

Avant-propos

En novembre 2001, l'Inserm a publié l'expertise collective « Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé ? » à partir d'une analyse exhaustive des données de la littérature sur le sujet. Depuis cette date, les travaux de recherche ont progressé dans plusieurs domaines.

En épidémiologie, les derniers résultats de l'enquête quadriennale ESPAD (*European school survey project on alcohol and others drugs*) qui s'est déroulée dans l'ensemble des pays européens au premier semestre de l'année 2003 indiquent, en France, une augmentation de la consommation chez les jeunes de 12 à 18 ans concernés par cette enquête. En effet, la mise en perspective des données 2003 avec celles recueillies lors de l'étude précédente en 1999 et celles de l'enquête menée par l'Inserm en 1993 permet de retracer l'évolution de la consommation de cannabis au cours de la dernière décennie.

Parmi les garçons de 16-17 ans, 47,6 % ont expérimenté (au moins une fois) le cannabis en 2003, ils étaient 20,6 % en 1993. Quant aux filles, elles sont 41 % en 2003 contre 16 % en 1993.

En 2003, les consommations d'au moins 10 usages au cours de l'année concernent 21,4 % des garçons de 16-17 ans au lieu de 7,2 % en 1993. On observe donc une multiplication par trois de la prévalence de cette consommation. Il en est de même pour les filles (3,6 % en 1993 et 10,8 % en 2003).

Exceptionnelle avant 15 ans, la consommation régulière de cannabis à partir de 16 ans rejoint le niveau de la consommation régulière d'alcool. Comme pour l'alcool, l'écart de consommation entre les garçons et les filles est très marqué. A 18 ans, les garçons sont trois fois plus nombreux que les filles à consommer régulièrement du cannabis.

La question selon laquelle l'exposition au cannabis pourrait entraîner un risque ultérieur d'usage d'autres drogues a été débattue dans la communauté scientifique. L'hypothèse de l'escalade repose sur trois notions qui interfèrent entre elles. La notion de séquence signifie que l'initiation d'une substance (cannabis) s'effectue généralement avant l'autre. Ainsi, il est vrai que la très grande majorité des usagers d'héroïne ou de cocaïne ont consommé tout d'abord de l'alcool, du tabac et du cannabis. La notion d'association implique que l'initiation à une substance (cannabis) augmente la probabilité d'initiation de la seconde (héroïne). Enfin la relation de causalité signifie que l'usage de la première substance (cannabis) est responsable de l'usage de la seconde (héroïne).

Au plan épidémiologique, même si l'augmentation importante de la consommation de cannabis chez les jeunes, évoquée ci-dessus, ne semble pas avoir entraîné une augmentation de la consommation d'héroïne (drogue souvent citée avec la théorie de l'escalade) en France à ce jour, cette question mérite une attention particulière. Plusieurs stratégies d'étude ont été publiées dans la littérature pour tenter d'aborder les différents aspects de la théorie (spécifier le rôle de l'usage de la première drogue sur l'usage ultérieur en contrôlant les covariables et facteurs confondants ; évaluer l'impact des programmes de prévention et d'intervention ; faire des études chez des jumeaux monozygotes et dizygotes discordants pour l'usage précoce de cannabis).

L'utilisation de modèles animaux semble être une meilleure approche car les protocoles permettent de maîtriser différents paramètres. Ils permettent tout particulièrement d'examiner si l'usage antérieur d'une drogue augmente le risque d'usage d'une autre classe de drogue, question fondamentale dans l'hypothèse de l'escalade.

Mais certains diront que les modèles animaux ne peuvent pas rendre compte de la variété de facteurs psychologiques, sociaux et culturels qui interviennent dans le comportement des populations humaines. Néanmoins, la compréhension des mécanismes neurobiologiques sous-tendant la progression dans l'usage de drogues demeure une recherche très pertinente.

