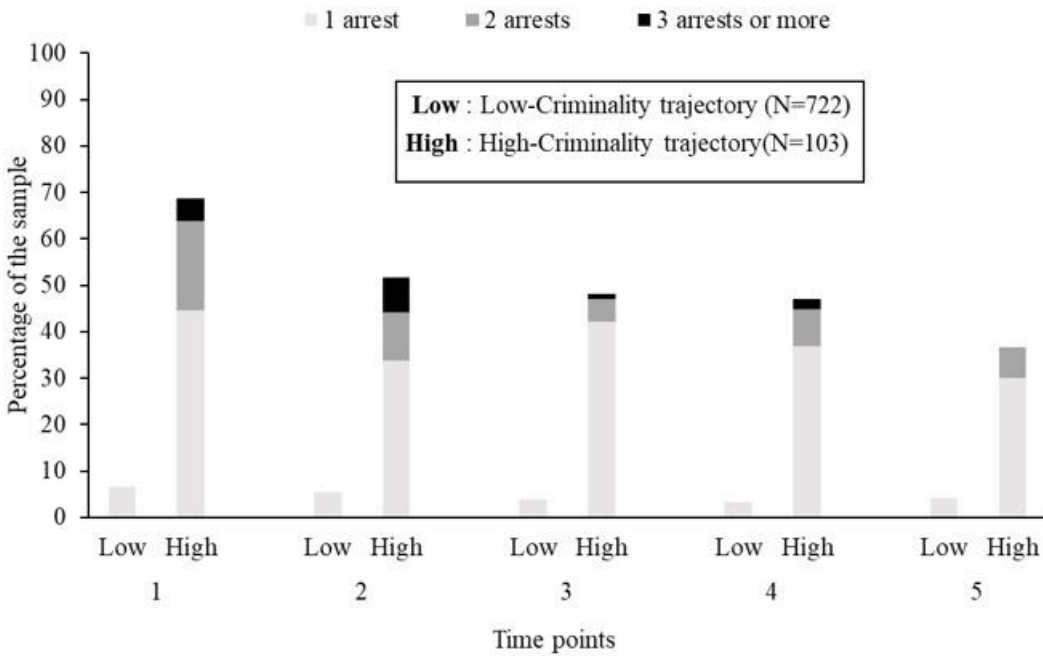
**Figure 2.2. Symptom clusters based on the subscales of the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) in recently discharged psychiatric patients across follow-up visits 1 to 5.** Solid lines: observed symptomatology in people who probably belong to the group (probability > 0.5), as measured with the BPRS. Dotted lines: predicted symptomatology when belonging to this group, according to the model. N = 825.

*Violence:* Trajectories for violence were built based on self-reported type of violent behaviors across the 1-year follow-up period. A two-cluster model was optimal to describe the evolution of violence following discharge. The first group expressed very few violent acts (low violence), while the second group demonstrated repeated violent and other aggressive acts (high violence) throughout the follow-up, as illustrated in **Figure 2.3**. Both trajectories remained quite stable across time.

*Criminality:* For criminality, a two-trajectory model was optimal to describe the evolution of the number of arrests throughout the follow-up: the first group showed very few arrests (low criminality), and the second, repeated multiple arrests across time points (high criminality). Arrests in these two groups are presented in **Figure 2.4**. Trajectories did not increase or decrease much in time.



**Figure 2.3.** Proportion of recently discharged psychiatric patients classified into the categories of serious violence and other aggressive acts in both violence trajectories across follow-up visits 1 to 5. N = 825.



**Figure 2.4. Percentage of recently discharged psychiatric patients who have been arrested and number of arrests in both criminality trajectories across follow-up visits 1 to 5.** Substance-use-related arrests have been excluded. N = 825.

### ***3.5.3. Determining Variables Associated to Membership in High-Violence or High-Criminality Clusters***

As described, descriptive analyses were used to identify potential predictors of violence and criminality. All variables considered in this step (including membership to substance use and symptom trajectories) are presented in **Table 2.2**. All variables positively associated ( $p < 0.10$ ) with belonging (probability  $> 0.5$ ) in the high-violence or high-criminality trajectories were then included in logistic regressions. Chart admission diagnoses were excluded, as they were not confirmed within the study, and the same information was more precisely covered with symptomatology and substance use.

**Table 2.2. Variables associated with higher probability of membership in high-violence and high-criminality trajectories. N = 825.**

Variables	Test	Low-violence trajectory (N = 495)	High-violence trajectory (N = 330)	p-Value	Low-criminality trajectory (N=722)	High-criminality trajectory (N=103)	p-value
		Mean (SD)	Mean (SD)		Mean (SD)	Mean (SD)	
<b>Demographics (baseline)</b>							
Age	M-W	<b>30.5 (6.2)</b>	<b>29.4 (6.1)</b>	<b>0.010*</b>	<b>30.2 (6.3)</b>	<b>29.1 (5.5)</b>	<b>0.07</b>
Number of people in social network	M-W	10.3 (4.9)	10.8 (5.3)	0.28	<b>10.7 (5.1)</b>	<b>9.2 (4.6)</b>	<b>0.008*</b>
Verbal IQ	M-W	<b>36.8 (16.7)</b>	<b>30.2 (15.0)</b>	<b>&lt;0.001**</b>	<b>35.0 (16.6)</b>	<b>28.0 (13.7)</b>	<b>&lt;0.001**</b>
Education level	M-W	<b>12.5 (2.2)</b>	<b>11.6 (2.0)</b>	<b>&lt;0.001**</b>	<b>12.2 (2.1)</b>	<b>11.1 (2.0)</b>	<b>&lt;0.001**</b>
Years since first hospitalization	M-W	8.5 (7.0)	7.7 (6.5)	0.26	8.1 (6.7)	8.7 (7.1)	0.47
Age at first hospitalization	M-W	22.4 (6.9)	21.5 (7.0)	0.18	22.2 (6.9)	20.8 (6.8)	0.22
Number of hospitalizations	M-W	6.8 (13.2)	5.4 (9.7)	0.24	<b>5.8 (10.9)</b>	<b>9.17 (17.5)</b>	<b>0.07</b>
<b>Total scores from scales</b>							
PCL: SV (baseline)	M-W	<b>6.8 (5.0)</b>	<b>11.1 (5.3)</b>	<b>&lt;0.001**</b>	<b>8.0 (5.4)</b>	<b>12.6 (5.0)</b>	<b>&lt;0.001**</b>
NAS (mean from time points 1-5)	t-test	<b>86.0 (14.4)</b>	<b>97.1 (14.1)</b>	<b>&lt;0.001**</b>	<b>89.8 (15.2)</b>	<b>94.7 (14.5)</b>	<b>0.004*</b>
BIS (mean from time points 1-5)	t-test	<b>54.0 (14.1)</b>	<b>61.5 (14.4)</b>	<b>&lt;0.001**</b>	<b>56.3 (14.7)</b>	<b>61.9 (14.1)</b>	<b>0.001*</b>
		% of subjects	% of subjects		% of subjects	% of subjects	
<b>Demographics (baseline)</b>							
Sex (male)	$\chi^2$	58.6	55.5	0.37	<b>55.0</b>	<b>73.8</b>	<b>&lt;0.001**</b>
Ever married (yes)	$\chi^2$	40.0	45.2	0.15	42.0	42.7	0.89
<b>Principal admission chart diagnosis</b>							
Psychotic disorder	$\chi^2$	10.3	7.6	0.185	10.0	3.9	0.046*
Mood disorder	$\chi^2$	62.4	55.5	0.046*	61.2	48.5	0.014*
Substance use disorder	$\chi^2$	17.2	29.4	<b>&lt;0.001**</b>	20.2	35.0	<b>0.001**</b>
Personality disorder	Fisher	1.8	3.0	0.343	2.6	0.0	0.153
<b>Membership (probability &gt; 0.5) to substance use subgroups</b>							
1. No/rare use	$\chi^2$	57.6	31.8	<b>&lt;0.001**</b>	51.0	21.4	<b>&lt;0.001**</b>
2. Alcohol only	$\chi^2$	18.0	19.4	0.61	19.3	13.6	0.17
3. Cocaine only	$\chi^2$	<b>3.2</b>	<b>6.1</b>	<b>0.05</b>	<b>3.5</b>	<b>10.7</b>	<b>0.001**</b>
4. Cannabis only	$\chi^2$	<b>1.6</b>	<b>5.5</b>	<b>0.002*</b>	<b>2.5</b>	<b>7.8</b>	<b>0.004*</b>
5. Cocaine + Cannabis	$\chi^2$	<b>2.2</b>	<b>3.3</b>	<b>0.049*</b>	<b>2.2</b>	<b>5.8</b>	<b>0.033*</b>
6. Cocaine + Alcohol	$\chi^2$	<b>3.4</b>	<b>6.4</b>	<b>0.020*</b>	<b>4.0</b>	<b>8.7</b>	<b>0.032*</b>
7. Cannabis + Alcohol	$\chi^2$	<b>10.3</b>	<b>15.8</b>	<b>&lt;0.001**</b>	12.2	14.6	0.50
8. Polysubstance (Cocaine + Cannabis + Alcohol)	$\chi^2$	<b>3.6</b>	<b>11.8</b>	<b>&lt;0.001**</b>	<b>5.4</b>	<b>17.5</b>	<b>&lt;0.001**</b>



**Table 2.2. (continued)**

Variables	Test	Low- violence trajectory (N = 495)	High- violence trajectory (N = 330)	<i>p</i> -value	Low- criminality trajectory (N=722)	High- criminality trajectory (N=103)	<i>p</i> -value
		% of subjects	% of subjects		% of subjects	% of subjects	
<b>Membership (probability &gt; 0.5) to symptom trajectories</b>							
<u>Positive,</u>							
1. Low	$X^2$	80.8	75.2	0.05	78.5	78.6	0.98
2. High	$X^2$	<b>19.2</b>	<b>24.8</b>	<b>0.05</b>	21.5	21.4	0.98
<u>Negative,</u>							
1. Low	$X^2$	44.2	43.9	0.93	42.9	52.4	0.07
2. Decreasing	$X^2$	7.9	6.4	0.41	7.3	6.8	0.84
3. High	$X^2$	47.9	49.7	0.61	<b>49.7</b>	<b>40.8</b>	<b>0.09</b>
<u>Affect,</u>							
1. Low	$X^2$	46.5	36.7	0.005*	43.1	38.8	0.47
2. Increasing	$X^2$	5.9	5.8	0.95	5.7	6.8	0.65
3. Moderate & stable	$X^2$	<b>32.7</b>	<b>39.1</b>	<b>0.06</b>	34.8	38.8	0.42
4. Decreasing	$X^2$	14.9	18.5	0.18	16.5	15.5	0.81
<u>Resistance,</u>							
1. Low	$X^2$	78.2	63.9	<0.001**	73.4	66.0	0.12
2. Moderate & stable	$X^2$	<b>15.8</b>	<b>22.4</b>	<b>0.016*</b>	17.9	22.3	0.27
3. Moderate & increasing	$X^2$	<b>3.0</b>	<b>7.9</b>	<b>0.002*</b>	4.8	5.8	0.67
4. High	$X^2$	3.0	5.8	0.05	3.9	5.8	0.35
<u>Activation,</u>							
1. Low	$X^2$	82.2	78.4	0.001**	79.8	68.0	0.006*
2. Increasing	$X^2$	<b>5.7</b>	<b>9.7</b>	<b>0.029*</b>	<b>6.6</b>	<b>11.7</b>	<b>0.07</b>
3. Decreasing	$X^2$	<b>12.1</b>	<b>17.9</b>	<b>0.021*</b>	<b>13.6</b>	<b>20.4</b>	<b>0.07</b>
<b>Other variables</b>							
Childhood victimization	$X^2$	<b>50.9</b>	<b>57.3</b>	<b>0.07</b>	54.2	48.5	0.25
Adolescence victimization	$X^2$	38.4	41.8	0.33	40.0	37.9	0.69
Parents hit each other	$X^2$	32.3	36.4	0.17	33.2	38.8	0.39
Prior arrests for crimes against property (before baseline)	$X^2$	<b>31.9</b>	<b>46.1</b>	<b>&lt;0.001**</b>	<b>36.0</b>	<b>48.5</b>	<b>0.014*</b>

**Table 2.2. (continued)**

Variables	Test	Low- violence trajectory (N = 495)	High- violence trajectory (N = 330)	<i>p</i> -value	Low- criminality trajectory (N=722)	High- criminality trajectory (N=103)	<i>p</i> -value
		% of subjects	% of subjects		% of subjects	% of subjects	
<b>Other variables (continued)</b>							
Prior arrests for crimes against person (before baseline)	$X^2$	<b>18.0</b>	<b>30.3</b>	<b>&lt;0.001**</b>	<b>21.1</b>	<b>35.9</b>	<b>0.001**</b>
Schedule of imagined violence (time points 1-5)	$X^2$	<b>24.8</b>	<b>39.1</b>	<b>&lt;0.001**</b>	30.5	31.1	0.92
Presence of delusions (time points 1-5)	$X^2$	<b>31.5</b>	<b>24.2</b>	<b>0.024*</b>	29.4	23.3	0.20

*M-W*, Mann–Whitney test;  $X^2$ , chi-square test; *PCL:SV*, Psychopathy Checklist: Screening Version; *NAS*, Novaco Anger Scale; *BIS*, Barrat Impulsiveness Scale; *BPRS*, Brief Psychiatric Rating Scale. \* $p \leq 0.05$ ; \*\* $p \leq 0.001$ ; **bold**: included in logistic regressions (next step).

#### 3.5.4. Binary Logistical Regression Models and Receiver Operator Characteristic Curves

After conducting a backward elimination of these variables in binary logistical regression, five-factor models emerged for the prediction of both violence and criminality. The model for violence at postdischarge is presented in **Table 2.3**. Due to missing data, 690 participants were included in the final model (83.6% of the total sample). Predictive factors for violence included regular use of cannabis (OR = 3.098), affect symptoms that remained constant over time (OR = 1.473), psychopathic traits evaluated with the PCL (OR = 1.130), anger as measured with the NAS scale (OR = 1.040), and verbal IQ (OR = 0.988). For every one-unit increase in continuous variables such as the PCL and NAS scores, the odds of being in the violent group increased by 1.129 and 1.039, respectively. For the verbal IQ score, for each one-unit decrease, the odds of violence increased by 1.013. This final model predicted 69.6% of violence and had an AUC of 0.773 (95% CI = 0.738–0.808;  $p < 0.001$ ).

**Table 2.3. Logistic regression model for predicting membership (probability > 0.5) to the high-violence trajectory, N = 690**

Predictive factors	S.E.	OR	95% CI	p-value
Membership in the “cannabis only” subgroup	0.511	3.098	1.139-8.427	0.027
Membership in the “moderate and stable” affective symptom trajectory”	0.184	1.473	1.027-2.112	0.035
PCL:SV total score	0.018	1.130	1.091-1.170	< 0.001
NAS total score	0.006	1.040	1.027-1.053	< 0.001
Verbal IQ	0.006	0.988	0.977-0.999	0.033

S.E., standard error; OR, odds ratios; CI, confidence interval; PCL:SV, Psychopathy Checklist:

Screening version; NAS, Nocaco Anger Scale.

Regarding criminality, the model is presented in **Table 2.4**. Due to missing data, 681 participants were included in the final predictive model (82.5% of the sample). Substance use subgroups predictive of criminality were the “cannabis only” subgroup as well as the “polysubstance use” subgroup (cocaine + cannabis + alcohol). This model also retained the PCL score and years of education as predictive factors. As opposed to the violence model, male sex was also a determinant. The final criminality model predicted 88.5% of criminality and had an AUC of 0.788 (95% CI = 0.743–0.832;  $p < 0.001$ ).

**Table 2.4. Logistic regression model for predicting membership (probability > 0.5) in the high-criminality trajectory, N = 681**

Predictive factors	S.E.	OR	95% CI	p-value
Membership in the “cannabis only” subgroup	0.532	3.744	1.321-10.612	0.013
Membership in the “cocaine + cannabis + alcohol” subgroup	0.376	3.772	1.804-7.886	< 0.001
Male sex	0.286	1.799	1.027-3.153	0.040
PCL:SV total score	0.025	1.113	1.060-1.168	< 0.001
Education level	0.066	0.785	0.689-0.894	< 0.001

S.E., standard error; OR, odds ratios; CI, confidence interval; PCL:SV, Psychopathy Checklist:

Screening version.

### 3.6. Discussion

This longitudinal study aimed to identify static (e.g., history of violence) and dynamic factors (substance use and symptomatology) associated with violent and criminal behavior in a group of patients having recently been discharged from a psychiatric facility. Growth-based modeling allowed the identification of the different profiles of patients with varying levels of symptomatology and substance use across a 1-year period. This method is thus innovative, and

its application is relevant as it allows us to consider change over time, whether it is in the intensity of symptoms or the frequency of drug consumption. Furthermore, substance use trajectories were crossed to distinguish each type of consumer (i.e., those who consumed only one substance regularly versus those who consumed more than one). To our knowledge, this is the first study using longitudinal profiling (e.g., trajectory analyses) to predict violence and criminality in adult psychiatric patients.

### ***3.6.1. Predicting Violence***

Violence correlates are well studied in populations with severe mental disorders. However, there are very few high-quality longitudinal studies that have investigated the relationship between psychiatric symptoms, types of substances, and specific violent outcomes. Conducting backward elimination on binary logistic regression models, this study identified three independent static predictors of persistent violent behavior following psychiatric discharge: low verbal intelligence, high psychopathy scores, and high anger scores. Our findings on these static predictors of violence are consistent with previous literature and include high psychopathy (25, 35, 36); low verbal IQ; drug use; low levels of education (25); and high levels of anger, impulsivity, or symptomatology of severe mental disorders (36).

As for dynamic risk factors, two of them were linked to membership in the high-violence trajectory: membership in the “cannabis only” subgroup and in the “moderate and stable” affective symptom trajectory. A study by Yang and Mulvey (37) also found affective symptoms to be a predictor of violence in patients with depression followed for a year. However, only positive and affective symptoms were evaluated. On the other hand, our study included negative, resistance, and activity subscales of the BPRS, which help to provide a wider view of the influence of symptoms on violence. Nonetheless, only the group with high and stable affective symptoms remained significant when controlling for other variables, which is consistent with previous research (37). Substance use, a well-known risk factor for violence, may also lead to repeated violence (19, 20, 38, 39). However, in our multivariate analysis, only the trajectory of cannabis use, on the contrary to alcohol and cocaine, was an independent predictor when controlling for psychopathy, anger, affective symptoms, and verbal IQ. This result is unexpected because alcohol has previously been shown to be related to violence with more evidence as

compared to cannabis (40). Notably, this study has shown the independent effect of the use of cannabis alone to predict violence, which differs from prior studies. Whereas literature has found similar associations between cannabis use and violence in psychiatric populations (3, 41–45), none has used longitudinal profiling of substance use and controlled for important confounding factors. The available data in this study did not allow us to explain how cannabis use is associated with an increase in violence; nevertheless, research has shown that the effects of cannabis on violence may be increased during either intake or withdrawal (46, 47). Cannabis use could also exacerbate symptomatology and aggressivity (48–52), which may then raise the risk of violence. Future studies are necessary to illuminate this relationship.

### ***3.6.2. Predicting Criminality***

Risk factors for criminal behaviors have been well documented in forensic populations; however, less attention has been paid to psychiatric patients living in the community. The model used in our study allowed the identification of predictors of membership in a high-criminality cluster with a moderate predictability, which differed slightly from the factors found for violence.

While levels of psychopathy and membership in the “cannabis only” subgroup remained significant, “polysubstance” use (membership in the cocaine + cannabis + alcohol subgroup), education level, and male sex were independent predictors of criminality as well. These results are in accordance with previous findings among individuals with mental illnesses, which include a history of arrests, male sex (53, 54), chronic anger (55), and high psychopathy score (56–58).

Substance use has also been known to be associated with criminality and criminal recidivism, particularly the combination of alcohol and drugs (59, 60). As was revealed in a meta-analysis including 30 studies on the association between drug misuse and crime, cocaine use (effect size = 2.62,  $p = 0.0001$ ) was associated with a higher risk of criminality than cannabis use (effect size = 1.51,  $p = 0.0001$ ) (60). On the other hand, some studies included supply crime (61, 62), which should be noted since cocaine users may be more likely to be arrested for drug-related crimes (63). Moreover, the pharmacological effects of polysubstance use may increase impulsivity in a cumulative and interactive manner (64–66), augment the probability of engaging in risky criminal behaviors, and subsequently lead to more arrests. Criminal behavior

could also be the result of the effects of withdrawing from one or more substances (67). However, based on the available literature, we were not able to explain the relationship between cannabis alone and polysubstance use, which requires further investigations.

### **3.7. Limitations**

This longitudinal study using growth-based modeling to predict violence and criminality in a psychiatric population by taking into account the dynamism of risk factors is clearly innovative. However, the study has limitations that are worth being acknowledged. First, as attrition is an inevitable limitation of research, some individuals had missing data and may have evolved differently over time. To minimize the impact of a possible attrition bias, only participants with a longitudinal profile (i.e., two or more assessment measures) were included. Second, it was not possible to evaluate the daily frequency and quantity of substance use since only the self-reported number of days the participant consumed a substance in a typical week was available. Future studies should therefore gather more information on substance use. Third, even though studying co-occurring phenomena is interesting and novel, this methodology makes it impossible to access the directionality of the association between dynamic variables and violence and/or criminality, since they occurred at the same time. It is also important to mention that data were collected more than 20 years ago, even though there is no reason to believe that these associations would have changed today. Nevertheless, the types of drugs used nowadays may be different. For instance, the level of Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in cannabis may be higher today (68). Finally, all data used in this study were self-reported, except for arrests. Studies should attempt to replicate these results using, for instance, biological measures of substance use such as urine or hair drug screening tests.

### **3.8. Conclusion**

In conclusion, our findings regarding static predictors of violence are consistent with previous work and are relevant to better understanding the relationship between specific substance use and violence. Unexpectedly, belonging to the “cannabis only” subgroup was an independently linked predictor of membership in the high-violence trajectory when controlling for important factors such as psychopathy level and polysubstance use (membership in the “cocaine + cannabis + alcohol” subgroup). Anger (NAS total mean score) and affective symptoms

(membership in the third trajectory, “moderate and stable”) were strongly associated with belonging in the high-violence trajectory as well. For criminality, we found that cannabis use (“cannabis only” subgroup), polysubstance use (“cocaine + cannabis + alcohol” subgroup), male sex, low educational level, and high psychopathy score were associated with belonging in the high-criminality trajectory. These results are novel because very few studies have been interested in predicting criminal behaviors/arrests in a psychiatric population. Finally, our results emphasize the need to study more rigorously the impact of longitudinal patterns of specific substance use and high affective symptoms, and to evaluate more profoundly the predictors of crime, separately from violence. Also, the identified longitudinal predictors could eventually be used to improve violence and criminality risk assessment tools specifically for general psychiatric patients about to be discharged by distinguishing among different profiles of individuals who use substances.

### **3.9. Ethics Statement**

The study was approved by the local ethics committee from each site’s institutional review board. After a complete description of the study, all participants provided their written informed consent.

### **3.10. Author Contributions**

AD and SP contributed to the conception of the study. Analysis was conducted by MB and C-EG, and the manuscript was written by MB (1/2), LD (1/4), and ML (1/4). All authors contributed to the interpretation of the data and revised the content critically, and then approved the final version.

### **3.11. Author’s Note**

The authors of the MacArthur Violence Risk Assessment Study have shared publicly and gratuitously their database (see: [http://www.macarthur.virginia.edu/read\\_me\\_file.html](http://www.macarthur.virginia.edu/read_me_file.html)).

### **3.12. Funding**

LD and AD are funded by grants from the FRQS (Fonds de recherche Santé Québec), and MB is funded by a scholarship from the CIHR (Canadian Institutes of Health Research).

