

CANNABIS ET SCHIZOPHRÉNIE

[Jean-Michel Delile](#)

De Boeck Supérieur | « [Psychotropes](#) »

2022/1 Vol. 28 | pages 135 à 142

ISSN 1245-2092

ISBN 9782807398368

DOI 10.3917/psyt.281.0135

Article disponible en ligne à l'adresse :

<https://www.cairn.info/revue-psychotropes-2022-1-page-135.htm>

Distribution électronique Cairn.info pour De Boeck Supérieur.

© De Boeck Supérieur. Tous droits réservés pour tous pays.

La reproduction ou représentation de cet article, notamment par photocopie, n'est autorisée que dans les limites des conditions générales d'utilisation du site ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Toute autre reproduction ou représentation, en tout ou partie, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit, est interdite sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, en dehors des cas prévus par la législation en vigueur en France. Il est précisé que son stockage dans une base de données est également interdit.

Cannabis et schizophrénie

Cannabis and schizophrenia

Jean-Michel Delile

Médecin psychiatre

Président de la Fédération Addiction

Directeur général du CEID, Bordeaux

Résumé : Dans le débat sur une régulation de l'accès au cannabis, la question des liens entre cannabis et schizophrénie est essentielle à prendre en compte. L'auteur propose dans cet article un cadrage médical précis sur la réalité de ce risque et sur l'identification des vulnérabilités des populations cibles. Il invite également à réfléchir à des approches modulées de prévention et de réduction des risques.

Abstract: In the debate on regulating access to cannabis, the question of the links between cannabis and schizophrenia must be taken into account. The author proposes in this article a precise medical framework on the reality of this risk and on the identification of the vulnerabilities of target populations. It also invites a reflection on modulated approaches to prevention and harm reduction.

Mots clés : cannabis, psychose, schizophrénie, étude, facteurs de vulnérabilité, réduction des risques

Keywords: cannabis, psychosis, schizophrenia, study, vulnerability factors, harm reduction

C'est évidemment une gageure que de présenter la problématique « cannabis et schizophrénie » en quelques mots, tant la question est complexe, les données rapidement évolutives et parfois contradictoires mais aussi compte tenu de la grande sensibilité de ce sujet en un temps où la question de la légalisation du cannabis récréatif est à l'ordre du jour. Dans cette perspective, d'éventuels liens de causalité entre cannabis et schizophrénie seraient évidemment un élément clef à prendre en compte dans des perspectives de minimisation des risques chez les jeunes consommateurs.

Observant l'inefficacité de la prohibition en la matière, et ce, dès 1994 lors de ses Journées nationales à Bordeaux, l'Association Nationale des Intervenants en Toxicomanie (ANIT), l'un des précurseurs de l'actuelle Fédération Addiction, s'était prononcée en faveur de la légalisation contrôlée du cannabis. Plus récemment, la Fédération a été très investie au niveau des comités de travail de l'ANSM pour promouvoir l'expérimentation du cannabis médical en France. Ces positions visent à adopter des attitudes pragmatiques et efficaces pour réduire les risques et dommages liés aux usages de cannabis en faisant évoluer des lois et réglementations qui compliquent plus les problèmes qu'elles ne les simplifient. Cela impose en retour d'être particulièrement attentifs à d'éventuelles conséquences indésirables de ces évolutions. Une des leçons à retenir des actuelles expériences de légalisation du cannabis sur le plan international et notamment aux États-Unis, c'est qu'il est nécessaire d'encadrer, de réguler ces libéralisations pour qu'elles ne fassent pas courir des risques accrus dans certaines situations (conduite, travail...) ou pour certaines populations (jeunes, grossesse...). Il s'agit donc d'entrer dans une logique de régulation et donc d'évaluation du rapport bénéfice/risque, tenant compte des risques spécifiques à certains contextes de consommation à l'égard desquels il faudrait conserver des mesures intensifiées de réduction des risques et même d'interdiction, pour les mineurs par exemple.

Parmi les populations présentant des risques accrus, celle des jeunes doit en effet faire l'objet d'une attention particulière non seulement par rapport aux risques de présenter des troubles neurodéveloppementaux, notamment cognitifs, ou de développer un trouble de l'usage de cannabis mais aussi de développer un trouble psychotique chronique. Il n'est pas besoin de développer ici le fardeau de la schizophrénie pour les personnes concernées et leur entourage en termes

de souffrances, d'isolement, de handicap et de mortalité précoce, il est donc prioritaire d'en réduire l'incidence et à tout le moins de ne pas l'alourdir.