Au cours des derniers mois, un autre point a également interpellé les professionnels de santé. Il s'agit des publications qui mettent en évidence des liens (causalité ?) entre l'usage de cannabis et les troubles psychiatriques et en particulier la schizophrénie. L'association entre la consommation de cannabis ou de substances psychoactives en général et la maladie psychiatrique est bien connue. Dans les populations cliniques, la prévalence de consommation est beaucoup plus forte qu'en population générale. L'hypothèse la plus souvent évoquée est celle de l'auto-médication. L'hypothèse discutée actuellement est tout autre et concerne le rôle de la consommation de cannabis dans la survenue même du trouble. Là encore, plusieurs niveaux de réponse sont apportés par les travaux en cours : effet sur des sujets prédisposés ; aggravation des symptômes ; communauté de facteurs génétiques impliqués.

1

Cannabis et théorie de l'escalade

Récemment plusieurs publications ont mis en évidence les relations qui existent entre les systèmes endocannabinoïde et endorphinique (système des opiacés) et le phénomène de sensibilisation croisée.

Pour certains, ces données pourraient être la base mécanistique du constat que la plupart des héroïnomanes ont préalablement abusé du cannabis et que le passage du cannabis à l'héroïne n'est pas fortuit (hypothèse du *gateway*). L'expertise collective Inserm sur les effets du cannabis publiée en 2001 n'ayant pas pu prendre en considération les articles les plus récents parus sur ce sujet, une synthèse critique de ces articles est proposée ci-dessous. Les questions relatives à ces articles pourraient être les suivantes :

- Considérées ensemble, en quoi les études récentes font-elles progresser la connaissance sur les relations entre l'action des cannabinoïdes et les endorphiniques ?
- Comment relier le phénomène de sensibilisation avec une dépendance accrue pour d'autres substances ?
- Existe-t-il des données comparables (relations entre deux systèmes) avec d'autres substances (alcool, tabac...) ?
- Comment les résultats de ces études chez l'animal peuvent-ils être extrapolés à l'homme ?
- Quelles pourraient être les autres hypothèses (génétiques ?) envisageables pour expliquer, chez certains individus, une plus grande vulnérabilité aux autres substances après la consommation de cannabis ?

Il est important de distinguer tout d'abord la théorie de l'escalade du problème de la polyconsommation :

- la théorie de l'escalade : est-ce que le fait de prendre du cannabis favorisera ultérieurement la prise d'héroïne ou d'autres drogues ? La démonstration d'une sensibilisation croisée peut être un indicateur ;
- le problème de la polyconsommation (prise simultanée de deux ou plusieurs drogues) : est-ce que la prise d'une drogue peut favoriser les effets hédoniques d'une autre ? Il ne s'agit plus du problème de la théorie de l'escalade.

Addiction au cannabis

La libération de dopamine au niveau du noyau accumbens, et plus particulièrement dans sa coque (« *shell* »), est un indice clair du degré de renforcement positif qu'une drogue peut induire. Il existe une relation étroite entre le degré de renforcement positif et le pouvoir d'addiction d'une substance. Plus une drogue est capable d'induire une libération importante de dopamine, plus son potentiel d'induction d'un renforcement positif sera élevé. Le composant actif du cannabis, le Δ^9 -THC, est indiscutablement capable d'induire une

augmentation de la libération de dopamine dans la coque du noyau accumbens chez le rat de laboratoire. Cette augmentation, de l'ordre de 30 %, est comparable à celle induite par l'alcool mais est largement inférieure à celle produite par l'héroïne ou la nicotine (nettement supérieure à 60 %).

Ces résultats sont corroborés par les tests de conditionnement à l'environnement et d'auto-administration qui, tous deux, représentent également un indice expérimental de la capacité à induire un renforcement positif ; les drogues qui induisent un conditionnement appétitif à l'environnement et qui s'auto-administrent possèdent également un pouvoir de renforcement positif, d'autant plus grand que le conditionnement est aisé à obtenir ou que la drogue conduit à une auto-administration élevée. Or, le cannabis, tout comme l'alcool, n'induit pas de conditionnement appétitif franc ni d'auto-administration, à l'opposé de l'héroïne, de la morphine ou de l'amphétamine, qui induisent facilement et clairement un conditionnement appétitif et une auto-administration, toujours chez le rat de laboratoire.