### 3.13. Supplementary Material

**Supplementary Table 2.1. Probabilities for membership in substance use, symptoms, violence and criminality trajectories.**

Trajectories	Mean probability for people who probably belong in the cluster (probability > 0.5)	Median probability for people who probably belong in the cluster (probability > 0.5)	Standard deviation
<b>Substance use trajectories</b>			
<u>Alcohol</u>			
No or rare use (N=369)	0.923	0.979	0.092
Occasional use (N=336)	0.884	0.939	0.127
Regular or heavy use (N=120)	0.919	0.997	0.136
<u>Cannabis</u>			
No or rare use (N=639)	0.976	0.996	0.065
Regular or heavy use (N=186)	0.965	1.000	0.091
<u>Cocaine</u>			
No or rare use (N=676)	0.976	0.987	0.052
Regular or heavy use (N=149)	0.973	1.000	0.095
<b>Symptom trajectories</b>			
<u>Positive</u>			
1. Low (N=648)	0.942	0.969	0.078
2. High (N=177)	0.946	1.000	0.116
<u>Negative</u>			
1. Low (N=364)	0.930	0.971	0.103
2. Decreasing (N=60)	0.820	0.889	0.151
3. High (N=401)	0.965	1.000	0.105
<u>Affect</u>			
1. Low (N=351)	0.812	0.890	0.159
2. Increasing (N=48)	0.871	0.943	0.158
3. Moderate & stable (N=291)	0.855	0.948	0.170
4. Decreasing (N=135)	0.849	0.940	0.172
<u>Resistance</u>			
1. Low (N=598)	0.918	0.997	0.134
2. Moderate & stable (N=152)	0.925	0.983	0.130
3. Moderate & increasing (N=41)	0.885	0.980	0.168
4. High (N=34)	0.781	0.828	0.221
<u>Activation</u>			
1. Low (N=646)	0.946	0.987	0.095
2. Increasing (N=60)	0.932	0.996	0.109
3. Decreasing (N=119)	0.864	0.951	0.169
<b>Violence trajectories</b>			
Low-violence (N=495)	0.894	0.958	0.119
High-violence (N=330)	0.869	0.946	0.147
<b>Criminality trajectories</b>			
Low-criminality (N=722)	0.931	0.979	0.089
High-criminality (N=103)	0.827	0.860	0.153



### 3.14. Conflict of Interest Statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

### 3.15. References

1. World Health Organization. Global status report on violence prevention 2014, Geneva, Switzerland: World Health Organization (2014).
2. Hodgins MSA, Brennan PA, Schulsinger F, Engberg M. Mental disorder and crime. Evidence from a Danish birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* (1996) 53(6):489–96. doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830060031004
3. Arseneault L, Moffitt TE, Caspi A, Taylor PJ, Silva PA. Mental disorders and violence in a total birth cohort: results from the Dunedin Study. *Arch Gen Psychiatry* (2000) 57(10):979–86. doi: 10.1001/archpsyc.57.10.979
4. Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M. Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* (2009) 6(8):e1000120. doi: 10.1371/journal.pmed.1000120
5. Fazel S, Wolf A, Palm C, Lichtenstein P. Violent crime, suicide, and premature mortality in patients with schizophrenia and related disorders: a 38-year total population study in Sweden. *Lancet Psychiatry* (2014) 1:44–54. doi: 10.1016/S2215-0366(14)70223-8
6. Iozzino L, Ferrari C, Large M, Nielssen O, de Girolamo G. Prevalence and risk factors of violence by psychiatric acute inpatients: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* (2015) 10(6):e0128536. doi: 10.1371/journal.pone.0128536
7. Dack C, Ross J, Papadopoulos C, Stewart D, Bowers L. A review and meta-analysis of the patient factors associated with psychiatric in-patient aggression. *Acta Psychiatr Scand* (2013) 127(4):255–68. doi: 10.1111/acps.12053

8. Dodge KA, Pettit GS. A biopsychosocial model of the development of chronic conduct problems in adolescence. *Dev Psychol* (2003) 39(2):349–71. doi: 10.1037//0012-1649.39.2.349
9. Bo S, Abu-Akel A, Kongerslev M, Haahr UH, Simonsen E. Risk factors for violence among patients with schizophrenia. *Clin Psychol Rev* (2011) 31(5):711–26. doi: 10.1016/j.cpr.2011.03.002
10. Fullam R, Dolan M. The criminal and personality profile of patients with schizophrenia and comorbid psychopathic traits. *Pers Individ Dif* (2006) 40(8):1591–602. doi: 10.1016/j.paid.2006.01.003
11. Douglas KS, Skeem JL. Violence risk assessment: getting specific about being dynamic. *Psychol Public Policy Law* (2005) 11(3):347–83. doi: 10.1037/1076-8971.11.3.347
12. Grann M, Fazel S. Substance misuse and violent crime: Swedish population study. *Bmj* (2004) 328(7450):1233–4. doi: 10.1136/bmj.328.7450.1233
13. Hodgins S, Lapalme M, Toupin J. Criminal activities and substance use of patients with major affective disorders and schizophrenia: a 2-year follow-up. *J Affect Disord* (1999) 55(2):187–202. doi: 10.1016/S0165-0327(99)00045-2
14. Boles SM, Miotto K. Substance abuse and violence: a review of the literature. *Aggress Violent Behav* (2003) 8(2):155–74. doi: 10.1016/S1359-1789(01)00057-X
15. Witt K, Van Dorn R, Fazel S. Risk factors for violence in psychosis: systematic review and meta-regression analysis of 110 studies. *PLoS One* (2013) 8(2):e55942. doi: 10.1371/journal.pone.0055942
16. Swartz MS, Swanson JW, Hiday VA, Borum R, Wagner HR, Burns BJ. Violence and severe mental illness: the effects of substance abuse and nonadherence to medication. *Am J Psychiatry* (1998) 155(2):226–31.
17. Chassin L, Sher KJ, Hussong A, Curran P. The developmental psychopathology of alcohol use and alcohol disorders: research achievements and future directions. *Dev Psychopathol* (2013) 25(4pt2):1567–84. doi: 10.1017/S0954579413000771

18. Pickard H, Fazel S. Substance abuse as a risk factor for violence in mental illness: some implications for forensic psychiatric practice and clinical ethics. *Curr Opin Psychiatry* (2013) 26(4):349. doi: 10.1097/YCO.0b013e328361e798
19. Monahan J, Steadman HJ, Silver E, Appelbaum PS, Robbins PC, Mulvey EP, et al. *Rethinking risk assessment: the MacArthur study of mental disorder and violence*. New-York, USA: Oxford University Press (2001).
20. Steadman HJ, Mulvey EP, Monahan J, Robbins PC, Appelbaum PS, Grisso T, et al. Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods. *Arch Gen Psychiatry* (1998) 55(5):393–401. doi: 10.1001/archpsyc.55.5.393
21. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacol Bull* (1988) 24(1):97–9.
22. Andersen J, Larsen J, Kørner A, Mejer Nielsen B, Schultz V, Behnke K, et al. The Brief Psychiatric Rating Scale: schizophrenia, reliability and validity studies. *Psychopathology* (2009) 135–8. doi: 10.3109/08039488609096456
23. Shafer A. Meta-analysis of the Brief Psychiatric Rating Scale factor structure. *Psychol Assess* (2005) 17(3):324–35. doi: 10.1037/1040-3590.17.3.324
24. Hart SD, Cox D, Hare RD. *The Hare Psychopathy Checklist—Screening Version: Manual PCL SV*, Toronto: MHS, Multi-Health Systems (1995).
25. Skeem JL, Mulvey EP. Psychopathy and community violence among civil psychiatric patients: results from the MacArthur Violence Risk Assessment Study. *J Consult Clin Psychol* (2001) 69(3):358–74. doi: 10.1037/0022-006X.69.3.358
26. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol* (1995) 51(6):768–74. doi: 10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::AID-JCLP2270510607>3.0.CO;2-1
27. Novaco RW. *Encyclopedia of psychology and law*. (2008 2018/11/05). [Internet], Thousand Oaks, California: SAGE Publications. Inc. (2008). Available from: <http://sk.sagepub.com/reference/psychologylaw>.

28. Mills JF, Kroner DG, Forth AE. Novaco Anger Scale: reliability and validity within an adult criminal sample. *Assessment* (1998) 5(3):237–48. doi: 10.1177/107319119800500304
29. Grisso T, Davis J, Vesselinov R, Appelbaum PS, Monahan J. Violent thoughts and violent behavior following hospitalization for mental disorder. *J Consult Clin Psychol* (2000) 68(3):388–98. doi: 10.1037//0022-006X.68.3.388
30. Wechsler D. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence. San Antonio, TX: The Psychological Corporation (1999). doi: 10.1037/t15170-000
31. Estroff SE, Zimmer C, Lachicotte WS, Benoit J. The influence of social networks and social support on violence by persons with serious mental illness. *Hosp Community Psychiatry* (1994) 45(7):669–79. doi: 10.1176/ps.45.7.669
32. Bingham NH, Fry JM. Regression: linear models in statistics. London, UK: Springer Science & Business Media (2010). doi: 10.1007/978-1-84882-969-5\_1
33. IBM. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0, Armonk, NY: IBM Corp (2017).
34. Muthén LK, Muthén BO. Mplus (Version 8), Los Angeles, CA: Muthén & Muthén (2017).
35. Doyle M, Dolan M. Predicting community violence from patients discharged from mental health services. *Br J Psychiatry* (2006) 189:520–6. doi: 10.1192/bjp.bp.105.021204
36. Silver E, Mulvey EP, Monahan J. Assessing violence risk among discharged psychiatric patients: toward an ecological approach. *Law Hum Behav* (1999) 23(2):237–55. doi: 10.1023/A:1022377003150
37. Yang S, Mulvey EP, Loughran TA, Hanusa BH. Psychiatric symptoms and alcohol use in community violence by persons with a psychotic disorder or depression. *Psychiatr Serv* (2012) 63(3):262–9. doi: 10.1176/appi.ps.201100354
38. Swanson JW, Holzer CE, Ganju VK, Jono RT. Violence and psychiatric disorder in the community: evidence from the Epidemiologic Catchment Area surveys. *Hosp Community Psychiatry* (1990) 41(7):761–70. doi: 10.1176/ps.41.7.761

39. Elbogen EB, Van Dorn RA, Swanson JW, Swartz MS, Monahan J. Treatment engagement and violence risk in mental disorders. *Br J Psychiatry* (2006) 189:354–60. doi: 10.1192/bjp.bp.105.017913
40. Rossow I, Bye EK. The problem of alcohol-related violence: an epidemiological and public health perspective. In: McMurrin M, editor. *Alcohol-related violence: prevention and treatment*. London: Wiley (2013) p. 3–18. doi: 10.1002/9781118411094.ch1
41. Dugre JR, Dellazizzo L, Giguere CE, Potvin S, Dumais A. Persistency of cannabis use predicts violence following acute psychiatric discharge. *Front Psychiatry* (2017) 8:176. doi: 10.3389/fpsy.2017.00176
42. Dharmawardene V, Menkes DB. Violence and self-harm in severe mental illness: inpatient study of associations with ethnicity, cannabis and alcohol. *Australas Psychiatry* (2017) 25(1):28–31. doi: 10.1177/1039856216671650
43. Miles H, Johnson S, Amponsah-Afuwape S, Finch E, Leese M, Thornicroft G. Characteristics of subgroups of individuals with psychotic illness and a comorbid substance use disorder. *Psychiatr Serv* (2003) 54(4):554–61. doi: 10.1176/appi.ps.54.4.554
44. Rolin SA, Marino LA, Pope LG, Compton MT, Lee RJ, Rosenfeld B, et al. Recent violence and legal involvement among young adults with early psychosis enrolled in Coordinated Specialty Care. *Early Interv Psychiatry* (2018) 2018:1–9. doi: 10.1111/eip.12675
45. Rao H, Luty J, Trathen B. Characteristics of patients who are violent to staff and towards other people from a community mental health service in South East England. *J Psychiatr Ment Health Nurs* (2007) 14(8):753–7. doi: 10.1111/j.1365-2850.2007.01182.x
46. Ramesh D, Schlosburg JE, Wiebelhaus JM, Lichtman AH. Marijuana dependence: not just smoke and mirrors. *ILAR J* (2011) 52(3):295–308. doi: 10.1093/ilar.52.3.295

47. Smith PH, Homish GG, Leonard KE, Collins RL. Marijuana withdrawal and aggression among a representative sample of U.S. marijuana users. *Drug Alcohol Depend* (2013) 132(1–2):63–8. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.01.002
48. Budney AJ, Novy PL, Hughes JR. Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. *Addiction* (1999) 94(9):1311–22. doi: 10.1046/j.1360-0443.1999.94913114.x
49. Livne O, Shmulewitz D, Lev-Ran S, Hasin DS. DSM-5 cannabis withdrawal syndrome: demographic and clinical correlates in U.S. adults. *Drug Alcohol Depend* (2018) 195:170–7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.09.005
50. Cherek DR, Roache JD, Egli M, Davis C, Spiga R, Cowan K. Acute effects of marijuana smoking on aggressive, escape and point-maintained responding of male drug users. *Psychopharmacology* (1993) 111(2):163–8. doi: 10.1007/BF02245518
51. Moore TM, Stuart GL. A review of the literature on marijuana and interpersonal violence. *Aggress Violent Behav* (2005) 10(2):171–92. doi: 10.1016/j.avb.2003.10.002
52. Norstrom T, Rossow I. Cannabis use and violence: is there a link? *Scand J Public Health* (2014) 42(4):358–63. doi: 10.1177/1403494814525003
53. Brekke JS, Prindle C, Bae SW, Long JD. Risks for individuals with schizophrenia who are living in the community. *Psychiatr Serv* (2001) 52(10):1358–66. doi: 10.1176/appi.ps.52.10.1358
54. Graz C, Etschel E, Schoech H, Soyka M. Criminal behaviour and violent crimes in former inpatients with affective disorder. *J Affect Disord* (2009) 117(1–2):98–103. doi: 10.1016/j.jad.2008.12.007
55. Hawes SW, Perlman SB, Byrd AL, Raine A, Loeber R, Pardini DA. Chronic anger as a precursor to adult antisocial personality features: the moderating influence of cognitive control. *J Abnorm Psychol* (2016) 125(1):64–74. doi: 10.1037/abn0000129
56. Hemphill JF, Hare RD, Wong S. Psychopathy and recidivism: a review. (1998) 3(1):139–70. doi: 10.1111/j.2044-8333.1998.tb00355.x

57. Douglas KS. Assessing the risk of violence in psychiatric outpatients: the predictive validity of the HCR-20 risk assessment scheme: theses, Simon Fraser University: Dept. of Psychology (1996).
58. Nicholls TL, Ogloff JR, Brink J, Spidel A. Psychopathy in women: a review of its clinical usefulness for assessing risk for aggression and criminality. *Behav Sci Law* (2005) 23(6):779–802. doi: 10.1002/bsl.678
59. Lammers SM, Soe-Agnie SE, de Haan HA, Bakkum GA, Pomp ER, Nijman HJ. [Substance use and criminality: a review]. *Tijdschr Psychiatr* (2014) 56(1):32–9.
60. Bennett T, Holloway K, Farrington DP. The statistical association between drug misuse and crime: a meta-analysis. *Aggress Violent Behav* (2008) 13(2):107–18. doi: 10.1016/j.avb.2008.02.001
61. Webb VJ, DeLone MA. Drug use among a misdemeanant population. *Crime Law Social Ch* (1995) 24(3):241–55. doi: 10.1007/BF01312208
62. Farabee D, Joshi V, Anglin MD. Addiction careers and criminal specialization. *Crime Delinq* (2001) 47(2):196–220. doi: 10.1177/0011128701047002003
63. Fernandez M. The socioeconomic impact of drug-related crimes in Chile. *Int J Drug Policy* (2012) 23(6):465–72. doi: 10.1016/j.drugpo.2012.03.007
64. Wrege J, Schmidt A, Walter A, Smieskova R, Bendfeldt K, Radue EW, et al. Effects of cannabis on impulsivity: a systematic review of neuroimaging findings. *Curr Pharm Des* (2014) 20(13):2126–37. doi: 10.2174/13816128113199990428
65. van Wel JH, Kuypers KP, Theunissen EL, Toennes SW, Spronk DB, Verkes RJ, et al. Single doses of THC and cocaine decrease proficiency of impulse control in heavy cannabis users. *Br J Pharmacol* (2013) 170(7):1410–20. doi: 10.1111/bph.12425
66. Dougherty DM, Marsh-Richard DM, Hatzis ES, Nouvion SO, Mathias CW. A test of alcohol dose effects on multiple behavioral measures of impulsivity. *Drug Alcohol Depend* (2008) 96(1–2):111–20. doi: 10.1016/j.drugaldep.2008.02.002
67. Guimaraes RA, Mesquita NS, Lopes RS, Lucchese R, Felipe RL, Vera I, et al. Prevalence and factors associated with criminal behavior among illicit drug users: a

cross-sectional study. *Subst Use Misuse* (2017) 52(11):1393–9. doi:  
10.1080/10826084.2017.1284231

68. ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S, Gon C, Chandra S, Church JC. Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995–2014): analysis of current data in the United States. *Biol Psychiatry* (2016) 79(7):613–9. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.01.004



## **Chapitre 4. Article #3: « Persistent cannabis use as an independent risk factor for violent behaviors in patients with schizophrenia: a prospective study using cross-lag models »**

Auteurs : **Mélissa Beaudoin**, Stéphane Potvin, Charles-Édouard Giguère, Sophie-Lena Discepola, Alexandre Dumais.

Soumis le 21 août 2019 à *JAMA Open*.

### **4.1. Abstract**

*Importance:* Cannabis is the most commonly abused illicit drug. Its misuse is associated with various effects on physical and mental health. Though recent studies show a moderately strong association between cannabis use and violence among people with severe mental disorders, the directionality of this association has not been investigated prospectively in a population with schizophrenia.

*Objective:* To determine, using cross-lag models, whether a temporal relationship between cumulative cannabis use and violence exists in a population with schizophrenia. We hypothesized that cumulative cannabis use would unidirectionally increase the violence risk over time.

*Design:* Randomized, double-blind clinical trial of antipsychotic medications for schizophrenia treatment, conducted between 2000 and 2004. We reported baseline findings and four follow-up assessments covering an 18-month period.

*Setting:* This study comprised 54 clinical sites within 48 cities in 24 American states, selected to be representative of the United States community.

*Participants:* Among the 1460 patients enrolled in the trial, 965 completed a 6 and/or 12-month follow-up, and were followed longitudinally.

*Interventions(s) (clinical trials) or Exposure(s) (observational studies):* The effects of persistent cannabis use on violence were observed.

*Main Outcome(s) and Measure(s):* Presence or absence of interpersonal violent behaviors (as reported by self or by a collateral) 6 and 12 months after baseline.

*Results:* While persistent cannabis use predicted subsequent violence at the 6-month and 12-month follow-up evaluations, violence did not predict cannabis use. The relationship was therefore unidirectional, and persisted when controlling for stimulants and alcohol use. However, after adjusting for other potentially confounding factors (i.e., sex, age, education, childhood conduct disorders), the association was only significant within the first 6 months. This could be attributed to the lack of statistical power, as the prevalence of violence at the 12-month follow-up was low. Yet, effect sizes were not different from the other models’.

*Conclusions and Relevance:* An increasingly significant body of evidence suggests a link between persistent cannabis use and violence among people with mental illnesses. Studies to further investigate the mechanisms underlying this association should be conducted.

*Trial Registration:* The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00014001. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00014001>

## **4.2. Keywords**

Schizophrenia; Violence; Cannabis; Cross-lag models

## **4.3. Introduction**

Cannabis is markedly the most frequently abused illicit drug worldwide. In fact, about 2.5% of the world population consumes cannabis yearly, while the annual prevalence of cocaine use, like that of opiates, is of 0.2%<sup>1</sup>. Many nations around the globe have legalized this substance: in 2017, 20% of the U.S. population resided in a state where adults could freely purchase cannabis<sup>2</sup>. However, the effects of its legalization on public health remain uncertain<sup>3</sup>, and cannabis use involves significant risks on mental and physical health<sup>4</sup>. Thus, heavy and regular cannabis consumption could increase the likelihood of anxiety, depression, suicidal ideation and tendencies, manic episodes, and psychosis<sup>5-9</sup>. Among individuals with mental illnesses, cannabis use is associated with more severe symptomatology<sup>7,10</sup> and with violent behaviors<sup>11,12</sup>.

Violence seriously affects people's lives by increasing the risk of substance dependence, depression, suicide, unemployment, relationship difficulties, and premature death. Worldwide, every year, more than 1.3 million people die because of violence in all of its forms<sup>13</sup>. A positive relationship between schizophrenia and violent behaviors has consistently been observed<sup>14-16</sup>. Violence within this population is associated with poor insight<sup>17</sup>, poor impulse control<sup>17,18</sup>, positive symptoms<sup>19-21</sup>, antisocial personality traits (including childhood conduct disorder)<sup>21-25</sup>, depression, anger, anxiety<sup>26</sup>, a history of physical and sexual victimization<sup>20,24</sup>, and previous episodes of violent behaviors<sup>27</sup>. Treatment with antipsychotic medications reduces the risk of violence<sup>28,29</sup>, while treatment nonadherence increases the aforementioned risk<sup>27,30</sup>. Though substance abuse exacerbates violence in schizophrenia<sup>20,31-33</sup>, very few studies have examined the role of each abused substance separately. Literature on this association with regards to cannabis is especially limited, whereas the effects of alcohol and stimulants on violence are well known<sup>34-37</sup>.

Results from a recent meta-analysis suggest that cannabis use significantly aggravates violent behaviors among people with severe mental illness, with an odds ratio of 3.02 (CI= 2.01-4.54,  $p = 0.0001$ )<sup>12</sup>. This association's strength increases when the use of cannabis persists through time<sup>11</sup>. Two of the included studies focused exclusively on schizophrenia<sup>38,39</sup>. However, their designs were cross-sectional, and their sample sizes were very small (N=70 and 59). Two other studies calculated a cannabis-violence association in early psychosis patients, but neither created longitudinal models to confirm the directionality of this association<sup>40,41</sup>.

Based on findings in populations with severe mental illnesses, we hypothesized that cumulative cannabis use increases the risk of violence across time in a subsample from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial. Namely, this large randomized high-quality clinical trial has been used to study various issues relating to violence in schizophrenia<sup>25,29,32,42-44</sup>. Our study complements previous discoveries, as we are the first to use this database to investigate the impact of cannabis on violence over time. Moreover, the unidirectional relationship between persistent cannabis use and violence within a sample of individuals with various severe mental illnesses has been observed<sup>11,12</sup>. We aimed to validate the unidirectional association between cannabis consumption and violence in people suffering

specifically from schizophrenia. As such, our study is the first of its kind to investigate the directionality of this longitudinal relationship in a schizophrenia-specific population.

## **4.4. Methods**

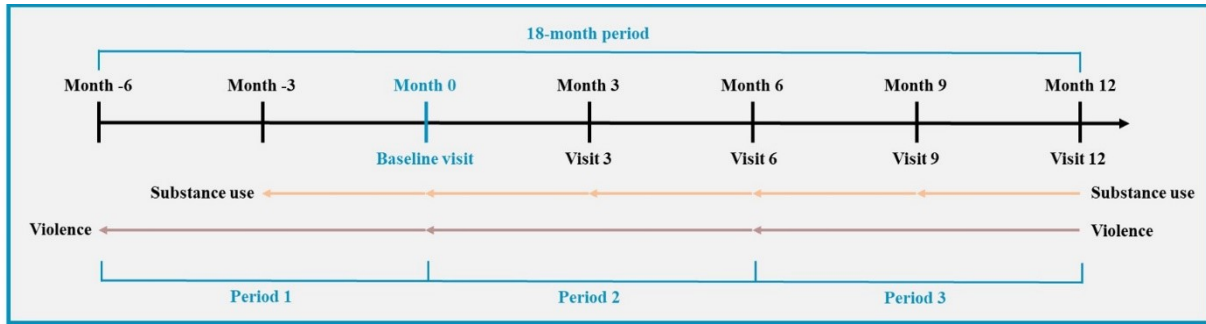
### ***4.4.1. Study Design & Sample Characteristics***

Participants included in this study were all part of the CATIE project, a large clinical trial conducted by the *National Institute of Mental Health* (NIMH) between December 2000 and December 2004. This study was comprised of 1460 patients with schizophrenia. It was approved by the institutional review board at each site, and the patients or their legal guardians provided their written informed consent. The detailed study description and design can be found elsewhere<sup>45</sup>. Additionally, the study design is described in **Supplementary Figure 3.1**, and the study characteristics are detailed in **Supplementary Table 3.1**.

