

Cannabis et psychose : ce que nous savons

D'après la communication d'**Amine Benyamina** / Psychiatre, hôpital Paul Brousse, Villejuif, président de la Fédération française d'addictologie

De nombreuses études ont montré que la consommation de cannabis est associée à une augmentation du risque de développer une psychose. Une méta-analyse de l'ensemble des observations au sein des populations sélectionnées a montré que la consommation de cannabis est associée à une augmentation du risque de psychose (OR = 1,41), doublé chez les plus gros consommateurs (OR = 2,09)¹. L'association entre les deux événements n'est pas une preuve de causalité. Pour cela, il faut d'autres études et d'autres recherches.

À partir des preuves existantes, nous avons acquis un certain nombre de certitudes quant à la relation entre le cannabis et la psychose².

Grâce à un nombre important d'études qui se concordent (niveau A), nous savons actuellement que :

- l'utilisation précoce du cannabis est associée à un risque augmenté de psychose. Plus l'âge du début des consommations est jeune, plus le risque de psychose augmente ;
- le taux des différents cannabinoïdes est associé aux différents risques. Plus le taux du delta-9 tétrahydrocannabinol augmente, plus le risque de psychose augmente. Plus le taux de cannabidiol augmente, plus le risque de psychose diminue³ ;

¹ Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370(9584):319-28.

² van Winkel R, Kuepper R. Epidemiological, neurobiological, and genetic clues to the mechanisms linking cannabis use to risk for nonaffective psychosis. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:767-91.

³ Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012;2:e94.

– le cannabis modifie la régulation de la plasticité cérébrale. La plasticité cérébrale est impliquée dans l'apprentissage et la consolidation de la mémoire ;

- le cannabis modifie les processus cognitifs sur le court terme ;
- les personnes ayant des antécédents familiaux de troubles psychotiques sont plus sensibles aux effets du cannabis qui miment la psychose.

La majorité des preuves sont en faveur (niveau B) d'une interaction entre les traumatismes dans l'enfance (violences verbales, physiques et sévices sexuels), la consommation de cannabis et l'augmentation du risque de psychose. Il existe également des arguments en faveur d'une association entre un polymorphisme spécifique du gène *AKT1* (rs2494732) et les troubles psychotiques induits par le cannabis. L'*AKT1* est impliqué dans de nombreuses fonctions cellulaires dont la régulation des récepteurs dopaminergiques. Cela, associé au risque augmenté familial, renforce l'hypothèse d'un composant génétique important dans la genèse de la psychose suite à la consommation de cannabis.

D'autres questions restent fortement débattues face aux preuves contradictoires dans la littérature. D'abord, il n'est pas certain que l'utilisation de cannabis provoque une perte neuronale chez les personnes ayant ou non des antécédents familiaux de psychose. La neurotoxicité de cannabis est fortement débattue puisque la plupart des études ont été effectuées chez les personnes utilisant d'autres substances comme l'alcool, qui est une neurotoxine avérée. Si nous savons que le cannabis a un impact sur les fonctions cognitives à court terme, la réversibilité des troubles suite au sevrage n'est pas certaine, d'où la nécessité d'éclaircir la question de la neurotoxicité de cannabis.

Un autre gène a fait l'objet de nombreuses études, le *COMT*, qui régule les taux de dopamine cérébrale en l'inactivant. Les études sont contradictoires quant à son implication dans la psychose chez les consommateurs de cannabis. Il n'y a pas de preuves que le cannabis modifie la disponibilité des récepteurs dopaminergiques striataux ni qu'il augmente les taux de la dopamine au niveau du striatum. L'augmentation de la dopamine striatale est



importante pour deux raisons. Premièrement, les substances qui engendrent des addictions provoquent clairement une augmentation des taux de dopamine au niveau des structures cérébrales centrales, dont le striatum. Deuxièmement, cette augmentation a été observée clairement chez les patients atteints de psychose, d'où l'utilisation des antipsychotiques qui bloquent la dopamine au niveau cérébral.

Certes, il n'y a pas de lien de cause à effet prouvé entre la consommation du cannabis et le développement d'une psychose. Si on considère que ce lien existe, et, selon l'observation de méta-analyses, si on se fonde sur l'associa-

tion entre consommation intensive et précoce et survenue de schizophrénie, il faudrait empêcher entre 2 800 et 4 700 personnes de fumer pour prévenir un cas de psychose⁴. C'est peu, mais c'est la seule hypothèse sérieuse aujourd'hui.