Les résultats de ces tests, l'un biochimique et les deux autres comportementaux, montrent donc que l'addiction au cannabis est moyenne et est comparable à l'addiction induite par l'alcool ; en revanche, la capacité de l'héroïne ou de la nicotine d'induire une addiction est très forte.

Plusieurs études ont montré récemment la participation du système opioïde endogène dans la dépendance physique (Castane et coll., 2003) et les effets renforçants des cannabinoïdes (Ghozland et coll., 2002 ; Maldonado et Rodriguez de Fonseca, 2002). Ces résultats ont permis de clarifier les mécanismes impliqués dans la dépendance et les réponses motivationnelles des cannabinoïdes (Maldonado, 2002 ; Maldonado et Valverde, 2003 ; Valverde et coll., 2004) mais n'ont pas donné de nouvelles informations pour appuyer la théorie de l'escalade.

Cannabis et sensibilisation croisée

Dans les travaux recensés récemment ayant abordé la question de la sensibilisation croisée, les protocoles expérimentaux utilisés pour les traitements (administrations) chroniques sont très différents (doses, voies d'injection, ligands utilisés, durée du traitement...), ainsi que les paramètres comportementaux enregistrés pour mettre en évidence une sensibilisation et/ou une sensibilisation croisée entre les différentes drogues, y compris le cannabis.

Action sur les effets locomoteurs

Une administration chronique et préalable de cannabinoïdes est capable d'induire une sensibilisation aux effets des opioïdes (héroïne...) (Lamarque et coll., 2001 ; Pontieri et coll., 2001 ; Norwood et coll., 2003) et des psychostimulants (amphétamine...) (Lamarque et coll., 2001) sur l'activité locomotrice. Cependant, les effets de ces drogues (opioïdes et psychostimulants) sur la locomotion ne sont pas reliés à leurs effets renforçants et il n'est pas possible de faire le lien avec la théorie de l'escalade.

Action sur les effets renforçants des opioïdes

Trois études ont évalué de façon spécifique les effets d'une administration chronique et préalable de cannabinoïdes sur les effets renforçants des opioïdes (Valverde et coll., 2001 ; Norwood et coll., 2003 ; Gonzalez et coll., 2004). Une première étude a montré que cette exposition préalable au Δ^9 -THC diminue la sévérité du syndrome de sevrage morphinique et ne modifie pas de manière significative les effets renforçants de la morphine : une tendance à

diminuer les effets renforçants de la morphine a été observée (Valverde et coll., 2001). En accord avec ces résultats, une étude récente a montré qu'une administration chronique et préalable de Δ^9 -THC ne modifie pas de manière significative les effets renforçants de la morphine, mais la même tendance à diminuer les effets renforçants de la morphine a été également constatée (Gonzalez et coll., 2004). L'administration chronique de l'agoniste cannabinoïde CP55 940 induit une altération de l'auto-administration de morphine. Cette modification est liée à une facilitation des effets de la morphine sur l'activité locomotrice mais elle ne semble pas associée à une modification des effets renforçants de la morphine (Norwood et coll., 2003). En conclusion, les résultats de ces trois études ne suggèrent pas d'évidences neurobiologiques pour appuyer la théorie de l'escalade.

Action sur la rechute

L'administration de cannabinoïdes est capable d'induire une rechute à un comportement d'auto-administration de psychostimulants (De Vries et coll., 2001), opioïdes (De Vries et coll., 2003) et éthanol (Rodriguez de Fonseca, 2003). Ces résultats suggèrent que même si les cannabinoïdes ne semblent pas capables de faciliter la première consommation d'une autre drogue (les effets renforçants ne sont pas modifiés chez des animaux non dépendants), l'utilisation d'un cannabinoïde peut faciliter la rechute de la consommation d'une drogue chez des sujets qui ont déjà été dépendants.

Extrapolation des études à l'homme

A partir des données venant d'études expérimentales chez l'animal, il est impossible de tirer des conclusions valides concernant le rôle potentiel du cannabis dans l'utilisation ultérieure d'opioïdes (*International conference on cannabis*, 2002). Les études animales qui vont dans le sens d'une sensibilisation (et non sensibilité) croisée entre cannabis et opioïdes ou amphétamine ne permettent pas de conclure que cela se produit chez l'homme, chez lequel beaucoup de facteurs peuvent modifier une hypothèse de cause à effet. Seules des études prospectives épidémiologiques ou cliniques chez l'homme pourraient confirmer ou infirmer cette hypothèse.