The present study reports findings over 18 months, divided into three 6-month periods encompassing the baseline visit and four follow-up visits (at 3, 6, 9, and 12-month post-baseline). All participants with a valid follow-up visit 6 and/or 12 were included (N=965).

### ***4.4.2. Assessments***

Both the dependent variable (violence) and the independent variable (cannabis use) were measured at baseline, and again at specific follow-ups. Substance use was assessed at three-month intervals: participants were questioned on their substance use within the preceding three months. Conversely, violence was measured every six months. Their violent behaviors within the six months prior to their visit were assessed. To simplify our analyses, the timeline was divided into three 6-month periods. The first period evaluated violence occurring 6 months before the baseline and substance use 3 months before the baseline. The second period included substance use and violence occurring within the first 6 months of the study, and the third period included substance use and violence within the following 6 months. This timeline is schematized in **Figure 3.1**.



**Figure 3.1. Timeline of the retrospective measurements of violence and substance use.** Substance use was assessed every three months, while violence was assessed every six months. This study covered an 18-month period, from 6 months before the baseline to 12 months after the baseline. Visits 3 to 12: follow-up visits, taking place every 3 months. The three 6-month periods have been used for our analyses.

#### 4.4.2.1. Violence

Violent behaviors were assessed every 6 months (20 weeks) and were self-reported using a shortened version of the *MacArthur Abbreviated Community Violence Instrument (MCVI)*, initially developed for the *MacArthur Violence Risk Assessment Study*<sup>46</sup>. This questionnaire assessed aggressive behaviors within the six months preceding its completion. Such behaviors include violence towards others (e.g., hitting someone, trying to force someone to have sex against his/her will, using a lethal weapon against someone) and threats of serious violence (e.g., threatening someone with a lethal weapon). Nine items assessed violent behaviors, and nine others assessed the subject’s victimization. This information was validated with a Family/Caregiver interview throughout which the following question was asked: “*During the past 6 months, was (client’s name) involved in any physical fights?*” However, information provided from a collateral relating to violence was only available for 45.3% of the sample for period 1, 34.1% for period 2 and 28.8% for period 3.

In this study, participants were classified into two categories for each 6-month period: nonviolent (those who did not commit any acts of violence) and violent (those who committed at least one violent act). If a participant did not report any violence, but his/her collateral claimed otherwise, the participant was classified into the violent group. This adjustment occurred in 2.9% of participants for the period 1, 1.2% for the period 2, and 0.9% for the period 3.

#### 4.4.2.2. Substance use

The use of cannabis, alcohol, cocaine, opiates, PCP, amphetamines and tobacco was self-reported every 3 months (10 weeks) in the *General Clinical Status* interview with the question, “*In the past three months, have you used [substance]?*” The participant was attributed a score of 1 if s/he had consumed cannabis during the period assessed, and was attributed a score of 0 if s/he had not. Three variables (one for each period) were then created to represent the cumulative cannabis use:

- The first variable represents cannabis use during period 1, within the 3 months preceding the baseline interview (0–1);
- The second variable represents the cumulative use of cannabis during periods 1 and 2, which corresponds to the number of visits during which the participant reported cannabis consumption within the previous 3 months (range between 0 and 3);
- The third variable represents the cumulative use of cannabis during periods 1, 2, and 3 (range between 0 and 5).

To account for some of the participants’ missing time points (see **Supplementary Table 3.2**), the mean of the other time points for those participants was used to estimate the total amount of time points. Cannabis, alcohol, cocaine, opiates, PCP, and amphetamine use were only considered for the three-month period preceding the baseline, when the prevalence was the highest (0–1). A “stimulant” variable, combining cocaine and amphetamine use, was created to yield a larger number of participants for this group and in a higher statistical power.

#### 4.4.2.3. Covariables

Possibly confounding variables were selected based on theoretical assumptions of violence predictors. Such predictors include psychiatric diagnoses, sociodemographic variables and treatment history, childhood problem behaviors, symptom severity, quality of life, insight and treatment attitude, antipsychotic treatment, and medication adherence. These measures are described in **Supplementary Table 3.3**.

#### ***4.4.3. Statistical Analyses***

To begin, descriptive analyses were conducted using SPSS Statistics 25 (36) to select pertinent covariables to include in the models. Potential violence predictors were selected based on the existent literature (13). The association between every pertinent baseline measurement and violence at six months was calculated using the most appropriate descriptive test (Mann-Whitney tests for continuous variables, and Khi-2 [more than five participants expected in cell] or Fisher tests [when at least one cell had an expected count of less than 5] for dichotomic variables).

Additionally, cross-lag models were conducted using MPLUS version 8<sup>48</sup> in order to evaluate the association between cannabis use and violence across time. Three models were estimated:

1. Association between persistent cannabis use and violence across time, without covariables;
2. Association between persistent cannabis use and violence across time, with alcohol and stimulant use at baseline as covariables;
3. Association between persistent cannabis use and violence across time, with all baseline measurements significantly associated to violence at 6 and/or 12 months as covariables.

Standardized model estimates and their reporting two-tailed p-values were outlined schematically. The threshold for a statistically significant p-value was set at 0.05.

### **4.5. Results**

#### ***4.5.1. Sample Characteristics***

In the sample of 965 participants having completed a follow-up visit at 6 and/or 12 months, the average age was of 41.06 years (SD = 11.01; range = 18–67 years old) and the majority were men (72.3%). The mean schooling duration was of 11.59 years (SD = 3.49), and one quarter of participants did not complete high school (25.0%). Only 11.1% were married, and 21.1% were veterans. A minority of participants were violent during period 1 (11.5%), and the prevalence of violent acts progressively decreased (6.0% during period 2 and 5.3% during period 3).

Complete sample characteristics, including substance use, are included in **Supplementary Table 3.2**.

To account for potentially interfering variables, possible violence predictors were included in the descriptive analyses. Some variables have been significantly associated with violence: age, educational level, childhood antisocial behaviors, alcohol use, cannabis use, and amphetamine use. The comparisons between the violent and nonviolent groups are presented in **Table 3.1**.



**Table 3.1. Descriptive Analyses. N=965**

		<b>Nonviolent at 6 and 12 months<sup>a</sup></b> (N =880)		<b>Violent at 6 and/or 12 months</b> (N =85)		
<b>Continuous variables</b>	<b>Test</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>p-Value</b>
<b>Age (N=964)</b>	<b>M-W</b>	<b>41.4</b>	<b>10.9</b>	<b>37.6</b>	<b>11.3</b>	<b>0.005*</b>
<b>Number of Years of Patient Education (N=960)</b>	<b>M-W</b>	<b>11.7</b>	<b>3.47</b>	<b>10.7</b>	<b>3.54</b>	<b>0.001**</b>
Years Since First Treatment for Behavioral or Emotional Problem (N=937)	M-W	16.6	11.3	15.4	11.2	0.37
Years Since First Prescribed Antipsychotic Medication (N=942)	M-W	14.4	11.1	12.8	10.8	0.18
Calgary Depression Scale Total Score (N=963)	M-W	4.42	4.37	5.17	4.31	0.070
Insight & Treatment Attitudes Questionnaire (ITAQ) Total Score (N=959)	M-W	18.4	4.92	18.3	4.57	0.49
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score (N=962)	M-W	75.3	17.6	75.2	18.4	0.96
Quality of Life Total Score (N=957)	M-W	2.76	1.06	2.90	1.20	0.44
<b>Childhood antisocial behavior severity (N=860)</b>	<b>M-W</b>	<b>1.04</b>	<b>1.37</b>	<b>1.82</b>	<b>1.66</b>	<b>&lt;0.001**</b>
<b>Dichotomic variables</b>	<b>Test</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b>p-Value</b>
Gender = male (N=698)	Khi-2	634	72.0	64	75.3	0.98
Being married (N=107)	Khi-2	94	10.7	13	15.3	0.61
Currently living with a significant other (N=167)	Khi-2	146	16.6	21	24.7	0.47
White (N=602)	Khi-2	555	63.1	46	55.3	0.12
Black (N=326)	Khi-2	292	33.2	34	40.0	0.20
American Indian or Alaska Native (N=15)	Khi-2	14	1.6	1	1.2	0.36
Asian (N=27)	Khi-2	26	3.0	1	1.2	0.70
Hispanic Latino or Spanish Origin (N=111)	Khi-2	101	11.5	10	11.8	0.40
Hawaiian or Pacific Islanders (N=7)	Fisher	5	0.6	2	2.4	0.062
Have been hospitalized or required crisis stabilization in the past three months (N=236)	Khi-2	212	24.1	24	28.2	0.19
Obsessive-compulsive disorder (N=43)	Khi-2	39	4.4	4	4.7	0.15
Other anxiety disorders (N=86)	Khi-2	78	8.9	8	9.4	0.76
Major depression (N=135)	Khi-2	118	13.4	17	20.0	0.11
No comorbid condition (N=571)	Khi-2	538	61.1	33	38.8	< 0.001**
Employed full time (N=60)	Fisher	56	6.4	4	4.7	0.77
<b>Alcohol consumption in the past three months (N=334)</b>	<b>Khi-2</b>	<b>287</b>	<b>32.6</b>	<b>47</b>	<b>55.3</b>	<b>&lt; 0.001**</b>
<b>Cannabis consumption in the past three months (N=154)</b>	<b>Khi-2</b>	<b>121</b>	<b>13.8</b>	<b>33</b>	<b>38.8</b>	<b>&lt; 0.001**</b>
Cocaine consumption in the past three months (N=64)	Fisher	58	6.6	6	7.1	0.54

**Table 3.1. (continued)**

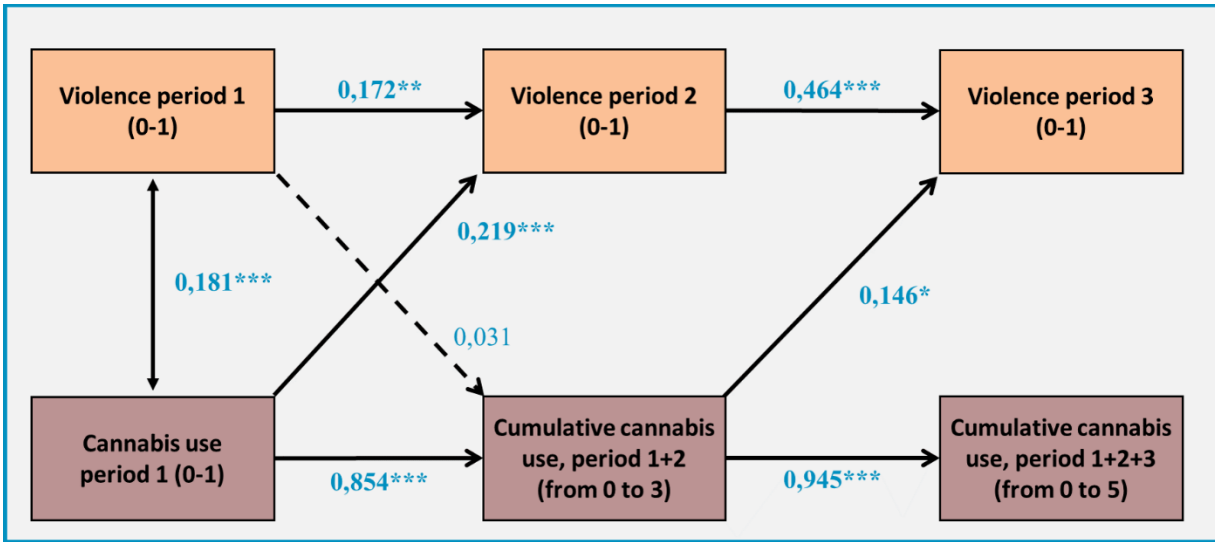
<b>Dichotomic variables (continued)</b>	<b>Test</b>	<b>Nonviolent at 6 and 12 months<sup>a</sup> (N =880)</b>		<b>Violent at 6 and/or 12 months (N =85)</b>		<b>p-Value</b>
		<b>No.</b>	<b>%</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>	
Opiates consumption in the past three months (N=9)	Fisher	8	0.9	1	1.2	0.43
PCP consumption in the past three months (N=1)	Fisher	1	0.1	0	0.0	1.00
<b>Amphetamines consumption in the past three months (N=15)</b>	<b>Fisher</b>	<b>11</b>	<b>1.3</b>	<b>4</b>	<b>4.7</b>	<b>0.031*</b>
Any stimulant (cocaine or amphetamines) consumption in the past three months (N=75)	Khi-2	66	7.5	9	10.6	0.065
Non-adherence to medication (N=170)	Khi-2	159	18.1	11	12.9	0.24
Exposition to quetiapine (baseline—12 months) (N=369)	Khi-2	333	37.8	36	42.4	0.37
Exposition to clozapine (baseline—12 months) (N=81)	Khi-2	74	8.4	7	8.2	0.28

M-W: Mann-Whitney; Khi-2: Khi-square test.

<sup>a</sup> Includes those with a missing time-point (at 6 or 12 months) who were non-violent; \*p≤ 0.05; \*\* p≤ 0.001

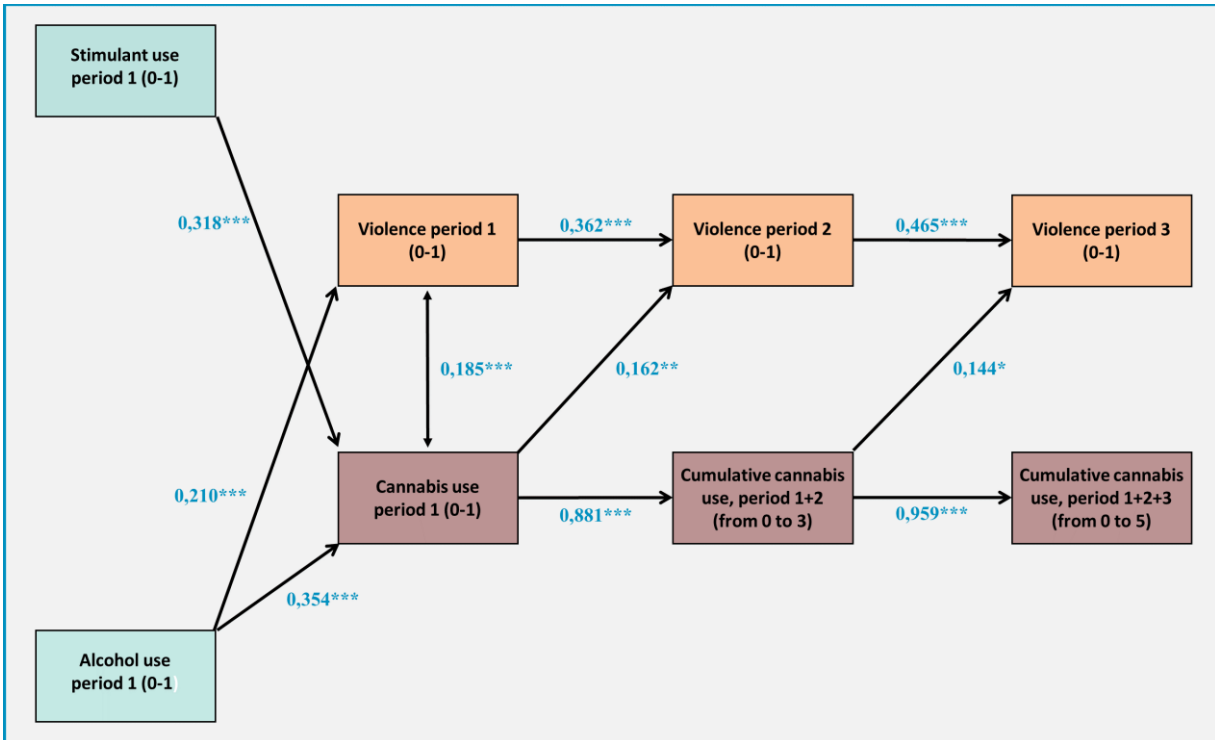
#### **4.5.2. Cross-lag models**

Results of the first cross-lag model are reported in **Figure 3.2**. Without controlling for any possibly confounding factors, it was first observed that violence predicts further violence and that cannabis use predicts further persistent cannabis use. Most importantly, cannabis use during period 1 predicts violence in period 2 ( $p < 0.001$ ), and cumulative cannabis use during periods 1 and 2 predicts violence in period 3 ( $p = 0.038$ ). In contrast, violence during period 1 and period 2 does not predict further persistent cannabis use, with very small standardized coefficients of 0.031 and -0.020 (p-values of 0.07 and 0.27, respectively).



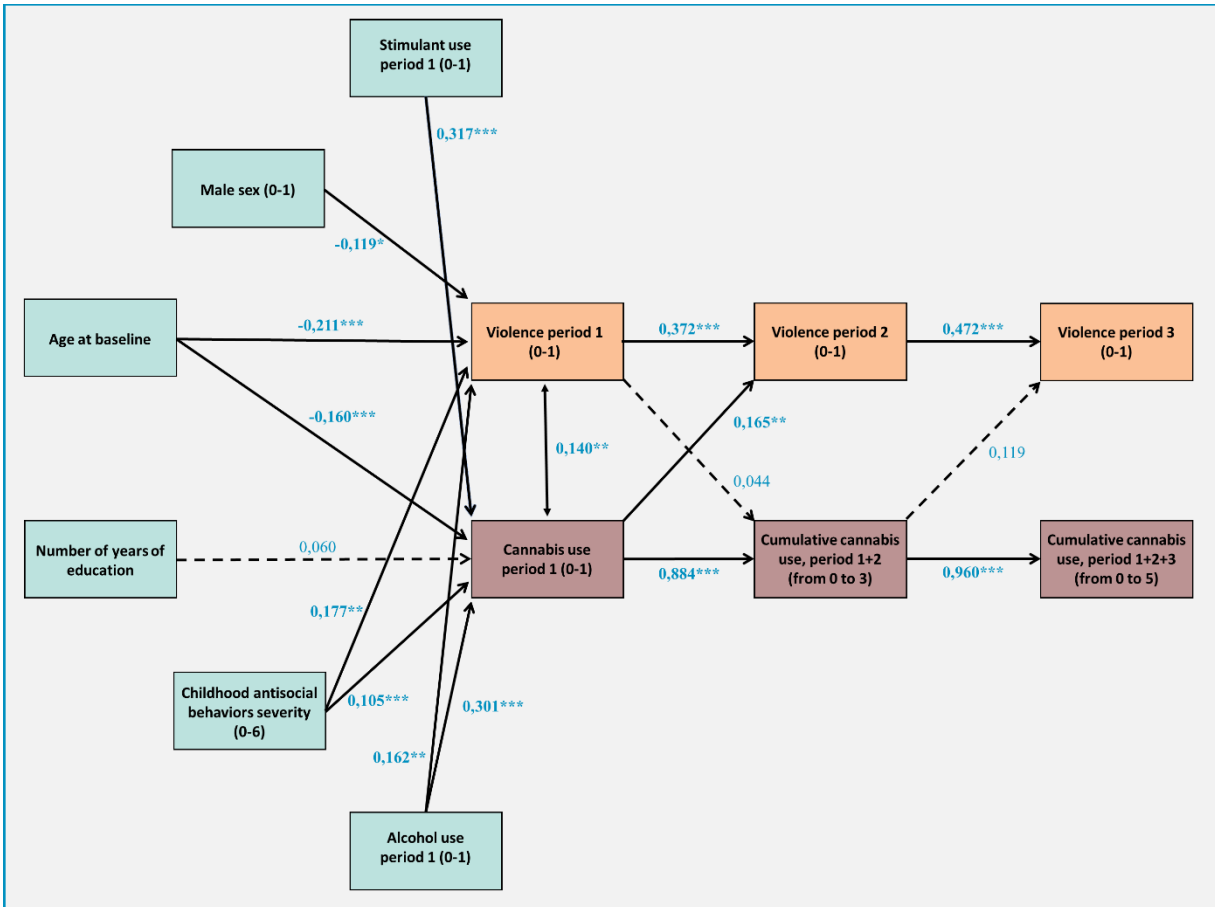
**Figure 3.2. Cross-lag model 1— Standardized coefficient representing the association between persistent cannabis use and violence across time.** Full lines: statistically significant associations ( $p < 0.05$ ). Dotted lines: not statistically significant associations. Only associations with a p-value under 0.10 were presented. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .  $N=965$

A second cross-lag model was calculated to evaluate the possible interactions with stimulant and alcohol use. Results are reported in **Figure 3.3**. Alcohol and stimulants consumption during period 1 were associated with cannabis use during period 1 (both p-values under 0.001). Alcohol use was also associated with violence during period 1 ( $p < 0.001$ ), but stimulant use was not ( $p = 0.76$ ). In addition, all previously observed associations between cumulative cannabis use and violence remained significant.



**Figure 3.3. Cross-lag model 2— Standardized coefficient representing the association between persistent cannabis use and violence across time controlled for stimulant and alcohol use during the period 1.** Full lines: statistically significant associations ( $p < 0.05$ ). Dotted lines: not statistically significant associations. Only associations with a p-value under 0.10 were presented. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .  $N = 965$

Every variable associated with violence at a significant descriptive level (see **Table 3.1**) was then included as covariable in a third cross-lag model, presented in **Figure 3.4**. All previously observed associations between cannabis use and violence remained significant, except for the association between cumulative cannabis use during periods 1 and 2 and violence during period 3 ( $p = 0.08$ ). However, effect sizes were not significantly different from those observed in models 1 and 2.



**Figure 3.4. Cross-lag model 3 — Standardized coefficient representing the association between persistent cannabis use and violence across time, controlled for sex, age, educational level, childhood antisocial behaviors, stimulant use and alcohol use (accessed during the baseline interview).** Full lines: statistically significant associations ( $p < 0.05$ ). Dotted lines: not statistically significant associations. Only associations with a  $p$ -value under 0.10 were presented. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .  $N=965$

For each cross-lag model, every standardized coefficient and their reporting standard errors and  $p$ -values, including non-significant associations, are reported in the **Supplementary Table 3.4**.

Additionally, identical models evaluating the relationships between alcohol/stimulant consumption and violence were calculated; these are presented in **Supplementary Figures 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, and 3.7**. Firstly, alcohol use during period 1 was significantly associated with violence during period 2, even after adjustment for confounding factors ( $p < 0.05$ ). The reverse relationship (violence predicting persistent alcohol use) was non-significant. On the other hand, persistent alcohol use during period 1 and 2 did not predict subsequent violence. Secondly,

stimulant use was not predictive of further violent behaviors, and violent behaviors did not predict persistent stimulant use. However, cumulative stimulant use during period 1 and 2 was associated with violence during period 2, but this effect was no more significant after adjustment for alcohol and cannabis consumption at baseline.

#### **4.6. Discussion**

This study aimed to confirm the longitudinal association between persistent cannabis use and violence in a sample of patients with schizophrenia. It also aimed to supplement the previously acquired information on violence in the CATIE database by considering cannabis as a separate risk factor from other illicit substances. Though a moderate relationship between cannabis use and violence had previously been found in populations with severe mental illnesses<sup>11,12,41</sup>, no study has yet investigated the directionality of this association in a schizophrenia-specific sample. Using data from the CATIE schizophrenia trial, we were able to build models assessing the relationship between cumulative cannabis use and violent behaviors over time.