Une très forte corrélation entre les usages de cannabis et la présence de troubles psychotiques a pu être établie de longue date et elle est unanimement reconnue. Cela signifie que les usagers de cannabis présentent plus fréquemment un trouble psychotique que les non-usagers et que, réciproquement, les personnes présentant un trouble psychotique sont plus fréquemment consommatrices de cannabis que les personnes indemnes de ce trouble.

Une question décisive se pose donc immédiatement, cette corrélation exprime-t-elle un lien de causalité et, si oui, dans quelle direction ? Quel est l'œuf, quelle est la poule ? Est-ce l'usage de cannabis qui entraînerait des troubles psychotiques ? On sait que le cannabis est repéré depuis longtemps, depuis le XIX^e siècle, pour son potentiel à induire des épisodes délirants aigus. Ou bien est-ce à l'inverse le trouble psychotique, du fait de l'angoisse qu'il crée, des troubles de sommeil, des troubles du comportement, du vécu souvent extrêmement douloureux qu'il induit, qui amène des gens à utiliser du cannabis à des fins d'apaisement, d'autorégulation, d'automédication ? C'est une question essentielle dans le contexte actuel de libéralisation de l'accès au cannabis parce que selon le sens de la causalité cela a des conséquences très différentes en termes de prévention et d'exigences de régulation.

Un petit mot de rappel sur la schizophrénie (McCutcheon, Reis Marques et Howes, 2020). C'est une maladie à prévalence relativement modérée, 0,5 à 1 % de la population, mais chronique et sévère avec un très fort impact en termes de fardeau global. C'est une maladie universelle et donc relativement peu sensible à des variations environnementales et culturelles. Son incidence, elle, est très faible avec environ un nouveau cas par an pour 10 000 habitants, la prévalence nettement plus lourde est donc due à la chronicité de cette maladie qui débute tôt et se poursuit fréquemment sur la vie entière. Le début est habituellement plutôt insidieux et se produit entre 15 et 25 ans. C'est à peu près dans les mêmes tranches d'âge qu'apparaissent, le cas échéant, les usages de cannabis, ce qui rend difficile de repérer clairement, en cas de comorbidité, quel est le phénomène ayant précédé l'autre et donc de présumer d'une éventuelle causalité.

L'évolution ensuite est fréquemment chronique et péjorative, ce qui en fait un trouble majeur en psychiatrie.

C'est un trouble multifactoriel associant divers facteurs de causalité (Radua *et al.*, 2018). Parmi les facteurs de causalité importants, certains sont génétiques. L'héritabilité (part des facteurs causaux d'origine génétique) de la schizophrénie est importante, elle se situe entre 70 et 80 %. Cela signifie que les personnes vulnérables sur le plan génétique (notamment celles issues d'une famille où il y a eu une forte prévalence d'antécédents psychotiques) sont plus à risque de développer le trouble si elles rencontrent des facteurs causaux complémentaires, environnementaux.

Quels sont ces autres facteurs causaux ? Il y a évidemment le stress lié à l'adversité sociale, aux difficultés de vie, c'est ainsi qu'un net gradient social est relevé avec la schizophrénie avec une prévalence fortement corrélée avec les origines sociales (plus elles sont précaires, plus la prévalence est forte) (Hakulinen *et al.*, 2020). Mais également des éléments de risque qui sont très précoces dans la vie comme la saison et le lieu de naissance (du fait des infections virales qui peuvent affecter une femme pendant sa grossesse), les complications obstétricales, des carences nutritionnelles, la maltraitance... Toutes sortes d'éléments qui sont autant de facteurs causaux bien identifiés dans les études épidémiologiques. La rencontre et l'interaction chez la même personne, de facteurs de risque d'origine génétique et de facteurs précoces de risques d'origine environnementale, peuvent développer une vulnérabilité psychotique. La vulnérabilité psychotique concerne environ 10 % de la population générale. Cette vulnérabilité (prévalence : 10 %) va évoluer en maladie/schizophrénie chez environ un sujet vulnérable sur 10 (prévalence : 1 %). Cette transition implique des facteurs de risque tardifs aussi bien génétiques qu'environnementaux au moment de l'adolescence, parmi lesquels les usages de cannabis semblent particulièrement impliqués.

La première grande étude qui a attiré l'attention des cliniciens sur cette possible causalité est celle d'Andreasson (1987), portant sur 45 000 conscrits suédois. Grâce aux registres tenus rigoureusement dans les pays scandinaves, cette étude avait pu montrer de manière quasiment dose-dépendante que plus les jeunes avaient utilisé du cannabis avant d'être incorporés dans l'armée suédoise, plus grand était le risque qu'ils développent ultérieurement un trouble schizophrénique.