L'hypothèse de *gateway* a été évoquée aussi pour le tabac et pour l'alcool. Il est donc important de comparer cette hypothèse de l'induction de sensibilisation aux opioïdes par le cannabis à l'hypothèse d'un effet similaire du tabac et de l'alcool. Il est à considérer que le pool de personnes dépendantes aux substances va des consommateurs de tabac aux utilisateurs d'opioïdes en diminuant et que l'ordre chronologique d'apparition de ces dépendances suit la séquence tabac-alcool-cannabis-cocaïne/opioïdes.

Différents polymorphismes génétiques (de récepteurs, de transporteurs...) ont été identifiés. Ils favorisent l'utilisation de ces substances d'une façon spécifique mais aussi en association à une personnalité prédisposant à l'utilisation des substances de dépendance. L'effet renforçant des substances de dépendance peut varier même chez l'animal : différentes espèces répondent différemment et parmi les individus d'une même espèce, la réponse (dépendance) peut varier selon des facteurs connus (génétiques) mais aussi selon des facteurs encore non identifiés.

D'autres systèmes monoamine que la dopamine-cannabinoïdes (sérotonine, noradrénaline) ont un rôle important dans l'induction et le maintien de dépendances à des substances addictives.

Par ailleurs, il a été amplement démontré que la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien facilite l'utilisation de différents types de drogues de dépendance.

Ainsi, l'utilisation de drogues d'abus et de dépendance et le développement d'une dépendance à ces substances ont évidemment des bases pharmacologiques, mais chez l'homme, il faut aussi tenir compte des facteurs psychologiques, familiaux et sociaux.

Une étude récente (Lynskey et coll., 2003), réalisée en Australie dans un échantillon volontaire de paires de jumeaux monozygotes et dizygotes de même sexe discordants pour l'usage de cannabis avant l'âge de 17 ans, suggère que l'association entre l'usage précoce du cannabis et l'usage et l'abus/dépendance ultérieurs vis-à-vis d'autres drogues ne peut pas être expliquée seulement par des facteurs génétiques communs ou des facteurs environnementaux partagés. Cette association pourrait augmenter avec l'influence des pairs et suivant le contexte social (accessibilité du produit). Cependant, il se peut que l'usage de cannabis et d'autres drogues puisse avoir des antécédents communs partagés et que l'association mise en évidence ne soit que le reflet de cela.

En conclusion, il paraît important de ne pas tirer de conclusions quant à un effet sensibilisateur du cannabis à d'autres substances d'abus et de dépendance (y compris opiacés) tant que les mécanismes réellement responsables de la mise en place des conduites addictives ne seront pas élucidés et que l'on ne disposera pas de résultats d'études réalisées chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

CADONI C, PISANU A, SOLINAS M, ACQUAS E, DI CHIARA G. Behavioural sensitization after repeated exposure to Delta 9-tetrahydrocannabinol and cross-sensitization with morphine. *Psychopharmacology (Berl)* 2001, **158** : 259-266

CASTANE A, ROBLEDO P, MATIFAS A, KIEFFER BL, MALDONADO R. Cannabinoid withdrawal syndrome is reduced in double mu and delta opioid receptor knockout mice. *Eur J Neurosci* 2003, **17** : 155-159

COSSU G, LEDENT C, FATTORE L, IMPERATO A, BOHME GA et coll. Cannabinoid CB₁ receptor knockout mice fail to self-administer morphine but not other drugs of abuse. *Behav Brain Res* 2001, **118** : 61-65

DE VRIES TJ, SHAHAM Y, HOMBERG JR, CROMBAG H, SCHURMAN K et coll. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nat Med* 2001, **7** : 1151-1154

DE VRIES TJ, HOMBERG JR, BINNEKADE R, RAASO H, SCHOFFELMEER AN. Cannabinoid modulation of the reinforcing and motivational properties of heroin and heroin-associated cues in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2003, **168** : 164-169