A unidirectional relationship between cannabis use and violence was identified in models 1 and 2. Model 1 did not include any covariables, while model 2 included alcohol and stimulant use as covariables. Identical models were calculated for alcohol and stimulant consumption; however, only alcohol during period 1 predicted violence during period 2. Since models 2 and 3 took into account alcohol use during period 1, the observed effects of cannabis on violence were independent of the consumption of other substances. These results are consistent with previous observations related to cannabis consumption and violence in people with severe mental disorders, as reported in the literature. Yet, our results are specific to a population with schizophrenia, thereby confirming our hypothesis. Indeed, the relationship between substance abuse and violence in individuals with severe mental illnesses<sup>30,49</sup>, and more specifically, with schizophrenia<sup>17,32,50</sup>, is well known. However, while the roles of alcohol and stimulant consumption on violence have been the subject of various studies, there has been little interest in the effects of cannabis on violence. Still, a recent reanalysis of the MacArthur Violence Risk Assessment Study found that persistency of cannabis use predicts violence (OR= 2.44; CI= 1.06-5.63; p= 0.036). This effect on violence was higher than that of cocaine use (OR= 0.59; CI= 0.21-1.63; p= 0.304) and similar to that of alcohol use (OR= 2.32; CI= 1.25-4.28; p=

0.007)<sup>11</sup>. An association between cannabis use and violent behaviors, with various definitions, was also observed in a few longitudinal<sup>11,41,51,52</sup> and cross-sectional<sup>14,38-40,53-56</sup> studies, though none investigated the directionality of this longitudinal relationship in a schizophrenia-specific population. A recent meta-analysis found a moderate relationship between cannabis use and violence in people with severe mental illnesses (OR= 3.02; CI= 2.01-4.54; p= 0.0001): the effect was significantly higher when comparing cannabis misuse (OR= 5.8; CI= 3.27-10.28; p=0.0001) to simple cannabis use (OR= 2.04; CI= 1.36-3.05; p= 0.001)<sup>12</sup>. The same trend between cannabis use and violence was found in model 3, with no significant difference in the standardized estimates across models. This trend was observed despite the marginal statistical significance of the association between cumulative cannabis use (period 2) and further violence (period 3) due to lack of power.

Some suggested hypotheses could explain the relationship between cumulative cannabis use and violence in individuals with schizophrenia. First, it is possible that people with a higher cumulative use of cannabis are at higher risk of cannabis misuse. Such a consequence could be a direct result of acute or chronic cannabis intake, or of cannabis withdrawal syndrome, all of which have been associated with increased hostility, irritability, and anger among the general population<sup>57-60</sup>. Indeed, the literature shows that these three factors have repeatedly been associated with violence in people with severe mental illnesses<sup>61-63</sup>. Second, cannabis intake could also have greater effects on a specific subgroup. For example, cannabis users suffering from severe mental illnesses with higher psychopathy and anger scores, as well as a lower verbal IQ, has been identified to be at higher risk of violence over time<sup>64</sup>. In people with schizophrenia, cannabis use could result in changes in symptomatology<sup>65</sup>, which, in turn, could increase the risk of violence<sup>32</sup>. However, the study's design rendered it impossible to evaluate the expression of schizophrenia symptoms during cannabis use and withdrawal.

People with schizophrenia are at higher risk of substance abuse and of violence than the general population, with a lifetime rate around 27%<sup>66</sup>. Thus, these novel results indicate that the use of cannabis should be considered when assessing an individual's violence risk, in clinical and in legal settings alike. Moreover, these findings should be taken into account when formulating clinical recommendations for patients at high risk of violence. Finally, these

observations should be transmitted to the public to raise awareness relating to the potential harmful effects of cannabis.

#### ***4.6.1 Limitations***

The CATIE database, resulting from a major study conducted in the United States, provided a very wide range of data from a very large sample, thereby allowing us to effectively investigate the relationship between cannabis use and violence and to confirm our hypothesis. Nonetheless, there are a few limitations that must be mentioned. Firstly, as information from collaterals was only available for less than half of the sample, violence measurements were mostly self-reported. An underestimation of the rates of violence was therefore possible. Yet, inconsistencies in which solely the collateral reported acts of violence were observed in a small minority of patients (<3%). Consequently, the self-report was found to be a reliable assessment of violence in a population with mental illnesses<sup>67</sup>. Secondly, the occurrence of violent acts was much lower at follow-ups than at baseline, suggesting that violent participants were at higher risk of leaving the study (unadjusted OR= 1.53; 95% CI= 1.11-2.10). This could also be a result of treatment efficacy. Consequently, the statistical power decreased as time progressed. This could have influenced the results in model 3, thereby yielding a higher number of covariables. However, the effect size remained the same. Thirdly, the longitudinal design of the CATIE study only allowed the measure of psychotic symptoms every three months. It was therefore not possible to assess changes in symptomatology immediately after cannabis consumption or withdrawal. Finally, participants from the CATIE study were not representative of every patient with schizophrenia. In particular, they were all willing to enter a medication trial, and were therefore all seeking treatment. Additionally, first-episode and treatment-refractory patients were excluded, while they may be at higher risk for violent behavior<sup>17</sup>. Nevertheless, only a small minority of screened patients were excluded for these reasons (7%), and the study included a very large number of sites to ensure representativeness of the United States schizophrenia population.

#### ***4.6.2. Conclusion***

This innovative study used data from the CATIE trials to create cross-lag models and to investigate the longitudinal relationship between persistent cannabis use and violence within a



very large schizophrenia cohort. In doing so, a unidirectional longitudinal relationship between cumulative cannabis use and subsequent violent behaviors was found, thereby confirming our initial hypothesis. These findings are consistent with what was previously shown in populations with various severe mental illnesses. As cannabis is an important risk factor for violence in the schizophrenia population, its consumption should be considered separately from that of other drugs when assessing and managing risks in clinical and in legal settings. Since an increasingly significant body of literature suggests that a link exists between cannabis use and violence in people with severe mental illnesses, further studies should investigate the underlying mechanisms of this association.

#### 4.7. Acknowledgement

The authors declare no direct conflicts of interest. AD and SP received grants from Otsuka Pharmaceuticals and from HLS Therapeutics, but these were not related to the present research project. AD and MB are funded by grants from the *Fonds de recherche du Québec—Santé* (FRQS).

#### 4.8. Supplementary Materials

Supplementary Table 3.1. Study Characteristics of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness.....	103
Supplementary Table 3.2. Sample Characteristics.....	104
Supplementary Table 3.3. Baseline Covariable Measurements.....	106
Supplementary Table 3.4. Cross-lag Models 1, 2 and 3 – Standardized Coefficients, Standard Errors and their Reporting p-Values.....	108
Supplementary Figure 3.1. CATIE schizophrenia trial design.....	110
Supplementary Figure 3.2. Cross-lag model 4 – Standardized coefficients representing the association between persistent alcohol use and violence across time.....	111
Supplementary Figure 3.3. Cross-lag model 5— Standardized coefficients representing the association between persistent alcohol use and violence across time controlled for stimulant and cannabis use during the period 1.....	112
Supplementary Figure 3.4. Cross-lag model 6— Standardized coefficients representing the association between persistent alcohol use and violence across time, controlled for confounding factors.....	113
Supplementary Figure 3.5. Cross-lag model 7 – Standardized coefficients representing the association between persistent stimulant use and violence across time.....	114
Supplementary Figure 3.6. Cross-lag model 8— Standardized coefficients representing the association between persistent stimulant use and violence across time controlled for alcohol and cannabis use during the period 1.....	115
Supplementary Figure 3.7. Cross-lag model 9— Standardized coefficients representing the association between persistent stimulant use and violence across time, controlled for confounding factors.....	116

**Supplementary Table 3.1. Study Characteristics of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness.**

Study Characteristics	Description
<b>Study period</b>	Between December 2000 and December 2004.
<b>Study sites</b>	54 clinical sites, representing: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 states of the United-States;</li> <li>• 48 cities and towns.</li> </ul> Including: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 16 university clinics;</li> <li>• 14 mixed-system sites;</li> <li>• 10 state mental health agencies;</li> <li>• 7 Veterans’ Affairs Medical Centres;</li> <li>• 6 private non-profit centers;</li> <li>• 4 private practice sites.</li> </ul>
<b>Sample size</b>	From 1493 recruited participants: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1460 completed the baseline evaluation;</li> <li>• 1432 received at least one dose of antipsychotic medication;</li> <li>• 1061 discontinued the study medication before 18 months;</li> <li>• 965 had a valid follow-up visit 6 and/or 12.</li> </ul>
<b>Primary aim</b>	To compare the effectiveness of some antipsychotic medications used to treat schizophrenia (conventional vs. atypical) in a representative sample of patients seeking treatment for chronic schizophrenia.
<b>Intervention</b>	Participants were first randomized to one medication (olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone, or perphenazine). In the case of treatment failure, they were re-randomized to a new treatment (one of the above, clozapine, aripiprazole, fluphenazine decanoate, or two medications combined).
<b>Follow-ups</b>	Follow-up interviews occurred: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Every 10 weeks, from baseline to 18-months post-baseline;</li> <li>• At the end of each phase (1a, 1b, 2, 3).</li> </ul>
<b>Inclusion and exclusion criteria</b>	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18-65 years of age;</li> <li>• Meet or have met the DSM-IV criteria for schizophrenia;</li> <li>• Have a condition appropriate for treatment with an oral medication;</li> <li>• Demonstrate adequate decisional capacity to provide informed consent.</li> </ul> Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Have a DSM-IV diagnosis of:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schizoaffective disorder;</li> <li>○ Mental retardation;</li> <li>○ Pervasive developmental disorder;</li> <li>○ Delirium;</li> <li>○ Dementia;</li> <li>○ Amnesia;</li> <li>○ Other cognitive disorders;</li> </ul> </li> <li>• Have a well documented, drug related, serious adverse reaction or having a history of failure to respond to one of the proposed treatment arms;</li> <li>• Have a first episode of schizophrenia;</li> <li>• Have been treated with clozapine for treatment resistance;</li> <li>• Have a medical or pharmacologic contraindication to any of the drugs to which they might be assigned.</li> </ul>

**Supplementary Table 3.2. Sample Characteristics.**

Baseline Characteristics	Mean	Standard Deviation	Range
Age, N=964	41.1	11.0	18 - 67
Education years, N=960	11.6	3.5	1 - 21
Years since first treatment, N=937	16.5	11.3	0 - 56
Years since first prescribed antipsychotic medication, N=942	14.2	11.0	0 - 56
Number of previous hospitalizations, lifetime, N=964	2.7	1.5	0 - 4
Number of previous hospitalizations, past year, N=965	0.6	0.9	0 - 4
	N	%	
Male gender, N=965	698	72.3	
Did not complete high school, N=965	241	25.0	
Married, N=964	107	11.1	
Veterans, N=964	204	21.1	
Employed full-time, N=956	60	6.3	
<b><u>Ethnicity, N=965</u></b>			
White	602	62.4	
Black	326	33.8	
American Indian or Alaska Native	15	1.6	
Asian	27	2.8	
Hispanic Latino or Spanish Origin	111	11.5	
Hawaiian or Pacific Islander	7	0.7	
<b><u>Primary clinical diagnosis, N=965</u></b>			
Schizophrenia	902	62.4	
Schizophreniform disorder	2	0.2	
Schizoaffective disorder	53	5.5	
Bipolar disorder	2	0.2	
Major depression	1	0.1	
Psychosis not otherwise specified	2	0.2	
Other	3	0.3	
<b><u>Comorbid psychiatric diagnoses, N=965</u></b>			
Obsessive-compulsive disorder	43	4.5	
Other anxiety disorder	86	8.9	
Major depression	135	14.0	
Alcohol dependence	84	8.7	
Alcohol abuse	85	8.8	
Drug dependence	73	7.6	
Drug abuse	112	11.6	
Antisocial personality disorder	7	0.7	
Other personality disorder	10	1.0	
Other comorbid diagnosis	38	3.9	
No comorbid condition	571	59.2	

**Supplementary Table 3.2. (continued)**

Dynamic Characteristics	Period 1, N=906		Period 2, N=861				Period 3, N=751			
	N	%	N	%		N	%		N	%
At least 1 violent act	105	11.5	52	6.0		40	5.3			
	Period 1, N=962		Periods 1 and 2, N=965				Periods 1, 2 and 3, N=965			
	Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD			
Cumulative cannabis consumption	0.2	0.4	0.4	0.9		0.6	1.4			
	Baseline N=962		Visit 3 N=840		Visit 6 N=892		Visit 9 N=817		Visit 12 N=768	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Cannabis consumption	154	16.0	98	11.7	110	12.3	94	11.5	81	10.5
Alcohol consumption	334	34.7	282	28.8	248	27.8	236	28.9	210	27.3
Cocaine consumption	64	6.7	46	5.5	36	4.0	42	5.1	36	4.7
Amphetamine consumption	15	1.6	8	1.0	12	1.3	9	1.1	6	0.8
Opiate consumption	9	0.9	3	0.4	13	1.5	5	0.6	6	0.8
PCP consumption	1	0.1	0	0.0	1	0.1	1	0.1	0	0.0
Other drug consumption	9	0.9	5	0.6	3	0.3	5	0.6	4	0.5
Medication characteristics			Proportion of the sample, N=965							
			N				%			
Quetiapine exposure, from baseline to visit 12			369				38.2			
Clozapine exposure, from baseline to visit 12			81				8.4			
Non-adherence to medication			170				17.6			

**Supplementary Table 3.3. Baseline Covariable Measurements.**

Covariables	Measurement instrument	Characteristics	References
Psychiatric diagnoses	<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV, Axis I disorders (SCID-I)</i>	This semi-structured interview is a widely used tool for assessing psychiatric diagnoses. It was used during the screening interview to confirm the schizophrenia diagnosis, but also to assess other comorbid diagnoses: obsessive-compulsive disorder, other anxiety disorders (post-traumatic stress disorder, panic disorder, agoraphobic without a history of panic disorder, social phobia, and specific phobia), major depression, alcohol dependence and drug dependence.	1
Sociodemographic variables and treatment history	The interviewer questioned the participant to obtain sociodemographic information (such as sex, age, educational level, ethnicity, marital status, residential status), treatment history and course of illness (including information on previous hospitalizations, treatments, and antipsychotic medications).		N/A
Childhood problem behaviors	Childhood antisocial behaviors were assessed using a set of six questions of the SCID-IV, which evaluates problematic behaviors before the age of 15, such as “Did you run away from home overnight more than once before age 15?” Severity, ranging from 0 to 6, was determined based on the number of “yes” answers.		N/A
Psychotic symptomatology	<i>Positive and Negative Syndromes Scale (PANSS)</i>	This 30-item semi-structured interview assesses positive, negative and general symptoms of psychopathology. Each item is rated from 1 (absent) to 7 (extreme). The PANSS has a widespread use in clinical psychosis studies, and its reliability in assessing psychopathology across diverse patient populations is well demonstrated.	2, 3
Depressive symptoms	<i>Calgary Depression Rating scale (CDRS)</i>	The CDRS is a 9-item scale designed for use with schizophrenia patients. It was shown to be reliable within this population.	4, 5
Quality of life	<i>Heinrichs-Carpenter Quality of Life Scale (QLS)</i>	Social functioning, interpersonal relationships and intrapsychic well-being were assessed using the QLS, a well-validated clinician-rated scale which is widely used in clinical trials with schizophrenia patients.	6
Insight and treatment attitude	<i>Insight into Treatment Attitude Questionnaire (ITAQ)</i>	This 11-item scale was designed to measure awareness of illness and treatment-need insight in schizophrenia patients. Each item consists of a question and is scored 0–1.	7

**Supplementary Table 3.3. (continued)**

Covariables	Measurement instrument	Characteristics	References
Antipsychotic treatment	Quetiapine and clozapine exposure were considered in our study. Indeed, a study using baseline data from the same database found quetiapine to be less efficient for violence reduction, while perphenazine, risperidone, olanzapine and ziprasidone were found to be equivalently efficient. Additionally, clozapine, another antipsychotic included later in the CATIE study, could be more useful than other antipsychotics to prevent violence.		8, 9
Medication adherence	The non-adherence to treatment between the baseline interview and visit 12 was assessed by the question, “Since the last study visit, has the patient been taking the medication using the dosing frequency assigned by QTONE?” (QTONE being the patient randomization system). This question was answered by the interviewer, using his/her clinical judgment, based on collected information (proportion of capsules taken and information obtained from patients using the <i>Medication Adherence Form</i> ).		N/A

**References**

1. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. User's guide for the Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I: clinician version. American Psychiatric Pub; 1997.
2. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1987;13(2):261-276.
3. Opler MGA, Yavorsky C, Daniel DG. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Training: Challenges, Solutions, and Future Directions. *Innovations in clinical neuroscience*. 2017;14(11-12):77-81.
4. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia research*. 1990;3(4):247-251.
5. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E, Joyce J. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia research*. 1992;6(3):201-208.
6. Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WT, Jr. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophrenia bulletin*. 1984;10(3):388-398.
7. McEvoy JP, Freter S, Everett G, et al. Insight and the clinical outcome of schizophrenic patients. *The Journal of nervous and mental disease*. 1989;177(1):48-51.
8. Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, et al. Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2008;193(1):37-43.
9. Patchan K, Vyas G, Hackman AL, et al. Clozapine in Reducing Aggression and Violence in Forensic Populations. *The Psychiatric quarterly*. 2018;89(1):157-168.

**Supplementary Table 3.4. Cross-lag Models 1, 2 and 3 – Standardized Coefficients, Standard Errors and their Reporting p-Values.**

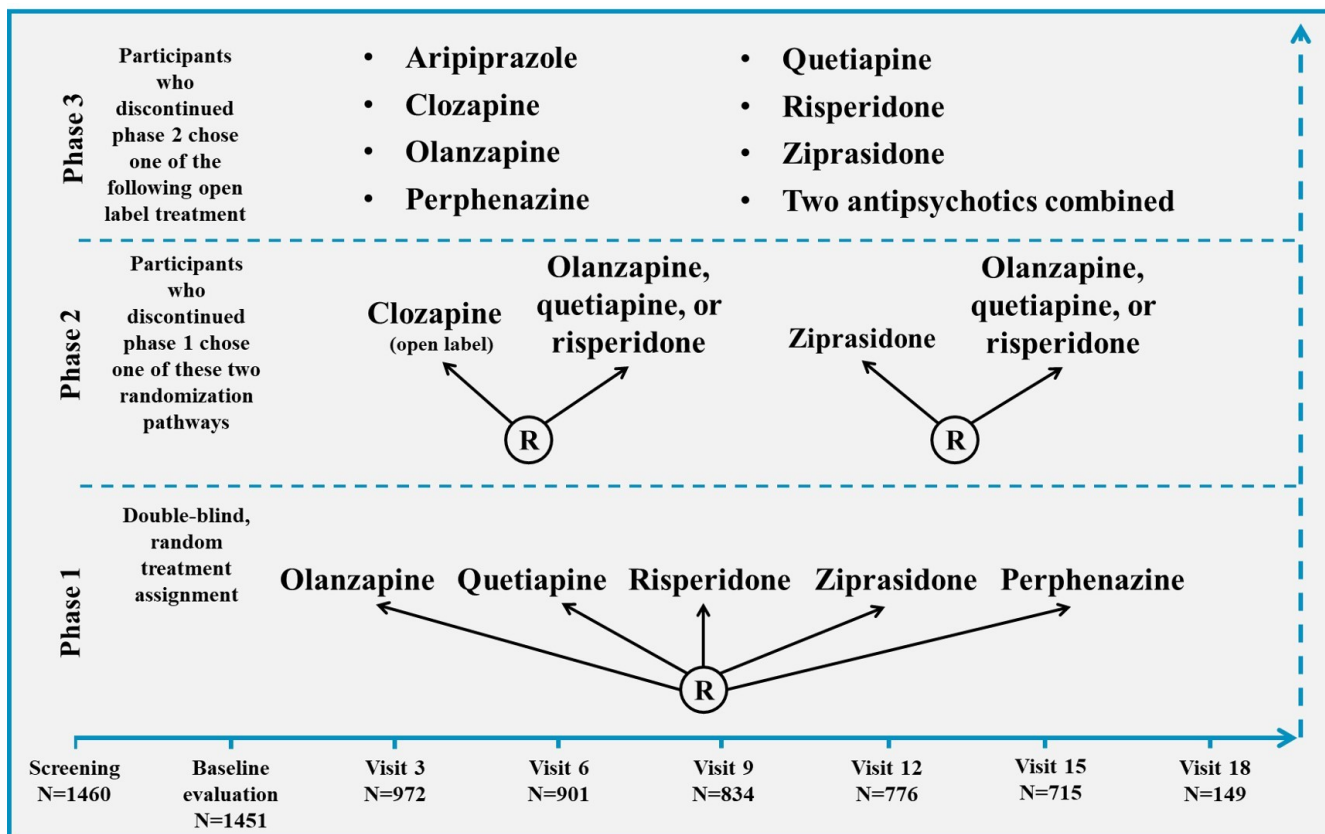
Variable 1	Test	Variable 2	Standardized coefficients	Standard errors	Two-tailed p-value
<b>Cross-lag model 1</b>					
Violence period 3	ON	Violence period 2	0.464	0.117	< 0.001***
		Cannabis periods 1+2	0.146	0.070	0.038*
Violence period 2	ON	Violence period 1	0.172	0.055	0.002**
		Cannabis periods 1	0.219	0.053	< 0.001***
Cannabis periods 1+2+3	ON	Cannabis periods 1+2	0.945	0.006	< 0.001***
		Violence period 2	-0.020	0.018	0.27
Cannabis periods 1+2	ON	Cannabis period 1	0.854	0.010	< 0.001***
		Violence period 1	0.031	0.017	0.074
Violence period 1	WITH	Cannabis period 1	0.181	0.028	< 0.001***
Violence period 2	WITH	Cannabis periods 1+2	-0.015	0.059	0.80
Violence period 3	WITH	Cannabis periods 1+2+3	0.008	0.073	0.91
<b>Cross-lag model 2</b>					
Violence period 3	ON	Violence period 2	0.465	0.116	< 0.001***
		Cannabis periods 1+2	0.144	0.072	0.046*
Violence period 2	ON	Violence period 1	0.362	0.092	< 0.001***
		Cannabis periods 1	0.162	0.060	0.007**
Cannabis periods 1+2+3	ON	Cannabis periods 1+2	0.959	0.006	< 0.001***
		Violence period 2	-0.026	0.016	0.12
Cannabis periods 1+2	ON	Cannabis period 1	0.881	0.013	< 0.001***
		Violence period 1	0.034	0.025	0.18
Violence period 1	WITH	Cannabis period 1	0.185	0.047	< 0.001***
Violence period 2	WITH	Cannabis periods 1+2	-0.095	0.079	0.23
Violence period 3	WITH	Cannabis periods 1+2+3	0.027	0.083	0.75
Violence period 1	ON	Alcohol period 1	0.210	0.049	< 0.001***
		Stimulants period 1	0.014	0.047	0.76
Cannabis period 1	ON	Alcohol period 1	0.354	0.027	< 0.001***
		Stimulants period 1	0.318	0.020	< 0.001***

**Supplementary Table 3.3.** (continued)

Variable 1	Test	Variable 2	Standardized coefficients	Standard errors	Two-tailed p-value
<b>Cross-lag model 3</b>					
Violence period 3	ON	Violence period 2	0.472	0.104	< 0.001***
		Cannabis periods 1+2	0.119	0.069	0.08
Violence period 2	ON	Violence period 1	0.372	0.088	< 0.001***
		Cannabis periods 1	0.165	0.060	0.006**
Cannabis periods 1+2+3	ON	Cannabis periods 1+2	0.960	0.006	< 0.001***
		Violence period 2	-0.024	0.017	0.15
Cannabis periods 1+2	ON	Cannabis period 1	0.884	0.012	< 0.001***
		Violence period 1	0.044	0.024	0.07
Violence period 1	WITH	Cannabis period 1	0.140	0.047	0.003**
Violence period 2	WITH	Cannabis periods 1+2	-0.116	0.081	0.15
Violence period 3	WITH	Cannabis periods 1+2+3	-0.018	0.093	0.85
Violence period 1	ON	Alcohol period 1	0.162	0.051	0.002**
		Stimulants period 1	0.015	0.045	0.75
		Male sex	-0.119	0.053	0.026*
		Age	-0.211	0.053	< 0.001***
		Education level	-0.043	0.051	0.41
		Childhood antisocial behaviors	0.177	0.053	0.001**
		Alcohol period 1	0.301	0.027	< 0.001***
Cannabis period 1	ON	Stimulants period 1	0.317	0.020	< 0.001***
		Male sex	< 0.001	0.034	0.11
		Age	-0.160	0.029	< 0.001***
		Education level	0.060	0.031	0.05
		Childhood antisocial behaviors	0.105	0.026	< 0.001***

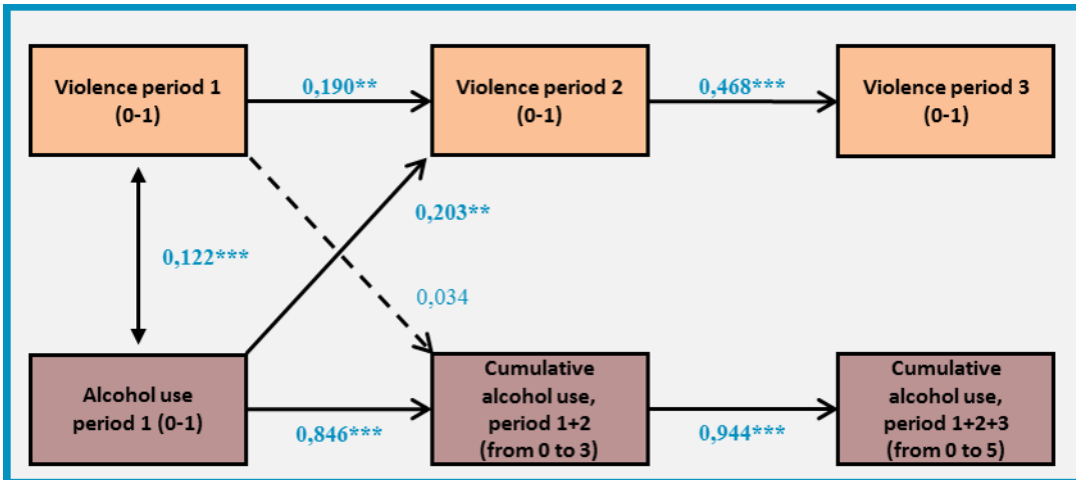
\* p< 0.05; \*\* p< 0.01; \*\*\* p< 0.001.