⁴ Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Lewis G, Zammit S, Kirkbride J, et al. If cannabis caused schizophrenia—how many cannabis users may need to be prevented in order to prevent one case of schizophrenia? England and Wales calculations. *Addiction* 2009;104:1856-61.

THC et cannabidiol

THC

Le THC ou delta-9 tétrahydrocannabinol est le principal agent pharmacologique du chanvre, le plus abondant dans la plante du cannabis, qui provoque la sensation d'euphorie. Sa structure chimique est connue depuis les années 1960. La concentration en THC du cannabis est variable et les nouvelles formes de culture ont permis d'augmenter ce taux, qui aurait triplé en France entre 2000 et 2014 selon l'Inpes (de 6,5 à 20,7%). Plus le taux est élevé, plus les effets psychoactifs sont importants.

Cannabidiol

C'est un des cannabinoïdes (composés de la feuille et de la fleur de cannabis) le plus étudié après le THC. Avec moins d'effets psychoactifs, le cannabidiol (CBD) s'est révélé intéressant pour le traitement des nausées, de l'anorexie, du glaucome, des contractures musculaires, de la sclérose en plaques ou de l'épilepsie, notamment le syndrome de Dravet, une forme d'épilepsie grave de l'enfant.

Médicaments

THC et CBD sont utilisés dans le Sativex® et le Marinol®.

Le Sativex® a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2014, mais n'est toujours pas commercialisé, la Haute Autorité de santé (HAS) ayant jugé son service médical rendu faible. Le Marinol® est autorisé sous la posologie de 2,5 mg, uniquement en pharmacie hospitalière et dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour les indications de nausées associées à la chimiothérapie, stimulation de l'appétit (pour les troubles alimentaires tels que l'anorexie), glaucome (en baissant la pression intraoculaire) et troubles du comportement, de l'humeur et de l'anorexie chez les malades atteints d'Alzheimer.

Et le Cannabis thérapeutique ?

En 2015, une équipe de chercheurs de Bristol a réalisé une méta-analyse sur l'usage médical de cannabinoïdes, en étudiant 79 essais ayant englobé 6 500 participants. Leur travail suggère que le cannabis entraîne une amélioration variable selon les symptômes, mais qu'aucun des tests cliniques ne parvient à démontrer les bienfaits du cannabis avec le degré de certitude exigé d'un médicament conventionnel.

Les auteurs constatent ainsi que l'efficacité du cannabis pour traiter des douleurs neuropathiques chroniques et les spasmes provoqués par la sclérose en plaques présente un niveau de preuve « moyen ». Il passe à « faible » pour l'amélioration des nausées et des vomissements provoqués par la chimiothérapie, le gain de poids des personnes séropositives, l'insomnie ou le syndrome de Gilles de la Tourette. Quant à l'anxiété et à la dépression, aucune amélioration n'a été constatée.

Les essais étudiés, hétérogènes dans leur respect des protocoles des essais cliniques, enrôlant peu de personnes, utilisant des produits différents et pris sous des formes variables (inhalation, ingestion, fumée, vaporisée, en spray ou en injection intramusculaire) peinent à démontrer l'efficacité des cannabinoïdes. Les chercheurs plaident pour de nouvelles études plus larges et plus robustes pour confirmer ses effets — notamment sur le gain de poids pour les patients séropositifs, la dépression, les problèmes de sommeil, la psychose, le glaucome ou le syndrome de Gilles de la Tourette — des essais qui devraient respecter l'énoncé Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT).

En France, l'Union francophone pour les cannabinoïdes en médecine « UFCM iCare » a été créée pour promouvoir les informations relatives à l'usage du chanvre et de ses dérivés actifs en médecine. Elle organise depuis cinq ans des colloques, afin de permettre un échange de connaissances entre médecins et consommateurs et d'éclairer le débat à l'aide de comparaisons internationales. Ainsi, la France, qui ne délivre le Marinol® que sous la forme d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et n'a toujours pas commercialisé le Sativex®, est entourée de 20 pays européens qui proposent des préparations médicales à base de cannabis...

JAMA. 2015; 313 (24): 2456-2473. doi: 10.1001/jama.2015.6358