EXPERTISE COLLECTIVE INSERM. Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé ? Les Editions Inserm, Paris 2001

GHOZLAND S, MATTHES HW, SIMONIN F, FILLIOL D, KIEFFER BL, MALDONADO R. Motivational effects of cannabinoids are mediated by mu-opioid and kappa-opioid receptors. *J Neurosci* 2002, **22** : 1146-1154

GONZALEZ S, FERNANDEZ-RUIZ J, DI MARZO V, HERNANDEZ M, AREVALO C et coll. Behavioral and molecular changes elicited by acute administration of SR141716A to delta9-tetrahydrocannabinol-tolerant rats: an experimental model of cannabinoid abstinence. *Drug Alcohol Depend* 2004, **74** : 159-170
International scientific conference on cannabis, Brussels 25/02/2002

- LAMARQUE S, TAGHZOUTI K, SIMON H. Chronic treatment with Delta(9)-tetrahydrocannabinol enhances the locomotor response to amphetamine and heroin. Implications for vulnerability to drug addiction. *Neuropharmacology* 2001, **41** : 118-129
- LYNSKEY MT, HEATH AC, BUCHOLZ KK, SLUTSKE WS, MADDEN PA et coll. Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. *JAMA* 2003, **289** : 427-433
- MALDONADO R. Study of cannabinoid dependence in animals. *Pharmacol Ther* 2002, **95** : 153-164
- MALDONADO R, RODRIGUEZ DE FONSECA F. Cannabinoid addiction: behavioral models and neural correlates. *J Neurosci* 2002, **22** : 3326-3331
- MALDONADO R, VALVERDE O. Participation of the opioid system in cannabinoid-induced antinociception and emotional-like responses. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003, **13** : 401-403
- NORWOOD CS, CORNISH JL, MALLETT PE, MCGREGOR IS. Pre-exposure to the cannabinoid receptor agonist CP 55940 enhances morphine behavioral sensitization and alters morphine self-administration in Lewis rats. *Eur J Pharmacol* 2003, **465** : 105-114
- PONTIERI FE, MONNAZZI P, SCONTRINI A, BUTTARELLI FR, PATACCHIOLI FR. Behavioral sensitization to heroin by cannabinoid pretreatment in the rat. *Eur J Pharmacol* 2001, **421** : R1-R3
- RODRIGUEZ DE FONSECA F. Role of the endocannabinoid system in alcohol relapse. Proceedings of the X meeting of the Sociedad Española de Neurociencia, 2003
- RUBINO T, VIGANO D, MASSI P, PAROLARO D. The psychoactive ingredient of marijuana induces behavioural sensitization. *Eur J Neurosci* 2001, **14** : 884-886
- VALVERDE O, NOBLE F, BESLOT F, DAUGE V, FOURNIE-ZALUSKI MC, ROQUES BP. Delta9-tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins: reduction in morphine withdrawal syndrome without change in rewarding effect. *Eur J Neurosci* 2001, **13** : 1816-1824
- VALVERDE O, ROBLEDO P, MALDONADO R. Involvement of the endogenous opioid system in cannabinoid responses. *Current Medicinal Chemistry*. In Press 2004

2

Cannabis et troubles psychiatriques

Le débat concernant l'implication du cannabis comme facteur causal de schizophrénie s'est largement enrichi ces deux dernières années. Une observation pionnière avait, en 1987, montré une augmentation du risque de développer une schizophrénie chez des sujets sans pathologie psychiatrique ayant consommé du cannabis à l'âge de 18 ans, par comparaison aux sujets n'ayant jamais consommé (étude réalisée chez des conscrits suédois - Andreasson et coll., 1987 -). Cependant, la question de savoir si les personnes présentant ultérieurement une schizophrénie avaient déjà des troubles psychiatriques infracliniques restait très discutée. En clair, la question est de savoir si le cannabis révèle des schizophrénies chez des personnes qui de toute façon auraient présenté ce trouble ou si, à l'inverse, le cannabis est susceptible de causer à lui tout seul une schizophrénie. Fin 2002, trois études longitudinales prospectives sur différentes populations ont été publiées simultanément.