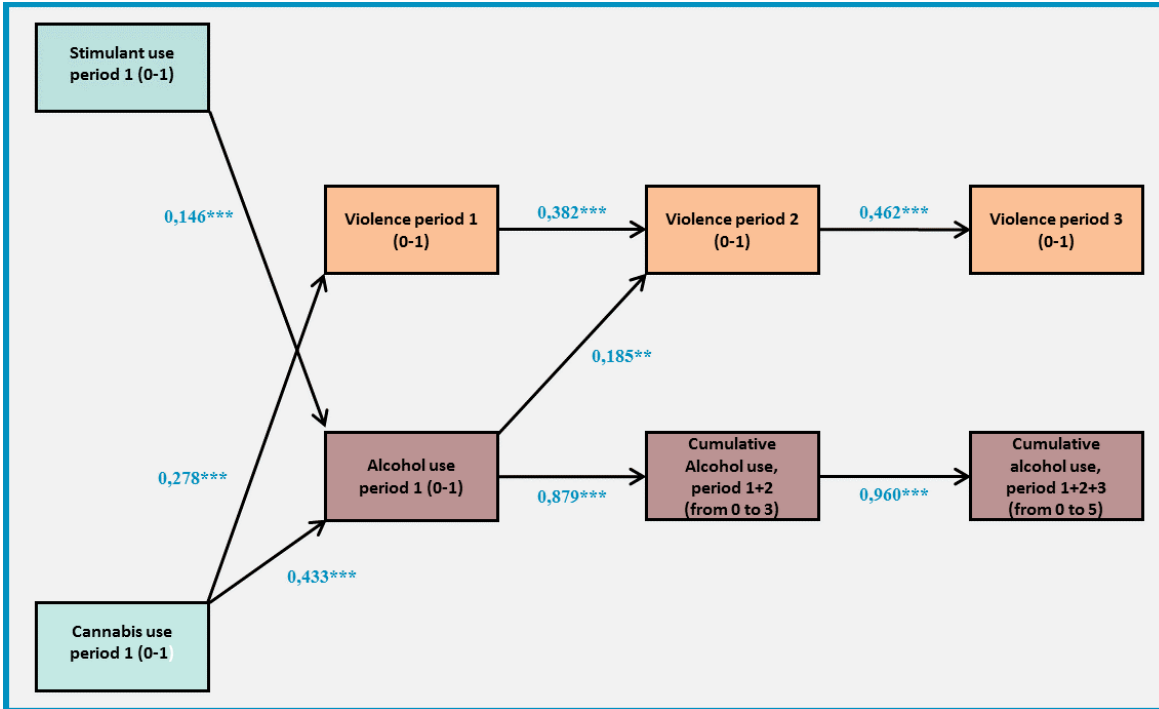


**Supplementary Figure 3.1. CATIE schizophrenia trial design.** Responders stayed on assigned medication for up to 18 months. Follow-up visits occurred every 3 months, while phases had no predetermined duration. Phase 1 also included two subphases, named 1A and 1B. Phase 1A: participants with tardive dyskinesia were not randomized to perphenazine. Phase 1B: participants who failed to respond to perphenazine were randomized to olanzapine, quetiapine, or risperidone before becoming eligible for phase 2. R = randomization. This figure was adapted from Stroup et al., 2003<sup>1</sup>.

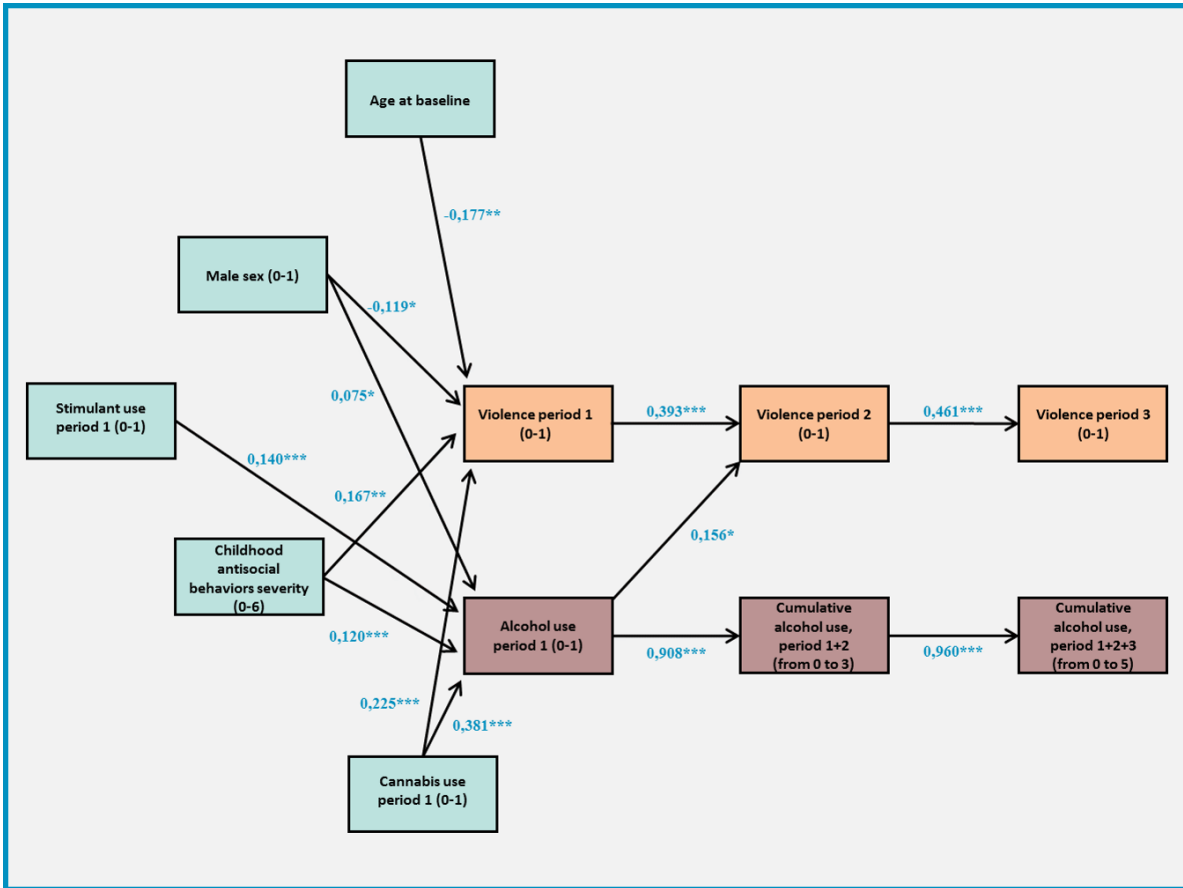
1. Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, et al. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophrenia bulletin*. 2003;29(1):15-31.



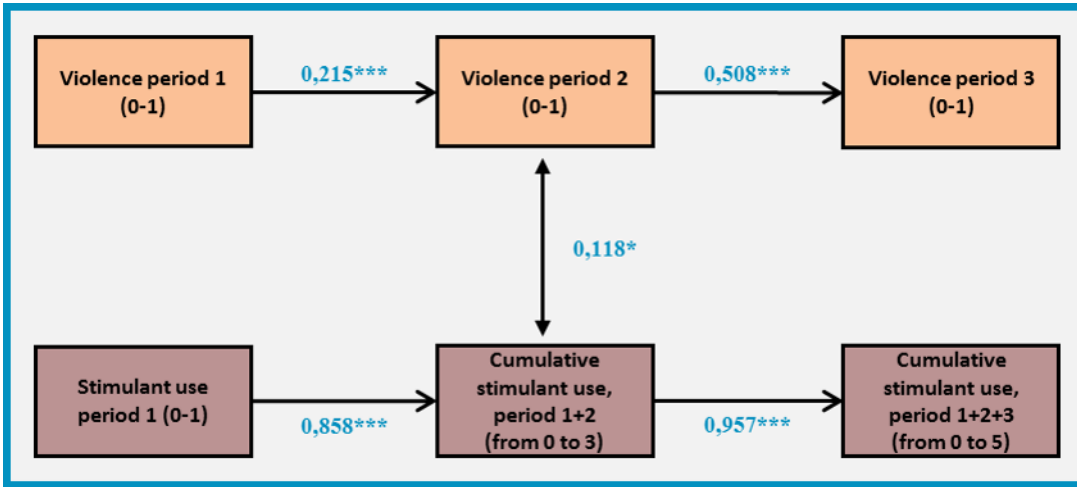
**Supplementary Figure 3.2. Cross-lag model 4 – Standardized coefficients representing the association between persistent alcohol use and violence across time.** Full lines: statistically significant associations ( $p < 0.05$ ). Dotted lines: not statistically significant associations. Only associations with a p-value under 0.10 were presented. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .  $N=965$



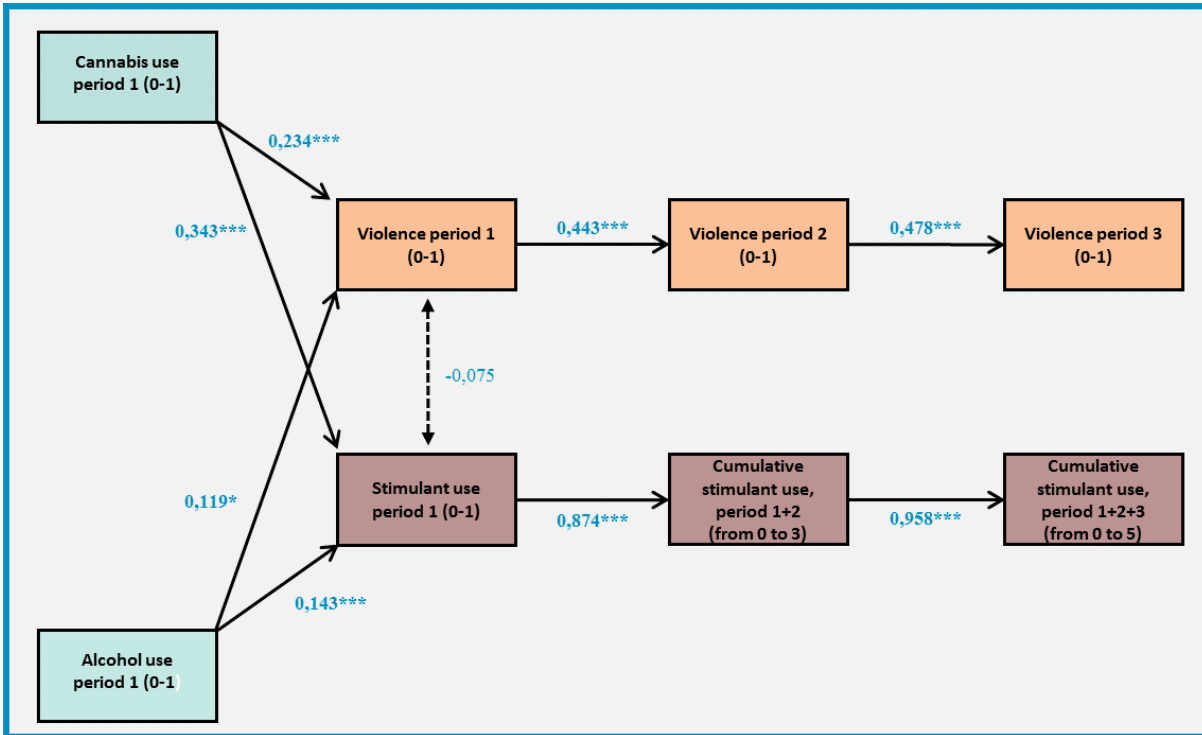
**Supplementary Figure 3.3. Cross-lag model 5— Standardized coefficients representing the association between persistent alcohol use and violence across time controlled for stimulant and cannabis use during the period 1.** Full lines: statistically significant associations ( $p < 0.05$ ). Dotted lines: not statistically significant associations. Only associations with a p-value under 0.10 were presented. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .  $N=965$



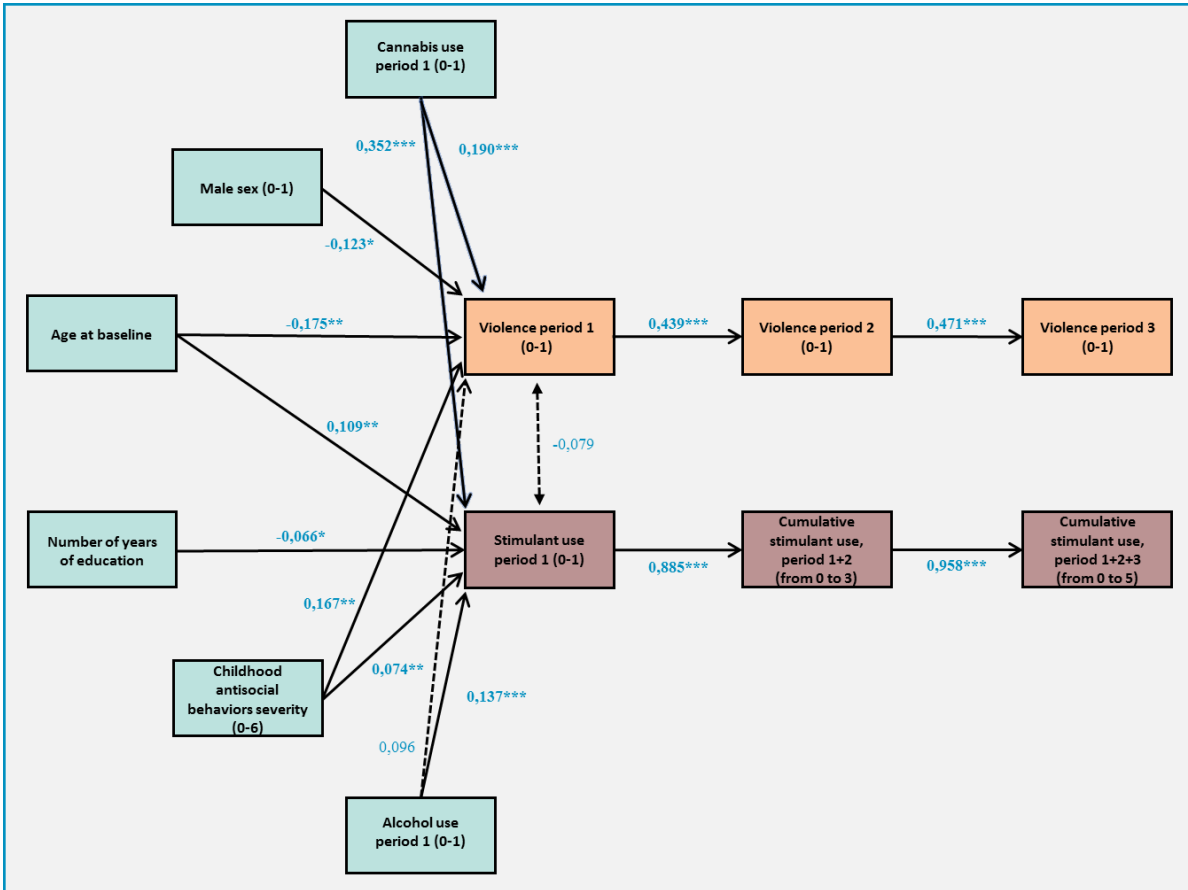
**Supplementary Figure 3.4. Cross-lag model 6— Standardized coefficients representing the association between persistent alcohol use and violence across time, controlled for confounding factors.** Coefficients adjusted for sex, age, educational level, childhood antisocial behaviors, stimulant use and cannabis use (assessed during the baseline interview). Full lines: statistically significant associations ( $p < 0.05$ ). Dotted lines: not statistically significant associations. Only associations with a p-value under 0.10 were presented. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .  $N=965$



**Supplementary Figure 3.5. Cross-lag model 7— Standardized coefficients representing the association between persistent stimulant use and violence across time.** Full lines: statistically significant associations ( $p < 0.05$ ). Dotted lines: not statistically significant associations. Only associations with a p-value under 0.10 were presented. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .  $N=965$



**Supplementary Figure 3.6. Cross-lag model 8— Standardized coefficients representing the association between persistent stimulant use and violence across time controlled for cannabis and alcohol use during the period 1.** Full lines: statistically significant associations ( $p < 0.05$ ). Dotted lines: not statistically significant associations. Only associations with a p-value under 0.10 were presented. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .  $N=965$



**Supplementary Figure 3.7. Cross-lag model 9— Standardized coefficients representing the association between persistent stimulant use and violence across time, controlled for confounding factors.** Coefficients adjusted for sex, age, educational level, childhood antisocial behaviors, cannabis use and alcohol use (assessed during the baseline interview). Full lines: statistically significant associations ( $p < 0.05$ ). Dotted lines: not statistically significant associations. Only associations with a p-value under 0.10 were presented. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .  $N=965$

## 4.9. References

1. WHO. *Global status report on alcohol and health 2018*. Geneva 2018.
2. Kilmer B. Recreational Cannabis - Minimizing the Health Risks from Legalization. *The New England journal of medicine*. 2017;376(8):705-707.
3. Caulkins JP, Kilmer B, Kleiman MA. *Marijuana Legalization: What Everyone Needs to Know*®. Oxford University Press; 2016.
4. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *The New England journal of medicine*. 2014;370(23):2219-2227.
5. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002;325(7374):1195-1198.
6. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological psychiatry*. 2005;57(10):1117-1127.
7. Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP. Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2015;171:39-47.
8. McHugh MJ, McGorry PD, Yung AR, et al. Cannabis-induced attenuated psychotic symptoms: implications for prognosis in young people at ultra-high risk for psychosis. *Psychological medicine*. 2017;47(4):616-626.
9. Karila L, Roux P, Rolland B, et al. Acute and long-term effects of cannabis use: a review. *Current pharmaceutical design*. 2014;20(25):4112-4118.
10. Carney R, Cotter J, Firth J, Bradshaw T, Yung AR. Cannabis use and symptom severity in individuals at ultra high risk for psychosis: a meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2017;136(1):5-15.



11. Dugre JR, Dellazizzo L, Giguere CE, Potvin S, Dumais A. Persistency of Cannabis Use Predicts Violence following Acute Psychiatric Discharge. *Frontiers in psychiatry*. 2017;8:176.
12. Dellazizzo L, Potvin S, Beaudoin M, et al. Cannabis use and violence in patients with severe mental illnesses: A meta-analytical investigation. *Psychiatry research*. 2019;274:42-48.
13. WHO. *Global status report on violence prevention, 2014*. Geneva, Switzerland: World Health Organization;2014.
14. Arseneault L, Moffitt TE, Caspi A, Taylor PJ, Silva PA. Mental disorders and violence in a total birth cohort: results from the Dunedin Study. *Archives of general psychiatry*. 2000;57(10):979-986.
15. Elbogen EB, Johnson SC. The intricate link between violence and mental disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Archives of general psychiatry*. 2009;66(2):152-161.
16. Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M. Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2009;6(8):e1000120.
17. Witt K, van Dorn R, Fazel S. Risk Factors for Violence in Psychosis: Systematic Review and Meta-Regression Analysis of 110 Studies. *PLOS One*. 2013;8(2):e55942.
18. Verma S, Poon LY, Subramaniam M, Chong SA. Aggression in Asian patients with first-episode psychosis. *The International journal of social psychiatry*. 2005;51(4):365-371.
19. Ekinci O, Ekinci A. Association between insight, cognitive insight, positive symptoms and violence in patients with schizophrenia. *Nordic journal of psychiatry*. 2013;67(2):116-123.
20. Rund BR. The association between schizophrenia and violence. *Schizophrenia research*. 2018;199:39-40.

21. Hodgins S, Klein S. New Clinically Relevant Findings about Violence by People with Schizophrenia. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2017;62(2):86-93.
22. Candini V, Ghisi M, Bottesi G, et al. Personality, Schizophrenia, and Violence: A Longitudinal Study. *Journal of personality disorders*. 2018;32(4):465-481.
23. Hodgins S. Violent behaviour among people with schizophrenia: a framework for investigations of causes, and effective treatment, and prevention. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2008;363(1503):2505-2518.
24. Oakley C, Harris S, Fahy T, Murphy D, Picchioni M. Childhood adversity and conduct disorder: A developmental pathway to violence in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2016;172(1-3):54-59.
25. Swanson JW, Van Dorn RA, Swartz MS, Smith A, Elbogen EB, Monahan J. Alternative pathways to violence in persons with schizophrenia: the role of childhood antisocial behavior problems. *Law and human behavior*. 2008;32(3):228-240.
26. Apter A, Plutchik R, van Praag HM. Anxiety, impulsivity and depressed mood in relation to suicidal and violent behavior. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1993;87(1):1-5.
27. Buchanan A, Sint K, Swanson J, Rosenheck R. Correlates of Future Violence in People Being Treated for Schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2019:appi.ajp.2019.18080909.
28. Fazel S, Zetterqvist J, Larsson H, Langstrom N, Lichtenstein P. Antipsychotics, mood stabilisers, and risk of violent crime. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9949):1206-1214.
29. Tasmim S, Kolla NJ, Dada O, Bani-Fatemi A, De Luca V. Correlation Between Violence and Antipsychotic Dosage in Schizophrenia: A Secondary Analysis of The Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness (CATIE) Dataset. *Pharmacopsychiatry*. 2019.

30. Swartz MS, Swanson JW, Hiday VA, Borum R, Wagner HR, Burns BJ. Violence and severe mental illness: the effects of substance abuse and nonadherence to medication. *The American journal of psychiatry*. 1998;155(2):226-231.
31. Volavka J. Violence in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatria Danubina*. 2013;25(1):24-33.
32. Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, et al. A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(5):490-499.
33. Large M, Mullin K, Gupta P, Harris A, Nielssen O. Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2014;48(5):418-432.
34. Boles SM, Miotto K. Substance and violence: A review of the literature. *Aggression and Violent Behavior*. 2003;8(2):155-174.
35. Leonard K. Domestic violence and alcohol: what is known and what do we need to know to encourage environmental interventions? *Journal of Substance Use*. 2001;6(4):235-247.
36. Popovici I, Homer JF, Fang H, French MT. Alcohol Use and Crime: Findings from a Longitudinal Sample of U.S. Adolescents and Young Adults. 2012;36(3):532-543.
37. Douglas KS. Addiction and Violence Risk. In: Cautin RL, Lilienfeld SO, eds. *The Encyclopedia of Clinical Psychology*. 2015.
38. Krakowski MI, De Sanctis P, Foxe JJ, et al. Disturbances in Response Inhibition and Emotional Processing as Potential Pathways to Violence in Schizophrenia: A High-Density Event-Related Potential Study. *Schizophrenia bulletin*. 2016;42(4):963-974.
39. Koen L, Kinnear CJ, Corfield VA, et al. Violence in male patients with schizophrenia: risk markers in a South African population. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2004;38(4):254-259.
40. Rolin SA, Marino LA, Pope LG, et al. Recent violence and legal involvement among young adults with early psychosis enrolled in Coordinated Specialty Care. *Early intervention in psychiatry*. 2018.