Ensuite, une étude prospective encore plus robuste conduite par Arseneault (Arseneault *et al.*, 2002), sur la base d'une cohorte de naissance (800 nouveau-nés suivis jusqu'à l'âge de 26 ans, cohorte de Dunedin, Nouvelle-Zélande) a pu confirmer la corrélation mais aussi préciser la temporalité des phénomènes. Les sujets qui avaient commencé à utiliser du cannabis en quantité relativement importante et qui, surtout, avaient commencé à l'utiliser avant 15 ans présentaient un risque nettement accru de présenter un trouble psychotique : multiplié par trois pour les usagers réguliers et multiplié par dix pour ceux qui avaient utilisé du cannabis avant l'âge de quinze ans, la consommation de cannabis précédant l'apparition des symptômes psychotiques et non l'inverse.

Depuis « Dunedin », toutes les données sont convergentes, comme le confirment les revues systématiques qui se sont succédé ces dernières décennies (Moore *et al.*, 2007 ; Marconi *et al.*, 2016). Elles mettent globalement en évidence un Odds Ratio, c'est-à-dire le coefficient multiplicateur de risque de présenter un trouble psychotique, aux alentours de 4 pour les jeunes ayant des niveaux importants de consommation.

Il est à noter que cela fait du cannabis un des facteurs causaux environnementaux essentiels, supérieur aux complications obstétricales ou aux traumatismes infantiles (McCutcheon *et al.*, 2020 ; Radua *et al.*, 2018).

Par ailleurs, un point dont tout le monde convient est que l'usage de cannabis par des personnes présentant un trouble psychotique est un facteur fortement péjoratif (Barrowclough *et al.*, 2015 ; Schoeler *et al.*, 2016). La poursuite d'un usage de cannabis par une personne présentant un trouble psychotique lui fait courir le risque de présenter plus d'épisodes délirants, de devoir être plus souvent et plus longtemps hospitalisé en psychiatrie, de présenter un risque suicidaire accru, etc.

Enfin, d'autres études ont montré que les patients qui ont des consommations de cannabis commencent le trouble psychotique plus tôt que ceux qui ne consomment pas de cannabis (Helle *et al.*, 2016 ; Baudin *et al.*, 2016). En moyenne, les usagers développent le trouble trois ans plus tôt et il est bien établi également que plus le trouble commence tôt, pire est le pronostic.

L'usage de cannabis est donc non seulement un facteur aggravant mais aussi probablement et comme cela a été évoqué précédemment, un facteur causal, ni nécessaire, ni suffisant, de trouble psychotique. Sa fraction attribuable a pu être évaluée : le pourcentage de troubles psychotiques attribuable au cannabis est évalué à 15 % (Moore *et al.*, 2007 ; Zammit *et al.*, 2012). Ce qui signifie qu'environ 15 % des nouveaux cas de schizophrénie n'auraient pas développé ce trouble s'ils n'avaient pas utilisé du cannabis.

D'autre part, si le cannabis est bien un facteur causal, l'augmentation sensible des niveaux d'usage de cannabis chez les jeunes ces dernières décennies et l'augmentation des teneurs en THC devraient s'accompagner d'une augmentation de l'incidence de la schizophrénie. Cette incidence étant très faible et la fraction attribuable au cannabis elle-même relativement réduite, cette évolution ne peut être observée que dans les pays disposant de données précises d'incidence et donc disposant de registres comme dans les pays scandinaves. De ce point de vue, un important travail récent (Hjorthøj, Posselt et Nordentoft, 2021) a mis en évidence une augmentation sensible de la proportion des nouveaux cas de schizophrénie liés au cannabis : cette part attribuable a été multipliée par trois, voire par quatre en vingt ans au Danemark, évolution que les auteurs attribuent également à l'augmentation des teneurs en THC du cannabis utilisé par les jeunes.

Néanmoins, dans une présentation rapide sur « cannabis et schizophrénie », il ne faut pas se limiter à la « face obscure » du THC mais évoquer aussi les perspectives positives ouvertes à l'inverse par d'autres cannabinoïdes. Diverses études (Leweke *et al.*, 2012 ; McGuire *et al.*, 2018) ont montré de manière randomisée que le cannabidiol (CBD) adjoint à des traitements antipsychotiques classiques pouvait améliorer le pronostic et le soin des patients présentant un trouble psychotique. Les effets délétères du cannabis sur les troubles psychotiques sont dus au THC. En revanche le CBD a un rôle plutôt protecteur et il est possible qu'à terme, il devienne également possible de l'utiliser en psychiatrie comme traitement adjuvant des troubles psychotiques.