41. Moulin V, Baumann P, Gholamrezaee M, et al. Cannabis, a Significant Risk Factor for Violent Behavior in the Early Phase Psychosis. Two Patterns of Interaction of Factors Increase the Risk of Violent Behavior: Cannabis Use Disorder and Impulsivity; Cannabis Use Disorder, Lack of Insight and Treatment Adherence. *Frontiers in psychiatry*. 2018;9(294).
42. Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, et al. Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2008;193(1):37-43.
43. Witt K, Hawton K, Fazel S. The relationship between suicide and violence in schizophrenia: analysis of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) dataset. *Schizophrenia research*. 2014;154(1-3):61-67.
44. Buchanan A, Sint K, Swanson J, Rosenheck R. Correlates of Future Violence in People Being Treated for Schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2019:appiajp201918080909.
45. Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, et al. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophrenia bulletin*. 2003;29(1):15-31.
46. Steadman HJ, Mulvey EP, Monahan J, et al. Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods. *Archives of general psychiatry*. 1998;55(5):393-401.
47. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0* [computer program]. Armonk, NY: IBM Corp.; 2017.
48. *MPLUS (Version 8)* [computer program]. Los Angeles, CA: Muthén & Muthén; 2017.
49. Van Dorn R, Volavka J, Johnson N. Mental disorder and violence: is there a relationship beyond substance use? *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2012;47(3):487-503.

50. Edlinger M, Rauch AS, Kemmler G, Yalcin-Siedentopf N, Fleischhacker WW, Hofer A. Risk of violence of inpatients with severe mental illness--do patients with schizophrenia pose harm to others? *Psychiatry research*. 2014;219(3):450-456.
51. Carabellese F, Candelli C, Martinelli D, La Tegola D, Catanesi R. Cannabis use and violent behaviour: a psychiatric patients cohort study in Southern Italy. *Rivista di psichiatria*. 2013;48(1):43-50.
52. Johnson JM, Wu CY, Winder GS, Casher MI, Marshall VD, Bostwick JR. The Effects of Cannabis on Inpatient Agitation, Aggression, and Length of Stay. *Journal of dual diagnosis*. 2016;12(3-4):244-251.
53. Dharmawardene V, Menkes DB. Violence and self-harm in severe mental illness: inpatient study of associations with ethnicity, cannabis and alcohol. *Australasian psychiatry : bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*. 2017;25(1):28-31.
54. Harris AW, Large MM, Redoblado-Hodge A, Nielssen O, Anderson J, Brennan J. Clinical and cognitive associations with aggression in the first episode of psychosis. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2010;44(1):85-93.
55. Hodgins S, Calem M, Shimel R, et al. Criminal offending and distinguishing features of offenders among persons experiencing a first episode of psychosis. *Early intervention in psychiatry*. 2011;5(1):15-23.
56. Rao H, Luty J, Trathen B. Characteristics of patients who are violent to staff and towards other people from a community mental health service in South East England. *Journal of psychiatric and mental health nursing*. 2007;14(8):753-757.
57. Cherek DR, Roache JD, Egli M, Davis C, Spiga R, Cowan K. Acute effects of marijuana smoking on aggressive, escape and point-maintained responding of male drug users. *Psychopharmacology*. 1993;111(2):163-168.
58. Livne O, Shmulewitz D, Lev-Ran S, Hasin DS. DSM-5 cannabis withdrawal syndrome: Demographic and clinical correlates in U.S. adults. *Drug and alcohol dependence*. 2019;195:170-177.

59. Moore TM, Stuart GL. A review of the literature on marijuana and interpersonal violence. *Aggress Violent Behav.* 2005;10(2):171-192.
60. Hoaken PN, Stewart SH. Drugs of abuse and the elicitation of human aggressive behavior. *Addictive behaviors.* 2003;28(9):1533-1554.
61. Volavka J, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischhacker WW, Czobor P. Hostility in schizophrenia: An integrated analysis of the combined Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) and the European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) studies. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists.* 2016;31:13-19.
62. Sands N, Elsom S, Gerdtz M, Khaw D. Mental health-related risk factors for violence: using the evidence to guide mental health triage decision making. *Journal of psychiatric and mental health nursing.* 2012;19(8):690-701.
63. Reagu S, Jones R, Kumari V, Taylor PJ. Angry affect and violence in the context of a psychotic illness: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Schizophrenia research.* 2013;146(1-3):46-52.
64. Beaudoin M, Potvin S, Dellazizzo L, Luigi M, Giguere CE, Dumais A. Trajectories of Dynamic Risk Factors as Predictors of Violence and Criminality in Patients Discharged From Mental Health Services: A Longitudinal Study Using Growth Mixture Modeling. *Frontiers in psychiatry.* 2019;10:301.
65. Hamilton I. Cannabis, psychosis and schizophrenia: unravelling a complex interaction. *Addiction (Abingdon, England).* 2017;112(9):1653-1657.
66. Koskinen J, Lohonen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia bulletin.* 2010;36(6):1115-1130.
67. Monahan J, Steadman HJ, Silver E, et al. *Rethinking Risk Assessment: The MacArthur Study of Mental Disorder and Violence.* Oxford University Press; 2001.

## Chapitre 5. Discussion

En raison des nombreuses lacunes dans la littérature actuelle, et de l'importance de bien connaître les effets de cette drogue dans le contexte actuel de la légalisation, l'objectif de ce mémoire était de valider et préciser la relation entre l'usage du cannabis et les comportements violents chez les individus atteints de troubles mentaux graves.

Tout d'abord, afin de faire état de la littérature actuelle sur la relation entre la consommation de cannabis et les comportements violents chez les individus atteints de TMG, une méta-analyse a été réalisée à partir d'une revue systématique ; cet article (# 1) est présenté dans le **chapitre 2**. L'hypothèse était qu'il y aurait une association significative entre l'usage du cannabis et la violence chez cette population. En réunissant 12 études ayant calculé une telle association, il a été déterminé qu'il existait une association modérée entre l'usage du cannabis et la violence, et que cette relation semblait plus forte chez les individus qui abusaient de cette substance. Cependant, puisque la majorité des études étaient transversales, nous n'avons pas été en mesure de déterminer la direction de cette association. Pour cette raison, deux autres études prospectives ont été réalisées (# 2 et #3), dans l'objectif de prendre en compte l'évolution des facteurs de risque dynamique dans le temps, de valider que l'association persistait après ajustement pour les principaux facteurs confondants et de confirmer la direction de l'association. Pour ce faire, deux grandes bases de données en provenance des États-Unis ont été réanalysées. Les résultats du deuxième article présenté dans le **chapitre 3** ont permis d'identifier les principaux facteurs statiques (mesurés à l'évaluation initiale) et dynamiques (variables au cours des 12 mois de suivi) associés à la violence et la criminalité chez les individus TMG. Ainsi, il a été possible de confirmer l'association entre l'usage du cannabis et la violence en contrôlant pour les principaux facteurs confondants, et cela en différenciant les différents profils de consommateurs et en prenant en compte l'évolution des facteurs de risque dynamiques. De plus, les résultats de l'étude #2 nous indiquent que le cannabis aurait également un rôle dans la criminalité des TMG, et ce, même en excluant les crimes liés à l'usage de substances. Ce résultat est particulièrement novateur puisque très peu d'études se sont intéressées aux comportements criminels dans des populations psychiatriques.

L'objectif de la troisième étude, présentée au **chapitre 4**, était de valider l'existence d'une relation longitudinale unidirectionnelle entre l'usage persistant du cannabis et les comportements violents subséquents. Bien que la relation entre le cannabis et la violence chez les TMG ait été bien étudiée dans les deux autres études présentées, aucune étude n'avait encore investigué la direction de cette association dans un échantillon atteint spécifiquement de SCZ. En utilisant les données de l'essai clinique CATIE, nous avons pu construire des modèles longitudinaux afin de confirmer l'existence d'une association entre l'usage cumulatif du cannabis et la violence subséquente.

## **5.1. Discussion spécifique de l'article #1**

### ***5.1.1. État de la littérature : relation cannabis-violence chez les individus atteints de troubles mentaux graves***

Les résultats de cette méta-analyse nous ont permis de confirmer qu'il existait une association modérée entre l'usage du cannabis, et que cette association était plus forte pour l'abus que l'usage simple de cette substance. Toutefois, la direction de l'association ne peut être établie à partir de ces données. En fait, l'utilisation du cannabis pourrait prédisposer à être violent [146], mais le fait de commettre des actes violents pourrait également prédisposer à consommer du cannabis [154]. Une étude longitudinale portant sur 411 individus suivis entre l'âge de 8 et 56 ans a d'ailleurs démontré, au moyen de régressions logistiques multivariées, qu'il existait une relation bidirectionnelle entre l'usage du cannabis et la violence. Néanmoins, l'exposition au cannabis était fortement associée à la violence subséquente, indexée soit par le nombre de condamnations (OR= 7,1 ; IC 95 %= 2,19-23,59) ou auto rapportée (OR= 8,9 ; IC 95 %= 2,37-46,21). [155].

Il demeure toutefois que très peu d'études ont été réalisées afin de clarifier la direction de cette association. En fait, pour ce qui est de la population atteinte de TMG, la seule étude qui l'a testée est celle de *Dugré et al.*, décrite à la section **1.4.2** [146]. À l'aide d'équations d'estimation généralisées, il a ainsi été démontré que la consommation persistante de cannabis était associée à la violence subséquente, mais que la relation inverse n'était pas significative. Selon ces résultats, la relation entre le cannabis et la violence chez les TMG serait donc



unidirectionnelle. Il demeure que plus d'études devront être réalisées afin de confirmer la direction de cette association.

### **5.1.2. Limites**

Bien que le fait de réaliser une méta-analyse nous permette d'avoir une idée d'ensemble intéressante de la littérature récente, les études sélectionnées présentaient plusieurs limites méthodologiques qui doivent être prises en considération au moment d'interpréter les résultats.

Premièrement, les définitions de la violence étaient particulièrement hétérogènes. Les méthodes pour mesurer celle-ci étaient également très variables. Ce problème met en lumière la nécessité de définir la violence avec plus de précision, et ainsi s'harmoniser afin de pouvoir comparer les études plus efficacement.

Deuxièmement, peu de ces études ont pris en compte dans leurs analyses plusieurs facteurs statiques et dynamiques importants (p. ex. : traits psychopathiques, symptomatologie, consommation d'alcool et de stimulants) qui pourraient mieux expliquer cette relation [156]. Les études n'ayant pas tenu compte de ces covariables pourraient donc avoir surestimé l'association entre la consommation de cannabis et la violence.

Finalement, puisque la plupart de ces études étaient transversales ou rétrospectives, la direction de l'association n'a pu être investiguée. Par conséquent, les preuves sont insuffisantes pour conclure qu'il existe une relation causale entre le cannabis et les comportements violents. Pour remédier à ce problème, plus d'études longitudinales devront être réalisées.

## **5.2. Discussion spécifique de l'article #2**

Dans cette étude, à l'aide d'analyses de profils longitudinaux, nous avons été en mesure d'identifier un lot de caractéristiques indépendantes les unes des autres qui prédisposent à se retrouver dans la trajectoire plus violente ou la trajectoire plus élevée en criminalité.

### **5.2.1. Prédiction de la violence chez les troubles mentaux graves**

Bien que les facteurs de risque de la violence dans cette population soient bien étudiés, les études publiées jusqu'à maintenant ont accordé davantage d'attention aux facteurs de risques statiques qu'à ceux qui évoluent dans le temps (dynamiques). Nos analyses, prenant en compte autant les

facteurs stables dans le temps que des trajectoires de symptômes et d'usage de substance, nous ont permis d'identifier les meilleurs prédicteurs indépendants de la violence. Cette méthode innovatrice nous a ainsi permis de considérer les changements dans la violence, l'usage de substances et la symptomatologie au travers du temps. Les trajectoires représentant les utilisateurs de substances nous ont également permis de distinguer chaque type de consommateur, c'est-à-dire que nous avons pu analyser séparément chaque combinaison possible de consommateur de cannabis, de cocaïne et/ou d'alcool. Il s'agit en fait de la première étude du genre, puisqu'aucun autre groupe de recherche n'a utilisé des analyses de trajectoires afin de prédire la violence et la criminalité dans une population psychiatrique adulte. Cette façon de procéder nous a également permis de valider que le cannabis était bel et bien davantage associé à la violence que les autres substances (alcool et stimulants). En effet, c'est bel et bien ce qui a été observé, puisque les meilleurs prédicteurs statiques et dynamiques identifiés étaient les suivants :

- **Être un consommateur de cannabis seulement (pas combiné à l'alcool et/ou à la cocaïne) ;**
- Avoir des symptômes affectifs présents, mais légers (score autour de 3 à l'échelle du BPRS) qui demeurent stables dans le temps ;
- Avoir un score de psychopathie plus élevé sur la *Psychopathy Checklist : Screening Version* (PCL:SV);
- Avoir un score de personnalité colérique plus élevé sur la *Novaco Anger Scale* (NAS) ;
- Avoir un quotient intellectuel (QI) verbal plus faible.

Bien que les facteurs associés à la violence chez les individus TMG soient bien étudiés, très peu d'études longitudinales de bonne qualité se sont attardées à la relation entre les symptômes psychiatriques, le type de substance spécifique et la violence. En réalité, bien souvent, les différentes drogues sont regroupées sous une seule et même catégorie, qui inclue parfois l'alcool. Bien que la littérature comprenne plusieurs études se concentrant sur le rôle de l'alcool ou de la cocaïne sur la violence, le cannabis n'est la majorité du temps pas analysé séparément des autres drogues (p. ex. : cocaïne, amphétamines, opioïdes, hallucinogènes) [73, 157-159].

Nos résultats concernant les prédicteurs statiques de la violence étaient très consistants avec ce qui a précédemment été décrit dans la littérature [47, 160-162]. Quant aux facteurs de risque dynamiques, deux des trajectoires calculées permettaient de prédire l'appartenance à la trajectoire la plus violence. En effet, l'appartenance au sous-groupe qui ne consomme que du cannabis (c'est-à-dire, les individus qui se retrouvent dans la trajectoire d'utilisateurs modérés à fréquents de cannabis, mais qui se retrouvent dans les trajectoires de non-utilisateurs/rare de cocaïne et d'alcool) ainsi que l'appartenance à la troisième trajectoire de symptômes affectifs (modérés et stables) étaient des prédicteurs significatifs et indépendants qui demeuraient dans le modèle final. L'usage de substance est un facteur de risque bien connu et bien étudié des comportements violents [16, 51, 87, 163]. Toutefois, à l'aide de régressions logistiques, nous avons découvert que la consommation de cannabis seulement était un excellent prédicteur de la violence, et ce, même en contrôlant pour les autres principaux prédicteurs : la psychopathie, la colère, le QI verbal et les symptômes affectifs. Ce n'était d'ailleurs pas le cas pour les autres sous-groupes de consommateurs de substances (utilisateurs de cocaïne, d'alcool ou de plusieurs substances combinées).

Ce résultat peut paraître particulièrement surprenant lorsqu'on considère que l'alcool est un facteur de risque bien connu de la violence [164]. Toutefois, ce résultat vient confirmer l'hypothèse principale de ce mémoire. Comme mentionné précédemment, plusieurs études ont bel et bien démontré qu'il existait un lien entre l'usage du cannabis et la violence dans une population psychiatrique ; nous l'avons d'ailleurs bien démontré par l'entremise de la méta-analyse décrite plus haut (voir **chapitre 2** et section **5.1**). Ceux-ci viennent d'ailleurs valider les résultats de l'étude décrite à la section **1.4.2**, qui démontrait l'existence d'une relation entre la consommation persistante du cannabis et les comportements violents subséquents [146]. Cette étude portait sur la même base de données, la *MacArthur Violence Risk Assessment Study* ; toutefois, les analyses ont été réalisées de manières très différentes, en ne tenant pas compte des différents profils de consommateurs de substance (fréquence, consommation d'une ou plusieurs substance(s)). Il devient donc de plus en plus clair que la consommation de cannabis est associée aux comportements violents. Toutefois, il demeure possible que l'usage de cette drogue soit également associé à d'autres comportements délinquants, incluant notamment le vol ou le harcèlement.

### **5.2.2 Prédiction de la criminalité chez les troubles mentaux graves**

Pour cette raison, nous avons également étudié l'impact de la consommation de cannabis soutenue dans le temps sur les arrestations (excluant celles liées à l'usage de substance). Les facteurs de risque de récidives criminelles ont été bien étudiés dans les milieux carcéraux et les populations médico-légales, mais moins dans les milieux de psychiatrie générale. Dans la deuxième étude présentée au **chapitre 3**, le modèle statistique a permis d'identifier les principaux prédicteurs d'un risque élevé de récidives criminelles (c'est-à-dire, l'appartenance probable à la trajectoire de criminalité élevée) avec une prédictibilité modérée. Encore une fois, comme dans les analyses réalisées pour la violence, le cannabis est ressorti plus fortement que l'alcool et les stimulants dans les meilleurs prédicteurs statiques et dynamiques :

- **Être un consommateur de cannabis seulement (pas combiné à l'alcool et/ou à la cocaïne) ;**
- **Être un consommateur de cocaïne, de cannabis et d'alcool (combinés) ;**
- Être un homme ;
- Avoir un score de psychopathie plus élevé sur la Psychopathy Checklist : Screening Version (PCL:SV);
- Avoir un plus faible niveau d'éducation.

Alors que le fait d'appartenir à la trajectoire « cannabis seulement » et le fait d'avoir un score de psychopathie plus élevé sont des facteurs de risque indépendants de la criminalité qui sont communs à ceux de la violence, le fait d'être un polyconsommateur, d'être un homme et d'avoir un faible niveau d'éducation a également un rôle spécifique aux comportements criminels, qui, rappelons-le, n'incluent que les crimes qui ne sont pas liés à l'usage de substances (p. ex. : la possession, l'usage et la revente de substance sont des crimes qui ont été exclus de l'analyse).

Les résultats concernant le sexe masculin, la psychopathie et le niveau d'éducation vont de pair avec la littérature existante concernant la criminalité chez les individus TMG [165, 166]. Le fait d'avoir des antécédents criminels [167] ou d'avoir des problèmes de colère chroniques [168] sont également des facteurs établis dans la littérature, mais ceux-ci n'ont pas été retenus comme étant significativement indépendants dans notre modèle.

L'utilisation de substances a souvent été observée comme étant associée à la criminalité et à la récidive criminelle [169] ; en effet, selon une méta-analyse regroupant 30 études [170], les utilisateurs de drogues seraient trois à quatre fois plus à risque de commettre un crime que les non-utilisateurs. Le risque était d'ailleurs plus élevé chez les utilisateurs de crack (cocaïne inhalée), et plus faible chez les utilisateurs de drogues comme le cannabis. La combinaison de différentes substances, notamment d'alcool et d'autres drogues, produirait également un plus grand risque de criminalité. Toutefois, il faut noter que bon nombre de ces études incluaient des crimes directement liés à l'usage de drogue (p. ex. : possession, revente), et que cela pourrait expliquer pourquoi les utilisateurs de cocaïne sont à plus haut risque de se faire arrêter. Une étude réalisée au Chili a d'ailleurs bien démontré que la cocaïne est la principale substance impliquée dans les crimes liés aux drogues, alors que le cannabis ne représenterait que 18 % des coûts liés à ceux-ci, et ce malgré la plus forte prévalence de l'utilisation du cannabis [171]. Également, une autre étude longitudinale incluant 1353 jeunes suivis entre 13 et 27 ans [172] montre que le risque de criminalité augmente chez les utilisateurs de cannabis de manière significative (OR=2,7; IC 95%= 1,2-6,1) ; toutefois, ce risque n'était plus statistiquement significatif lorsque les crimes liés à l'usage de substance ont été exclus de l'analyse, ce qui va à l'encontre de ce que nous avons observé. Il faut cependant noter que notre échantillon, atteint de TMG et plus âgé, n'était probablement pas comparable à celui-ci.

L'utilisation de plusieurs drogues à la fois (p. ex. : cocaïne, cannabis, alcool) pourrait mener à des interactions et des effets pharmacologiques plus importants. Comme ces substances peuvent notamment causer une augmentation des comportements impulsifs [173-175], ce qui peut conduire à des actes violents. L'usage de plusieurs d'entre elles pourrait augmenter les chances de se retrouver dans des situations à haut risque, et donc de commettre des crimes et de se faire arrêter. Le sevrage d'une ou de plusieurs drogues, chez des polyconsommateurs, pourrait également causer une augmentation des comportements criminels. Par exemple, un individu pourrait décider de commettre des vols dans l'unique objectif d'obtenir de l'argent afin de se procurer la ou les substances dont il a besoin. Une étude récente réalisée au Brésil a d'ailleurs montré que les vols étaient associés aux symptômes de sevrage ; ces symptômes pourraient donc être le motif principal de ce type de crime [176].

### 5.2.3. Limites

Tout d'abord, il est important de mentionner que la MVRAS s'est déroulée il y a plus de 20 ans. Il est donc possible que certains paramètres soient différents aujourd'hui, ce qui rend plus difficile de généraliser les résultats. Par exemple, nous savons que les niveaux de THC et de CBD dans le cannabis ont changé : en effet, aux États-Unis, la proportion de THC est passée d'environ 4 % en 1995 à environ 12 % en 2014, alors que le CBD est passé de 0,28 % en 2001 à moins de 0,15 % en 2014. Le ratio THC/CBD est donc passé de 14 en 1995 à 80 en 2014 [177]. Toutefois, si le THC a un rôle dans la violence, les effets du cannabis ne seraient que plus prononcés aujourd'hui, donc cela ne nuit probablement pas à la validité de nos résultats.

Ensuite, la méthodologie utilisée, impliquant l'utilisation de trajectoires en tant que variables dépendantes et indépendantes dans des régressions logistiques, nous empêche d'établir la direction de l'association. En effet, les trajectoires d'usage de substances et de symptomatologie surviennent en même temps que celles de violence et de criminalité ; par conséquent, il s'agit de phénomènes co-occurents. Cette limite est toutefois adressée à l'aide de l'article #3, dans lequel la direction de l'association a pu être établie.

Finalement, plusieurs limites sont communes à celles de l'article #3 ; celles-ci seront présentées à la 5.5. Limites générales.

## 5.4. Discussion spécifique de l'article #3

### 5.4.1. La relation longitudinale cannabis-violence chez les individus atteints de schizophrénie

À l'aide d'analyses statistiques longitudinales, une relation unidirectionnelle a été identifiée entre l'usage du cannabis et la violence subséquente dans les modèles 1 et 2 (**Figure 3.2** et **Figure 3.3**). Le modèle 1 n'incluait aucune covariable, alors que le modèle 2 tenait compte de l'usage de la cocaïne et de l'alcool au moment de l'évaluation initiale. La consommation au moment de l'évaluation initiale a été choisie puisqu'il s'agissait du moment où la prévalence était la plus élevée, ainsi que du moment où les données étaient disponibles pour un plus grand nombre de participants (plus grand N que lors des visites de suivi). Ces résultats, basés uniquement sur des données provenant d'individus SCZ, concordent avec ce qui a été observé dans les deux études précédentes portant sur les TMG.

Comme décrit précédemment, la relation entre la consommation de substance et la violence chez les TMG est bien connue. Ceci est également vrai en ce qui concerne les individus SCZ. En effet, selon les résultats d'une grande méta-analyse [47], les individus SCZ qui abusaient de substances étaient à plus haut risque de violence (par rapport aux individus sans troubles mentaux, pas d'abus de substance : OR= 2,1 et IC 95 %= 1,7-2,7 ; avec abus de substance : OR= 8,9 et IC 95 %= 5,4-14,7). Il demeure toutefois que le rôle de la consommation d'alcool et des stimulants sur la violence a été l'objet de plusieurs études, alors qu'il n'y a eu que peu d'intérêt pour l'implication du cannabis dans la survenue de comportements violents. Les seules études s'étant intéressées à cette question chez les TMG sont celles présentées dans la méta-analyse décrite dans le **chapitre 2** et l'étude présentée dans le **chapitre 3**.