Par rapport aux problématiques de réduction des risques, il faut donc veiller à ce que l'évolution internationale vers une légalisation du cannabis ne s'accompagne pas de dommages accrus chez les personnes particulièrement vulnérables. Pour qu'elle soit globalement bénéfique, il faut accompagner cette libéralisation d'une nouvelle

régulation afin de réduire les risques de façon spécifique pour les personnes les plus vulnérables au premier rang desquelles les jeunes et les mineurs (Fischer *et al.*, 2022). Si en effet la vaporisation par exemple peut être une approche de RDR intéressante par rapport aux risques pulmonaires du cannabis fumé, concernant les risques additifs et neuropsychiatriques qui viennent d'être évoqués, c'est bien le THC en lui-même qui est en cause, quelle que soit la voie d'administration, fumé, vaporisé ou par voie orale. La consommation de THC (et de cannabinoïdes de synthèse) doit donc faire l'objet d'un interdit protecteur pour les mineurs, tout en renforçant les mesures d'information et de prévention.

D'autre part, en ce qui concerne les personnes qui présentent un trouble psychotique, ou présentant une vulnérabilité de cet ordre (antécédents personnels ou familiaux), il faut proposer un accompagnement à la réduction et, si possible, à l'arrêt de leur consommation de THC, pourquoi pas avec l'aide de préparations qui bénéficieraient d'une forte teneur en CBD (Cleirec *et al.*, 2022).

Il semble donc urgent de réfléchir à des approches de prévention et de réduction des risques modulées selon les différentes populations-cibles, ce qui permettrait d'obtenir sans doute un meilleur contrôle de ces risques que des approches indifférenciées se limitant à la seule dimension légale ou réglementaire (prohibition/légalisation).

En tout cas, dans le débat à venir, et que nous appelons de nos vœux, sur une nouvelle régulation de l'accès au cannabis qui serait pleinement respectueuse des impératifs de santé publique, la question des liens entre cannabis et schizophrénie est une question essentielle à prendre en compte.

Références

- Andreasson, S. *et al.* (1987), « Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts », *Lancet*, 2(8574), 1483-1486.
- Arseneault, L. *et al.* (2002), « Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study », *BMJ*, 325(7374), 1212-1213.
- Barrowclough, C. *et al.* (2015), « The impact of cannabis use on clinical outcomes in recent onset psychosis », *Schizophr Bull*, 41(2), 382-390.
- Baudin, G. *et al.* (2016), « Differential effects of childhood trauma and cannabis use disorders in patients suffering from schizophrenia », *Schizophr Res*, 175(1-3), 161-167.

- Cleirec, G. *et al.* (2022), « Efficiency of Inhaled Cannabidiol in Cannabis Use Disorder: The Pilot Study Cannavap », *Frontiers in Psychiatry*, 13.
- Fischer, B. *et al.* (2022), « Lower-Risk Cannabis Use Guidelines (LRCUG) for reducing health harms from non-medical cannabis use: A comprehensive evidence and recommendations update », *International Journal of Drug Policy*, 99, 103381.
- Hakulinen, C. *et al.* (2020), « Association between Parental Income During Childhood and Risk of Schizophrenia Later in Life », *JAMA Psychiatry*, 77(1), 17-24.
- Helle, S. *et al.* (2016), « Cannabis use is associated with 3years earlier onset of schizophrenia spectrum disorder in a naturalistic, multi-site sample (N=1119) », *Schizophr Res*, 170(1), 217-221.
- Hjorthøj, C., Posselt, C. M., Nordentoft, M. (2021), « Development Over Time of the Population-Attributable Risk Fraction for Cannabis Use Disorder in Schizophrenia in Denmark », *JAMA Psychiatry*, 78(9), 1013-1019.
- Leweke, F. M. *et al.* (2012), « Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia », *Transl Psychiatry*, 2(3), e94.
- Marconi, A. *et al.* (2016), « Meta-analysis of the Association between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis ». *Schizophrenia Bulletin*, 42(5), 1262-1269.
- McCutcheon, R.A., Reis Marques, T., Howes, O.D. (2020), « Schizophrenia – An Overview », *JAMA Psychiatry*, 77(2), 201-210.
- McGuire, P. *et al.* (2018), « Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial », *Am J Psychiatry*, 175(3), 225-231.
- Moore, T. H. *et al.* (2007), « Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review », *Lancet*, 370(9584), 319-328.
- Radua, J. *et al.* (2018), « What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors », *World Psychiatry*, 17(1), 49-66.
- Schoeler, T. *et al.* (2016), « Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis », *The Lancet Psychiatry*, 3(3), 215-225.
- Zammit, S. *et al.* (2012), « Does cannabis use cause schizophrenia? The epidemiological evidence », in D. Castle, R. Murray, D. C. D'Souza (dir.), *Marijuana and Madness*, Cambridge, University Press.