Le troisième modèle (**Figure 3.4**) incluait davantage de covariables ayant une influence sur la consommation de cannabis et/ou sur les comportements violents. Malgré cela, la même tendance a pu être observée, puisque les coefficients standardisés n'étaient pas significativement différents de ceux calculés dans les deux modèles précédents. Toutefois, l'association entre l'usage cumulatif du cannabis durant les deux premières périodes et la violence durant la période 3 n'était plus statistiquement significative ( $p= 0,08$ ). Ce phénomène pourrait être attribuable à un manque de puissance statistique, qui sera décrit dans la section **5.4.2. Limites**.

Les individus SCZ sont à plus haut risque de violence que les individus ne souffrant d'aucun trouble mental, avec des ratios de risque variant entre 1 et 7 pour les hommes et entre 4 et 29 chez les femmes [47]. Ceux-ci sont également plus à risque d'abuser de certaines substances ; en fait, alors que 16 % d'entre eux souffrent actuellement d'un trouble de l'usage de substance, 27 % souffriront de ce type de trouble au cours de leur vie [178]. Par conséquent, nos résultats sont d'une importance primordiale, et ceux-ci suggèrent que l'usage du cannabis devrait être un facteur à tenir en compte lors de l'évaluation du risque de violence, autant dans les milieux cliniques que judiciaires.

#### **5.4.2. Limites**

Comme le devis de cette étude est similaire à celui de l'étude #2 (étude prospective longitudinale avec des mesures chaque trois mois), plusieurs limites sont communes aux deux études. Celles-ci seront présentées à la section **5.5. Limites générales**.

Premièrement, tout comme pour l'article #2, les données datent. En effet, l'étude s'est terminée il y a 15 ans ; par conséquent, plusieurs paramètres peuvent avoir changé, notamment la concentration de THC dans le cannabis (tel que mentionné plus tôt).

Deuxièmement, la proportion de sujets violents tendait à diminuer à travers le temps, avec une prévalence plus faible aux suivis que lors de l'évaluation initiale. Par conséquent, la puissance statistique diminuait. Ceci pourrait notamment expliquer pourquoi la relation entre l'usage cumulatif du cannabis et la violence subséquente n'était plus significative dans le modèle 3, qui incluait davantage de covariables. En effet, comme la taille de l'effet demeurait la même, l'association était tout de même apparente et la tendance observée dans les modèles 1 et 2 se maintenait.

Finalement, les participants de l'étude CATIE n'étaient pas forcément représentatifs des patients atteints de SCZ en général. Notamment, ceux-ci ont tous accepté d'entrer dans un essai clinique d'antipsychotiques, ce qui signifie qu'ils recherchaient un traitement efficace pour traiter leur maladie. De plus, les SCZ qui vivaient un premier épisode, en plus des patients atteints de SCZ réfractaire (c'est-à-dire, résistante à la médication) ont été exclus. Toutefois, une minorité de patients « dépistés » (*screened*) furent exclus en raison de ces critères d'exclusion (7 %). Cette étude incluait également un très grand nombre de sites d'étude afin d'assurer que les individus sélectionnés étaient le plus représentatifs possible de la population SCZ aux États-Unis.

## **5.5. Limites générales**

La question de recherche abordée dans le présent mémoire ne peut pour le moment être adressée que par des études observationnelles. Néanmoins, ce type d'étude comporte son lot de limites. Puisque les articles #2 et #3 sont deux études prospectives longitudinales avec des mesures aux trois mois, plusieurs limites sont communes et seront présentées dans cette section. Les mêmes limites peuvent également s'appliquer aux études incluses dans la méta-analyse (article #1).

Tout d'abord, comme dans toute étude observationnelle longitudinale, l'attrition (c.-à-d., la perte de certains participants au cours de l'étude) est une problématique inévitable. Il est



en effet possible que certains individus ayant des temps de mesure manquants aient en réalité évolué différemment dans le temps. Pour minimiser l'impact de ce type de biais, nous n'avons conservé que les individus ayant minimalement 2 temps de mesure, afin de tenter d'estimer comment ceux-ci évoluent dans le temps. Dans l'étude #2, les individus conservés (N=825) avaient complété minimalement deux visites de suivi ; dans l'étude #3, ce sont ceux qui avaient au moins une visite 6 ou une visite 12 valide qui ont été conservés, puisque l'évaluation initiale était prise en compte dans les analyses (complétée par tous les participants).

Ensuite, il n'était pas possible d'évaluer la quantité de drogue consommée ainsi que la fréquence quotidienne de consommation. Dans l'étude #2, nous avons accès au nombre de jours dans une semaine typique que le participant consomme, ce qui nous donnait tout de même une certaine notion de fréquence de consommation. Quant à l'étude #3, la consommation n'était malheureusement rapportée que de manière dichotomique. Par conséquent, les futures études devront tenter d'aller chercher davantage d'information sur ces variables importantes, ce qui pourrait éventuellement permettre d'établir s'il existe une relation dose-réponse entre la consommation de cannabis et la violence (ou la criminalité).

De plus, l'utilisation de données autorapportées constitue également une limite. En effet, certains participants pourraient être tentés de modifier leur réponse par peur d'être jugés (c.-à-d., pour correspondre à ce qui est socialement accepté), ou encore pour écourter l'entrevue. Toutefois, plusieurs variables ont pu être validées autrement. Par exemple, dans l'article #2, la criminalité a été mesurée à l'aide des dossiers judiciaires. Dans l'article #3, la violence a pu être contre-validée à l'aide de l'information fournie par un pair pour environ la moitié des participants. Cependant, dans les deux cas, l'usage de substance était seulement autorapporté. Pour obtenir une mesure objective, il faudrait utiliser des mesures biologiques telles qu'un test urinaire ou un test de dépistage de drogue dans les cheveux. Cependant, ces tests présentent également leurs limites : plusieurs substances sont éliminées rapidement et donc ne causeront pas forcément un test positif si le participant ne consomme pas suffisamment régulièrement, les faux négatifs sont fréquents [179], et les tests capillaires ne sont pas possibles chez les individus ayant les cheveux trop courts ou souffrant de calvities. De plus, ces tests ne permettent pas de connaître les quantités consommées.

Finalement, le design longitudinal de ces études ne permet d'évaluer les symptômes psychotiques actuels que chaque 3 mois. Par conséquent, il n'est pas possible de détecter des changements dans la symptomatologie causée par les effets aigus du cannabis, soit au moment de la consommation ou du sevrage. Cette information pourrait toutefois être utile afin de déterminer par quel mécanisme la consommation de cannabis mène à des comportements violents ou criminels. Pour remédier à ce problème, des études d'administration du cannabis pourraient être réalisées en laboratoire. Il serait également possible d'évaluer la perception subjective du patient par rapport aux effets aigus de la drogue au moyen d'entrevues qualitatives ou de questionnaires autorapportés.

## **5.6. Les mécanismes sous-jacents**

Pour le moment, il n'existe aucun consensus sur une théorie qui pourrait expliquer la relation particulière entre la consommation de cannabis et la violence chez les individus atteints de certains troubles mentaux. La plupart des hypothèses portent sur les effets aigus du cannabis ; en effet, celui-ci pourrait avoir un effet pharmacologique sur des composantes émotionnelles et cognitives, ce qui pourrait mener à des comportements violents [180, 181]. Il a en effet été démontré, chez les individus TMG, que la consommation de cannabis pouvait causer une exacerbation de la symptomatologie, soit des symptômes psychotiques et affectifs [126, 130, 182]. En effet, selon les résultats d'une étude prospective ayant permis de suivre 3 459 patients MAB de 14 pays européens durant 2 ans, les utilisateurs de cannabis étaient davantage à risque de manies et de psychoses, d'avoir une sévérité des symptômes plus élevée et d'être moins observant à la médication [182]. Pour ce qui est des individus psychotiques, une méta-analyse regroupant 24 études longitudinales (16 565 participants) a pu mettre en évidence que l'usage continu du cannabis causait davantage d'événements indésirables et de décompensations, en plus de prolonger la durée des hospitalisations et d'être associé à des symptômes positifs plus sévères [137]. L'utilisation de cette drogue a également été associée à l'agressivité [180, 183, 184], ce qui engendre des comportements violents. Un possible lien avec l'impulsivité a également été observé en neuroimagerie et au moyen de différentes tâches neurocognitives [173, 174], ce qui pourrait à la fois expliquer la survenue d'événements criminels et violents.

L'effet du cannabis sur la violence pourrait également survenir durant le sevrage, puisque celui-ci est associé à des effets déplaisants tels qu'une augmentation de l'hostilité, de l'agressivité et de la colère [180, 183], ce qui peut notamment augmenter le risque d'explosions émotionnelles (p. ex. : crises de colère) [180, 185]. Ces facteurs ont d'ailleurs été associés à plusieurs reprises à la violence chez les individus TMG [186-188]. De plus, le risque de violence pourrait être considérablement plus élevé chez ceux qui ont été violents par le passé ; en effet, parmi les utilisateurs de cette drogue qui avaient déjà un historique d'agressions, le sevrage était associé à une augmentation de 60 % des risques d'avoir commis une agression durant la dernière année ( $p < 0,05$ ) [185].

Il demeure toutefois que l'action pharmacologique du cannabis n'est pas le seul facteur qui entre en ligne de compte. En effet, des facteurs interpersonnels ou contextuels (p. ex. : influence des pairs, milieu criminalisé, faible statut socio-économique) pourraient expliquer cette association positive [180]. Par exemple, un individu provenant d'un milieu défavorisé ou la criminalité est élevée pourrait être à la fois plus à risque de consommer du cannabis et d'être violent par rapport à un autre individu qui vit dans un environnement plus aisé. De plus, le style de vie relié à l'utilisation du cannabis et des autres drogues peut inclure des individus aux tendances plus délinquantes, qui sont plus prompts à prendre des risques et à adopter des comportements antisociaux [180, 189], ce qui peut mener à la violence.

La consommation de cannabis pourrait également avoir un effet plus grand chez un sous-groupe plus spécifique d'individus TMG. Par exemple, les résultats de la deuxième étude présentée au **chapitre 2** montrent que les utilisateurs de cannabis ayant de plus hauts scores de psychopathie et de colère, en plus d'avoir un faible QI verbal, sont à plus haut risque de commettre des actes de violence à travers le temps.

## **5.7. Implications**

Compte tenu des changements actuels dans la législation encadrant l'usage du cannabis dans divers pays, notamment la légalisation du cannabis qui est en vigueur au Canada depuis l'automne 2018, il est très important de bien étudier les effets néfastes potentiels liés à l'usage de cette drogue. Il est d'ailleurs d'autant plus important de connaître les effets de cette substance

sur les populations psychiatriques plus vulnérables, qui sont déjà à plus haut risque de consommer et d'abuser du cannabis, et d'être plus susceptibles de commettre des actes violents.

À la lumière des découvertes décrites dans le présent ouvrage, nous pouvons maintenant suggérer que le cannabis devrait être pris en compte lors de l'évaluation du risque de violence, et ce autant dans les milieux cliniques que judiciaires. Ces résultats devraient également être considérés au moment de formuler des recommandations lors de la prise en charge d'individus TMG à haut risque de violence ; par exemple, il pourrait être pertinent de conseiller à ceux-ci de cesser ou réduire leur consommation de cannabis ainsi que d'autres drogues.

Afin de confirmer et d'expliquer la nature de cette association, il faudra tenter d'élucider les mécanismes qui l'expliquent. Les études que nous pourrions réaliser afin de clarifier ceux-ci seront décrites dans la prochaine section.

## **5.8. Prochaines étapes**

Afin de préciser la nature de l'association entre la consommation de cannabis et les comportements violents, plusieurs études pourront être conduites.

Comme les études réalisées jusqu'à présent ne tenaient pas compte de la fréquence quotidienne de consommation de la quantité de cannabis consommée, il serait pertinent de s'intéresser à cette variable. En fait, une étude observationnelle longitudinale en cours à l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal s'intéresse justement à cette problématique. L'objectif de ce projet est de confirmer l'existence d'une relation dose-réponse entre la consommation de cannabis et les comportements violents chez les individus atteints de troubles mentaux graves.

De plus, afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents, un essai clinique où le cannabis est administré en laboratoire à des individus TMG permettrait de mieux connaître les effets de cette drogue sur la neurobiologie ou encore sur les performances à des tâches neurocognitives. Jusqu'à maintenant, ce type d'étude n'a été réalisé que chez des individus sains (p. ex. : [190]). Il serait également possible de réaliser des entrevues qualitatives afin de prendre en compte la perception du patient quant aux effets aigus ou chroniques du cannabis, ainsi que par rapport aux effets du sevrage chez les individus dépendants.

Enfin, davantage d'études longitudinales pourront être réalisées sur d'autres cohortes afin de valider la direction de cette association et d'explorer le rôle d'autres variables dans la survenue des comportements violents. Nous pourrions, par exemple, tenter de voir quelle combinaison de prédicteurs (consommation de substance, symptomatologie, dépression, mesures neurocognitives) pourrait mieux prédire la survenue d'actes violents.

## **Chapitre 6. Conclusion**

En conclusion, le premier article nous a permis de faire état de la littérature sur la question de recherche et d'ainsi montrer qu'il existe probablement un lien entre la consommation de cannabis et la violence chez les personnes atteintes de TMG, le deuxième article nous a permis de valider que le cannabis prédisait mieux la violence et la criminalité que l'alcool et les stimulants en contrôlant pour les principaux facteurs confondants, et le troisième article nous a permis de confirmer la direction de cette association dans une population atteinte de SCZ.

Puisque la littérature tend à montrer que le cannabis est une cause probable de la violence, la consommation de cette drogue devrait être prise en compte lors de l'évaluation du risque de violence, ainsi qu'au moment de formuler des recommandations concernant les individus à haut risque. Ces découvertes pourraient d'ailleurs éventuellement aider à améliorer les outils utilisés actuellement pour l'évaluation du risque chez les patients psychiatriques qui seront retournés en communauté à la suite d'une hospitalisation, notamment en distinguant les différents profils d'individus qui utilisent des substances.

Finalement, davantage d'études devront être réalisées afin de mieux évaluer l'impact des patrons longitudinaux de facteurs dynamiques sur la violence et la criminalité, mais aussi afin de mieux comprendre les prédicteurs de la criminalité, séparément de ceux de la violence. Enfin, de futures études devront aussi être conduites dans le but d'élucider les mécanismes biopsychosociaux qui permettent d'expliquer la relation entre le cannabis et les comportements violents.

## Sources documentaires

1. OMS, *49e Assemblée Mondiale de la Santé. Résolution WHA 42.25*. 1996.
2. WHO, *Global status report on violence prevention, 2014*. 2014, World Health Organization: Geneva, Switzerland.
3. Allen, M., *Police-reported crime statistics in Canada, 2017*. 2018: Ottawa, Canada.
4. Sauve-Qui-Pense, *Le fardeau économique des blessures au Canada*. 2009: Toronto.
5. Krug, E.G., L.L. Dahlberg, and J.A. Mercy, *Rapport mondial sur la violence et la santé*. 2002: Genève.
6. Laforest, J., P. Maurice, and L.M. Bouchard, *Rapport québécois sur la violence et la santé*. 2018: Montréal, Canada.
7. Gouvernement du Québec, *P-34.1 - Loi sur la protection de la jeunesse*. 1977.
8. Gouvernement du Québec, *A-13.2 - Loi sur l'aide aux victimes d'actes criminels*. 1988.
9. Gouvernement du Québec, *Politique d'intervention en matière de violence conjugale : Prévenir, dépister et contrer la violence conjugale*. 1995, Gouvernement du Québec: Québec.
10. Gouvernement du Québec, *Orientations gouvernementales en matière d'agression sexuelle – Plan d'action*. 2001, Ministère de la Santé et des Services sociaux: Québec.
11. Service de prévention de la criminalité, *Politique ministérielle en prévention de la criminalité*. 2001, Service de prévention de la criminalité, ministère de la Sécurité publique: Québec.
12. Secrétariat à la condition féminine, *Pour que l'égalité de droit devienne une égalité de fait. Politique gouvernementale*. 2006: Québec.
13. Gouvernement du Québec, *Plan d'action gouvernemental pour contrer la maltraitance envers les personnes âgées 2010-2015*. 2010, Gouvernement du Québec: Québec.

14. Gouvernement du Québec, *Ensemble pour contrer l'intimidation. Une responsabilité partagée. Plan d'action concerté pour prévenir et contrer l'intimidation 2015-2018*. 2015, Gouvernement du Québec: Québec.
15. Oliver, P.C., et al., *Modified Overt Aggression Scale (MOAS) for People with Intellectual Disability and Aggressive Challenging Behaviour: A Reliability Study*. 2007. **20**(4): p. 368-372.
16. Steadman, H.J., et al., *Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods*. Arch Gen Psychiatry, 1998. **55**(5): p. 393-401.
17. Harris, A., et al., *The Aggressive Behaviour Questionnaire (ABQ): an informant based questionnaire for aggressive behaviour in people with a psychotic illness*. 2008. **42**(Suppl 3): p. A105.
18. Coccaro, E.F., M.E. Berman, and R.J. Kavoussi, *Assessment of life history of aggression: development and psychometric characteristics*. Psychiatry Res, 1997. **73**(3): p. 147-57.
19. Dharmawardene, V. and D.B. Menkes, *Violence and self-harm in severe mental illness: inpatient study of associations with ethnicity, cannabis and alcohol*. Australas Psychiatry, 2017. **25**(1): p. 28-31.
20. Arseneault, L., et al., *Mental disorders and violence in a total birth cohort: results from the Dunedin Study*. Arch Gen Psychiatry, 2000. **57**(10): p. 979-86.
21. Carabellese, F., et al., *Cannabis use and violent behaviour: a psychiatric patients cohort study in Southern Italy*. Riv Psichiatr, 2013. **48**(1): p. 43-50.
22. Koen, L., et al., *Violence in male patients with schizophrenia: risk markers in a South African population*. Aust N Z J Psychiatry, 2004. **38**(4): p. 254-9.
23. Hodgins, S., et al., *Criminal offending and distinguishing features of offenders among persons experiencing a first episode of psychosis*. Early Interv Psychiatry, 2011. **5**(1): p. 15-23.



24. MSSS, *Programme national de santé publique 2015-2025. Pour améliorer la santé de la population du Québec*. 2015, Ministère de la Santé et des Services sociaux.
25. Buchanan, A., et al., *Resource document on psychiatric violence risk assessment*. 2015. **13**(4): p. 490-498.
26. Douglas, K.S., et al., *Historical-Clinical-Risk Management-20, Version 3 (HCR-20V3): Development and overview*. *The International Journal of Forensic Mental Health*, 2014. **13**(2): p. 93-108.
27. Andrews, D.A. and J. Bonta, *The level of service inventory-revised*. 2000: Multi-Health Systems Toronto, Ontario, Canada.
28. Nafekh, M. and L.L. Motiuk, *The statistical information on recidivism, revised 1 (SIR-RI) scale: A psychometric examination*. 2002: Correctional Service of Canada. Research Branch Ottawa, Ontario.
29. Phenix, A., R.K. Hanson, and D. Thornton, *Coding rules for the Static-99*. 2000: Department of the Solicitor General of Canada Ottawa.
30. Hanson, K., *The development of a brief actuarial risk scale for sexual offense recidivism (Rapid Risk Assessment for Sex Offense Recidivism, RRASOR)*. 1997, Ottawa, Canada: Department of the Solicitor General Canada. Retrieved from.
31. Harris, G.T., M. Rice, and V. Quinsey, *Violence Risk Appraisal Guide - Revised, 2013*, Q. Vernon, Editor. 2016, Scholars Portal Dataverse.
32. Monahan, J., et al., *The classification of violence risk*. *Behavioral Sciences & The Law*, 2006. **24**(6): p. 721-730.
33. Statcan, *Statistiques sur les crimes déclarés par la police, 2017*, in *Le Quotidien*. 2018, Statistiques Canada: Ottawa.
34. Witt, K., R. van Dorn, and S. Fazel, *Risk factors for violence in psychosis: systematic review and meta-regression analysis of 110 studies*. *PLoS One*, 2013. **8**(2): p. e55942.
35. Pinna, F., et al., *Violence and mental disorders. A retrospective study of people in charge of a community mental health center*. *Int J Law Psychiatry*, 2016. **47**: p. 122-8.

36. Fountoulakis, K.N., S. Leucht, and G.S. Kaprinis, *Personality disorders and violence*. *Curr Opin Psychiatry*, 2008. **21**(1): p. 84-92.
37. McMurrin, M. and R. Howard, *Personality, personality disorder and violence: An evidence based approach*. Vol. 38. 2009: John Wiley & Sons.
38. Hodgins, S., et al., *Mental disorder and crime. Evidence from a Danish birth cohort*. *Arch Gen Psychiatry*, 1996. **53**(6): p. 489-96.
39. Yang, M. and J. Coid, *Gender differences in psychiatric morbidity and violent behaviour among a household population in Great Britain*. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2007. **42**(8): p. 599-605.
40. Emerson, E., et al., *The prevalence of challenging behaviors: a total population study*. *Res Dev Disabil*, 2001. **22**(1): p. 77-93.
41. Holden, B. and J.P. Gitlesen, *A total population study of challenging behaviour in the county of Hedmark, Norway: prevalence, and risk markers*. *Res Dev Disabil*, 2006. **27**(4): p. 456-65.
42. Cooper, S.A., et al., *Adults with intellectual disabilities: prevalence, incidence and remission of aggressive behaviour and related factors*. *J Intellect Disabil Res*, 2009. **53**(3): p. 217-32.
43. Hounsome, J., et al., *The Structured Assessment of Violence Risk in Adults with Intellectual Disability: A Systematic Review*. *J Appl Res Intellect Disabil*, 2018. **31**(1): p. e1-e17.
44. Choenni, V., A. Hammink, and D. van de Mheen, *Association Between Substance Use and the Perpetration of Family Violence in Industrialized Countries: A Systematic Review*. *Trauma Violence Abuse*, 2017. **18**(1): p. 37-50.
45. Stoddard, S.A., et al., *Substance use and violence among youth: a daily calendar analysis*. *Subst Use Misuse*, 2015. **50**(3): p. 328-39.
46. CWLA, *Children at the front: a different view of the war on alcohol and drugs*. 1992: Child Welfare League of America.

47. Fazel, S., et al., *Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis*. PLoS Med, 2009. **6**(8): p. e1000120.
48. Fazel, S., et al., *Violent crime, suicide, and premature mortality in patients with schizophrenia and related disorders: a 38-year total population study in Sweden*. Lancet Psychiatry, 2014. **1**(1): p. 44-54.
49. McNiel, D.E., R.L. Binder, and T.K. Greenfield, *Predictors of violence in civilly committed acute psychiatric patients*. Am J Psychiatry, 1988. **145**(8): p. 965-70.
50. McNiel, D.E. and R.L. Binder, *Correlates of accuracy in the assessment of psychiatric inpatients' risk of violence*. Am J Psychiatry, 1995. **152**(6): p. 901-6.
51. Monahan, J., et al., *Rethinking Risk Assessment: The MacArthur Study of Mental Disorder and Violence*. 2001: Oxford University Press.
52. Volavka, J., *Violence in schizophrenia and bipolar disorder*. Psychiatr Danub, 2013. **25**(1): p. 24-33.
53. Rund, B.R., *A review of factors associated with severe violence in schizophrenia*. Nord J Psychiatry, 2018. **72**(8): p. 561-571.
54. NIMH. *Mental Illness*. 2019 [cited 2019 18 juillet 2019]; Available from: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/mental-illness.shtml>.
55. Association Américaine de Psychiatrie, *DSM-5-Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, ed. E. Masson. 2015, Paris: Elsevier Masson. 1176.
56. Douglas, K.S., L.S. Guy, and S.D. Hart, *Psychosis as a risk factor for violence to others: a meta-analysis*. Psychol Bull, 2009. **135**(5): p. 679-706.
57. Chang, C.K., et al., *Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London*. PLoS One, 2011. **6**(5): p. e19590.
58. Cuijpers, P., et al., *Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses*. Am J Psychiatry, 2014. **171**(4): p. 453-62.

59. Hawton, K., et al., *Comorbidity of axis I and axis II disorders in patients who attempted suicide*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(8): p. 1494-500.
60. Chapman, D.P., G.S. Perry, and T.W. Strine, *The vital link between chronic disease and depressive disorders*. Prev Chronic Dis, 2005. **2**(1): p. A14.
61. Moussavi, S., et al., *Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys*. Lancet, 2007. **370**(9590): p. 851-8.
62. Fazel, S., et al., *Depression and violence: a Swedish population study*. Lancet Psychiatry, 2015. **2**(3): p. 224-32.
63. Yu, R., et al., *Depression and Violence in Adolescence and Young Adults: Findings From Three Longitudinal Cohorts*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2017. **56**(8): p. 652-658.e1.
64. Coid, J., et al., *Violence and psychiatric morbidity in a national household population--a report from the British Household Survey*. Am J Epidemiol, 2006. **164**(12): p. 1199-208.
65. Wallace, C., et al., *Serious criminal offending and mental disorder. Case linkage study*. Br J Psychiatry, 1998. **172**: p. 477-84.
66. Monahan, J., et al., *Crime and justice: an annual review of research*. 1983.
67. Elbogen, E.B. and S.C. Johnson, *The intricate link between violence and mental disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*. Arch Gen Psychiatry, 2009. **66**(2): p. 152-61.
68. Ten Have, M., et al., *The association between common mental disorders and violence: to what extent is it influenced by prior victimization, negative life events and low levels of social support?* Psychol Med, 2014. **44**(7): p. 1485-98.
69. Yang, S., et al., *Psychiatric symptoms and alcohol use in community violence by persons with a psychotic disorder or depression*. Psychiatr Serv, 2012. **63**(3): p. 262-9.
70. Chen, D. and L.T. Wu, *Association Between Substance Use and Gun-Related Behaviors*. Epidemiol Rev, 2016. **38**(1): p. 46-61.

71. Harris, M.N. and B. Teasdale, *The Prediction of Repeated Violence Among Individuals With Serious Mental Disorders: Situational Versus Dispositional Factors*. J Interpers Violence, 2017: p. 886260517730023.
72. Large, M., et al., *Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use*. Aust N Z J Psychiatry, 2014. **48**(5): p. 418-32.
73. Boles, S.M. and K. Miotto, *Substance and violence: A review of the literature*. Aggression and Violent Behavior, 2003. **8**(2): p. 155-174.
74. Goldstein, P.J., *The drugs/violence nexus: A tripartite conceptual framework*. Journal of Drug Issues, 1985. **15**(4): p. 493-506.
75. Magrys, S.A. and M.C. Olmstead, *Alcohol intoxication alters cognitive skills mediated by frontal and temporal brain regions*. Brain Cogn, 2014. **85**: p. 271-6.
76. Moeller, F.G., et al., *Serotonin and impulsive/aggressive behavior in cocaine dependent subjects*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1994. **18**(6): p. 1027-35.
77. Moss, H.B., J.K. Yao, and G.L. Panzak, *Serotonergic responsivity and behavioral dimensions in antisocial personality disorder with substance abuse*. Biol Psychiatry, 1990. **28**(4): p. 325-38.
78. Coccaro, E.F., et al., *Serotonin and impulsive aggression*. CNS Spectr, 2015. **20**(3): p. 295-302.
79. Fernandez-Serrano, M.J., et al., *Impact of severity of drug use on discrete emotions recognition in polysubstance abusers*. Drug Alcohol Depend, 2010. **109**(1-3): p. 57-64.
80. Roth, J.A., *Psychoactive substances and violence*. 1994: US Department of Justice, Office of Justice Programs, National Institute of ....
81. Lavine, R., *Psychopharmacological treatment of aggression and violence in the substance using population*. J Psychoactive Drugs, 1997. **29**(4): p. 321-9.

82. Boden, J.M., D.M. Fergusson, and L.J. Horwood, *Alcohol misuse and violent behavior: findings from a 30-year longitudinal study*. Drug Alcohol Depend, 2012. **122**(1-2): p. 135-41.
83. Collins, J.J., et al., *Issues in the linkages of alcohol and domestic violence services*, in *Recent developments in alcoholism, Vol. 13: Alcohol and violence: Epidemiology, neurobiology, psychology, family issues*. 1997, Plenum Press: New York, NY, US. p. 387-405.
84. Jewkes, R., *Intimate partner violence: causes and prevention*. Lancet, 2002. **359**(9315): p. 1423-9.
85. Abrahams, N. and R.K. Jewkes, *I do not believe in democracy in the home: men's relationships with and abuse of women*. 1999.
86. Miller, B.A., E. Maguin, and W.R. Downs, *Alcohol, Drugs, and Violence in Children's Lives*, in *Recent Developments in Alcoholism: Volume 13: Alcohol and Violence - Epidemiology Neurobiology Psychology Family Issues*, M. Galanter, et al., Editors. 1997, Springer US: Boston, MA. p. 357-385.
87. Jeffrey W. Swanson, et al., *Violence and Psychiatric Disorder in the Community: Evidence From the Epidemiologic Catchment Area Surveys*. 1990. **41**(7): p. 761-770.
88. Chermack, S.T. and P.R. Giancola, *The relation between alcohol and aggression: an integrated biopsychosocial conceptualization*. Clin Psychol Rev, 1997. **17**(6): p. 621-49.
89. Moore, T.M., et al., *Drug abuse and aggression between intimate partners: a meta-analytic review*. Clin Psychol Rev, 2008. **28**(2): p. 247-74.
90. Kraanen, F.L., et al., *Prediction of intimate partner violence by type of substance use disorder*. J Subst Abuse Treat, 2014. **46**(4): p. 532-9.
91. Pennings, E.J., A.P. Leccese, and F.A. Wolff, *Effects of concurrent use of alcohol and cocaine*. Addiction, 2002. **97**(7): p. 773-83.
92. Licata, A., et al., *Effects of cocaine on human aggression*. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 1993. **45**(3): p. 549-552.

93. Volkow, N.D., et al., *Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects*. *Nature*, 1997. **386**(6627): p. 830-3.
94. Kosten, T.R., *Neurobiology of abused drugs: opioids and stimulants*, in *Journal of Nervous and Mental Disease*, M. Galanter and H.D. Kleber, Editors. 1990, American Psychiatric Press: Washington. p. 183-193.
95. Fischman, M.W. and M. Haney, *Neurobiology of stimulants*, in *Textbook of substance abuse treatment (2nd ed.)*, M. Galanter and H.D. Kleber, Editors. 1999, American Psychiatric Press: Washington. p. 21-31.
96. Mørland, J., *Toxicity of drug abuse — amphetamine designer drugs (ecstasy): mental effects and consequences of single dose use*. *Toxicology Letters*, 2000. **112-113**: p. 147-152.
97. Kosten, T.R. and A.K. Singha, *Stimulants*, in *Textbook of substance abuse treatment (2nd ed.)*, M. Galanter and H.D. Kleber, Editors. 1999, American Psychiatric Press: Washington. p. 183-193.
98. Pihl, R.O. and J.B. Peterson, *Alcohol/drug use and aggressive behavior*, in *Mental Disorder and crime*, S. Hodgins, Editor. 1993, Sage: Newbury Park. p. 263-283.
99. Fagan, J., *Interactions among drugs, alcohol, and violence*. *Health Aff (Millwood)*, 1993. **12**(4): p. 65-79.
100. Hamid, A., *The political economy of crack-related violence*. *Contemp. Drug. Probs.*, 1990. **17**: p. 31.
101. Goldstein, P.J., et al., *Crack and homicide in New York City, 1988: A conceptually based event analysis*. *Contemp. Drug. Probs.*, 1989. **16**: p. 651.
102. Miczek, K.A. and J.W. Tidey, *Amphetamines: aggressive and social behavior*. *NIDA Res Monogr*, 1989. **94**: p. 68-100.
103. Jaffe, J.H. and A.B. Jaffe, *Neurobiology of opiates and opioids*, in *Textbook of substance abuse treatment (2nd ed.)*, M. Galanter and H.D. Kleber, Editors. 1999, American Psychiatric Press: Washington. p. 11-19.

104. Senay, E.C., *Opioids: methadone maintenance*, in *Textbook of substance abuse treatment (2nd ed.)*, M. Galanter and H.D. Kleber, Editors. 1999, American Psychiatric Press: Washington. p. 271-279.
105. Schnoll, S.H. and M.F. Weaver, *Phencyclidine*, in *Textbook of substance abuse treatment (2nd ed.)*, M. Galanter and H.D. Kleber, Editors. 1999, American Psychiatric Press: Washington. p. 205-214.
106. Reiss, A.J. and J.A. Roth, *Alcohol, other psychoactive drugs and violence*, in *Understanding and preventing violence*, A.J. Reiss and J.A. Roth, Editors. 1993, National Academy Press: Washington. p. 182-220.
107. Ungerleider, J.T. and R.N. Pechnick, *Hallucinogens*, in *Textbook of substance abuse treatment (2nd ed.)*, M. Galanter and H.D. Kleber, Editors. 1999, American Psychiatric Press: Washington. p. 195-203.
108. Albrecht, B., et al., *Benzodiazepine use and aggressive behaviour: a systematic review*. Aust N Z J Psychiatry, 2014. **48**(12): p. 1096-114.
109. Smith, D.E. and D.R. Wesson, *Benzodiazepines and other sedative-hypnotics*, in *Textbook of substance abuse treatment (2nd ed.)*, M. Galanter and H.D. Kleber, Editors. 1999, American Psychiatric Press: Washington. p. 239-250.
110. Jones, K.A., et al., *Benzodiazepines - Their role in aggression and why GPs should prescribe with caution*. Aust Fam Physician, 2011. **40**(11): p. 862-5.
111. UNODC, *World Drug Report 2018 (Set of 5 Booklets)*. 2018, United Nations International Drug Control Programme. p. 264.
112. Chouvy, P.A. and K. Afsahi, *Hashish revival in Morocco*. Int J Drug Policy, 2014. **25**(3): p. 416-23.
113. O'Connell, B.K., D. Gloss, and O. Devinsky, *Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review*. Epilepsy Behav, 2017. **70**(Pt B): p. 341-348.
114. Conus, F., M.C. Street, and M. Bordeleau, *Enquête québécoise sur le cannabis 2018. La consommation de cannabis et les perceptions des Québécois : un portrait pré-légalisation*. 2019, Institut de la statistique du Québec: Québec. p. 111.



115. Lu, Y. and H.D. Anderson, *Cannabinoid signaling in health and disease*. Can J Physiol Pharmacol, 2017. **95**(4): p. 311-327.
116. Bhattacharyya, S., et al., *Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology*. Neuropsychopharmacology, 2010. **35**(3): p. 764-74.
117. Gold, M.S. and M. Tlilis, *Cannabis*, in *Textbook of substance abuse treatment (2nd ed.)*, M. Galanter and H.D. Kleber, Editors. 1999, American Psychiatric Press: Washington. p. 165-181.
118. Broyd, S.J., et al., *Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review*. Biol Psychiatry, 2016. **79**(7): p. 557-67.
119. Memedovich, K.A., et al., *The adverse health effects and harms related to marijuana use: an overview review*. CMAJ Open, 2018. **6**(3): p. E339-e346.
120. Moore, T.H., et al., *Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review*. Lancet, 2007. **370**(9584): p. 319-28.
121. Semple, D.M., A.M. McIntosh, and S.M. Lawrie, *Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review*. J Psychopharmacol, 2005. **19**(2): p. 187-94.
122. Marconi, A., et al., *Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis*. Schizophr Bull, 2016. **42**(5): p. 1262-9.
123. Kraan, T., et al., *Cannabis use and transition to psychosis in individuals at ultra-high risk: review and meta-analysis*. Psychol Med, 2016. **46**(4): p. 673-81.
124. Large, M., et al., *Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis*. Arch Gen Psychiatry, 2011. **68**(6): p. 555-61.
125. Myles, N., et al., *The association between cannabis use and earlier age at onset of schizophrenia and other psychoses: meta-analysis of possible confounding factors*. Curr Pharm Des, 2012. **18**(32): p. 5055-69.

126. Schoeler, T., et al., *Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Psychiatry*, 2016. **3**(3): p. 215-25.
127. Zammit, S., et al., *Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review*. *Br J Psychiatry*, 2008. **193**(5): p. 357-63.
128. Lev-Ran, S., et al., *The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. *Psychol Med*, 2014. **44**(4): p. 797-810.
129. Borges, G., C.L. Bagge, and R. Orozco, *A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality*. *J Affect Disord*, 2016. **195**: p. 63-74.
130. Gibbs, M., et al., *Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis*. *J Affect Disord*, 2015. **171**: p. 39-47.
131. Crippa, J.A., et al., *Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence*. *Hum Psychopharmacol*, 2009. **24**(7): p. 515-23.
132. Twomey, C.D., *Association of cannabis use with the development of elevated anxiety symptoms in the general population: a meta-analysis*. *J Epidemiol Community Health*, 2017. **71**(8): p. 811-816.
133. Kedzior, K.K. and L.T. Laeber, *A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population--a meta-analysis of 31 studies*. *BMC Psychiatry*, 2014. **14**: p. 136.
134. Hser, Y.I., et al., *Reductions in cannabis use are associated with improvements in anxiety, depression, and sleep quality, but not quality of life*. *J Subst Abuse Treat*, 2017. **81**: p. 53-58.
135. Ford, T.C., et al., *Cannabis: An Overview of its Adverse Acute and Chronic Effects and its Implications*. *Curr Drug Abuse Rev*, 2017. **10**(1): p. 6-18.
136. Volkow, N.D., et al., *Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review*  
*Effects of Cannabis Use on Human*

- Behavior Effects of Cannabis Use on Human Behavior*. JAMA Psychiatry, 2016. **73**(3): p. 292-297.
137. Schoeler, T., et al., *Effects of continuation, frequency, and type of cannabis use on relapse in the first 2 years after onset of psychosis: an observational study*. Lancet Psychiatry, 2016. **3**(10): p. 947-953.
  138. Colizzi, M., et al., *Substance use, medication adherence and outcome one year following a first episode of psychosis*. Schizophr Res, 2016. **170**(2-3): p. 311-7.
  139. Schoeler, T., et al., *Poor medication adherence and risk of relapse associated with continued cannabis use in patients with first-episode psychosis: a prospective analysis*. Lancet Psychiatry, 2017. **4**(8): p. 627-633.
  140. Foglia, E., et al., *Cannabis use and adherence to antipsychotic medication: a systematic review and meta-analysis*. Psychol Med, 2017. **47**(10): p. 1691-1705.
  141. Bartoli, F., C. Crocamo, and G. Carra, *Cannabis use disorder and suicide attempts in bipolar disorder: A meta-analysis*. Neurosci Biobehav Rev, 2019.
  142. Pinto, J.V., et al., *The prevalence and clinical correlates of cannabis use and cannabis use disorder among patients with bipolar disorder: A systematic review with meta-analysis and meta-regression*. Neurosci Biobehav Rev, 2019. **101**: p. 78-84.
  143. Lagerberg, T.V., et al., *Cannabis use disorder is associated with greater illness severity in tobacco smoking patients with bipolar disorder*. J Affect Disord, 2016. **190**: p. 286-293.
  144. Leite, R.T., et al., *The Use of Cannabis as a Predictor of Early Onset of Bipolar Disorder and Suicide Attempts*. Neural Plast, 2015. **2015**: p. 434127.
  145. Poleszak, E., et al., *Cannabinoids in depressive disorders*. Life Sci, 2018. **213**: p. 18-24.
  146. Dugre, J.R., et al., *Persistency of Cannabis Use Predicts Violence following Acute Psychiatric Discharge*. Front Psychiatry, 2017. **8**: p. 176.

147. Moulin, V., et al., *Cannabis, a Significant Risk Factor for Violent Behavior in the Early Phase Psychosis. Two Patterns of Interaction of Factors Increase the Risk of Violent Behavior: Cannabis Use Disorder and Impulsivity; Cannabis Use Disorder, Lack of Insight and Treatment Adherence*. *Front Psychiatry*, 2018. **9**(294).
148. Krakowski, M.I., et al., *Disturbances in Response Inhibition and Emotional Processing as Potential Pathways to Violence in Schizophrenia: A High-Density Event-Related Potential Study*. *Schizophr Bull*, 2016. **42**(4): p. 963-74.
149. Rolin, S.A., et al., *Recent violence and legal involvement among young adults with early psychosis enrolled in Coordinated Specialty Care*. *Early Interv Psychiatry*, 2019. **13**(4): p. 832-840.
150. Waterreus, A., et al., *The impact of current cannabis use on general cognitive function in people with psychotic illness*. *Schizophr Res*, 2017. **190**: p. 164-171.
151. Green, B., R. Young, and D. Kavanagh, *Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis*. *British Journal of Psychiatry*, 2005. **187**(4): p. 306-313.
152. Dellazizzo, L., et al., *Cannabis use and violence in patients with severe mental illnesses: A meta-analytical investigation*. *Psychiatry Res*, 2019. **274**: p. 42-48.
153. Beaudoin, M., et al., *Trajectories of Dynamic Risk Factors as Predictors of Violence and Criminality in Patients Discharged From Mental Health Services: A Longitudinal Study Using Growth Mixture Modeling*. *Front Psychiatry*, 2019. **10**: p. 301.
154. Duarte, R., J.J. Escario, and J.A. Molina, *Marijuana consumption and violence: Is there a Bi-directional association?* *Atlantic Economic Journal*, 2003. **31**(3): p. 292-292.
155. Schoeler, T., et al., *Continuity of cannabis use and violent offending over the life course*. *Psychol Med*, 2016. **46**(8): p. 1663-77.
156. Macleod, J., et al., *Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies*. *Lancet*, 2004. **363**(9421): p. 1579-88.

157. Leonard, K., *Domestic violence and alcohol: what is known and what do we need to know to encourage environmental interventions?* Journal of Substance Use, 2001. **6**(4): p. 235-247.
158. Popovici, I., et al., *Alcohol Use and Crime: Findings from a Longitudinal Sample of U.S. Adolescents and Young Adults*. 2012. **36**(3): p. 532-543.
159. Douglas, K.S., *Addiction and Violence Risk*, in *The Encyclopedia of Clinical Psychology*, R.L. Cautin and S.O. Lilienfeld, Editors. 2015.
160. Skeem, J.L. and E.P. Mulvey, *Psychopathy and community violence among civil psychiatric patients: results from the MacArthur Violence Risk Assessment Study*. J Consult Clin Psychol, 2001. **69**(3): p. 358-74.
161. Doyle, M. and M. Dolan, *Predicting community violence from patients discharged from mental health services*. British Journal of Psychiatry, 2006. **189**(6): p. 520-526.
162. Silver, E., E.P. Mulvey, and J. Monahan, *Assessing violence risk among discharged psychiatric patients: Toward an ecological approach*. Law and Human Behavior, 1999. **23**(2): p. 237-255.
163. Elbogen, E.B., et al., *Treatment engagement and violence risk in mental disorders*. Br J Psychiatry, 2006. **189**: p. 354-60.
164. Rossow, I. and E.K. Bye, *The Problem of Alcohol-Related Violence: An Epidemiological and Public Health Perspective*, in *Alcohol-Related Violence: prevention and treatment*, M. McMurrin, Editor. 2013, Wiley: London. p. 3-9.
165. Graz, C., et al., *Criminal behaviour and violent crimes in former inpatients with affective disorder*. J Affect Disord, 2009. **117**(1-2): p. 98-103.
166. Hemphill, J.F., R.D. Hare, and S. Wong, *Psychopathy and recidivism: A review*. Legal and Criminological Psychology, 1998. **3**(Part 1): p. 139-170.
167. Brekke, J.S., et al., *Risks for individuals with schizophrenia who are living in the community*. Psychiatr Serv, 2001. **52**(10): p. 1358-66.

168. Hawes, S.W., et al., *Chronic anger as a precursor to adult antisocial personality features: The moderating influence of cognitive control*. J Abnorm Psychol, 2016. **125**(1): p. 64-74.
169. Lammers, S.M., et al., [*Substance use and criminality: a review*]. Tijdschr Psychiatr, 2014. **56**(1): p. 32-9.
170. Bennett, T., K. Holloway, and D. Farrington, *The statistical association between drug misuse and crime: A meta-analysis*. Aggression and Violent Behavior, 2008. **13**(2): p. 107-118.
171. Fernandez, M., *The socioeconomic impact of drug-related crimes in Chile*. Int J Drug Policy, 2012. **23**(6): p. 465-72.
172. Pedersen, W. and T. Skardhamar, *Cannabis and crime: findings from a longitudinal study*. Addiction, 2010. **105**(1): p. 109-18.
173. Wrege, J., et al., *Effects of cannabis on impulsivity: a systematic review of neuroimaging findings*. Curr Pharm Des, 2014. **20**(13): p. 2126-37.
174. van Wel, J.H., et al., *Single doses of THC and cocaine decrease proficiency of impulse control in heavy cannabis users*. Br J Pharmacol, 2013. **170**(7): p. 1410-20.
175. Dougherty, D.M., et al., *A test of alcohol dose effects on multiple behavioral measures of impulsivity*. Drug Alcohol Depend, 2008. **96**(1-2): p. 111-20.
176. Guimaraes, R.A., et al., *Prevalence and Factors Associated With Criminal Behavior Among Illicit Drug Users: A Cross-Sectional Study*. Subst Use Misuse, 2017. **52**(11): p. 1393-1399.
177. ElSohly, M.A., et al., *Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995-2014): Analysis of Current Data in the United States*. Biol Psychiatry, 2016. **79**(7): p. 613-9.
178. Koskinen, J., et al., *Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis*. Schizophr Bull, 2010. **36**(6): p. 1115-30.

179. Goodwin, R.S., et al., *Urinary elimination of 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol in cannabis users during continuously monitored abstinence*. J Anal Toxicol, 2008. **32**(8): p. 562-9.
180. Moore, T.M. and G.L. Stuart, *A review of the literature on marijuana and interpersonal violence*. Aggression and Violent Behavior, 2005. **10**(2): p. 171-192.
181. Norstrom, T. and I. Rossow, *Cannabis use and violence: Is there a link?* Scand J Public Health, 2014. **42**(4): p. 358-63.
182. van Rossum, I., et al., *Does cannabis use affect treatment outcome in bipolar disorder? A longitudinal analysis*. J Nerv Ment Dis, 2009. **197**(1): p. 35-40.
183. Livne, O., et al., *DSM-5 cannabis withdrawal syndrome: Demographic and clinical correlates in U.S. adults*. Drug Alcohol Depend, 2019. **195**: p. 170-177.
184. Cherek, D.R., et al., *Acute effects of marijuana smoking on aggressive, escape and point-maintained responding of male drug users*. Psychopharmacology, 1993. **111**(2): p. 163-168.
185. Smith, P.H., et al., *Marijuana withdrawal and aggression among a representative sample of U.S. marijuana users*. Drug and alcohol dependence, 2013. **132**(1-2): p. 63-68.
186. Volavka, J., et al., *Hostility in schizophrenia: An integrated analysis of the combined Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) and the European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) studies*. Eur Psychiatry, 2016. **31**: p. 13-9.
187. Sands, N., et al., *Mental health-related risk factors for violence: using the evidence to guide mental health triage decision making*. J Psychiatr Ment Health Nurs, 2012. **19**(8): p. 690-701.
188. Reagu, S., et al., *Angry affect and violence in the context of a psychotic illness: a systematic review and meta-analysis of the literature*. Schizophr Res, 2013. **146**(1-3): p. 46-52.

189. Hall, W. and L. Degenhardt, *Prevalence and correlates of cannabis use in developed and developing countries*. *Curr Opin Psychiatry*, 2007. **20**(4): p. 393-7.
190. Lane, S.D., et al., *Marijuana effects on human forgetting functions*. *J Exp Anal Behav*, 2005. **83**(1): p. 67-83.