Tout d'abord, la cohorte de conscrits suédois a été étendue (plus de 50 000 sujets) et ré-analysée, prenant en compte certains facteurs confondants : traits de personnalité, abus d'alcool, qualité des relations interpersonnelles, comportement durant l'enfance, antécédents psychiatriques familiaux, niveau socioculturel, quotient intellectuel... (Zammit et coll., 2002). Quels que soient le sous-groupe et l'analyse, dès une consommation de 5 à 10 fois, l'*odds ratio* montre un excès significatif de schizophrénie (OR environ à 2, tous niveaux de consommation confondus).

Dans une étude de cohorte néerlandaise, avec un suivi longitudinal sur 3 ans de 4 045 sujets non psychotiques et 59 sujets ayant un diagnostic de psychose, le risque de d'apparition de symptômes psychotiques (BPRS) est plus important chez les sujets consommant du cannabis (OR : 2,76), avec une relation entre la dose consommée et la présence de symptômes psychotiques (OR allant de 1,23 à 6,81) (van Os et coll., 2002). L'influence du cannabis est plus importante chez les sujets présentant des symptômes psychotiques plus sévères (OR : 24,17).

L'étude prospective réalisée sur une cohorte néo-zélandaise de 759 sujets montre clairement l'augmentation du risque de schizophrénie en cas de consommation de cannabis (Arseneault et coll., 2002). Ainsi, comparés à des sujets n'ayant jamais consommé de cannabis plus d'une ou deux fois (n = 494), les sujets ayant consommé du cannabis (au moins trois fois) à l'âge de 15 ans (n = 29) ou 18 ans (n = 236) ont un risque 4 fois supérieur de présenter des symptômes schizophréniques à l'âge de 26 ans. Un excès de symptômes dépressifs a été retrouvé chez les personnes consommatrices de cannabis à 18 ans. La consommation d'autres drogues n'avait pas d'effet prédictif qui dépasse celui du cannabis. Le risque de schizophrénie était supérieur en cas de consommation précoce (10 %), comparé à 3 % pour les sujets débutant leur consommation à 18 ans (3 %).

L'ensemble de ces études montre que le risque de présenter des symptômes psychotiques est supérieur lorsque l'on a consommé du cannabis au moment de l'adolescence. Certaines limitations méthodologiques sont à discuter :

- l'existence d'une polytoxicomanie n'a pas toujours été prise en compte dans les études ;

- la taille des populations étudiées est variable, aboutissant dans certains cas à de très faibles populations de patients devenus schizophrènes ;
- les critères de « psychoses » utilisés ne sont pas toujours très stricts ;
- le niveau de consommation n'est pas toujours pris en compte ;
- les critères diagnostiques différenciant psychoses induites et schizophrénie reposent essentiellement sur des délais d'apparition de symptômes ou régression, délais pour lesquels il n'y a pas véritablement de consensus ni même de rationnel, et la nécessité de pouvoir suivre l'évolution après sevrage, qui n'est souvent pas atteint ;
- l'absence de prise en compte d'autres pathologies.

Une étude prospective sur 15 ans en population générale (1 920 adultes) aux États-Unis montre que le cannabis augmente le risque de dépression d'un facteur 4, en particulier des idéations suicidaires et de l'anhédonie (Bovasso et coll., 2001). Ces résultats sont confirmés par une étude réalisée en Australie sur une cohorte de lycéens adolescents (14-15 ans à l'entrée) montrant un effet dose entre l'usage de cannabis et l'anxiété ou la dépression en fonction du niveau de consommation (Patton et coll., 2002). À l'encontre de l'idée d'une auto-médication, la dépression à l'entrée de l'étude ne prédit l'usage de cannabis ultérieur dans aucune de ces études.

Les liens entre consommation de substances et schizophrénie sont bien évidemment complexes ; il ne fait aucun doute que cette consommation de substances peut s'intégrer dans certains cas dans un contexte d'apparition des symptômes prodromiques d'un trouble schizophrénique débutant. Dans une population de premier épisode psychotique (Bülher et coll., 2002), la date d'apparition du premier signe de schizophrénie coïncide de façon significative avec celle du mois où débute une consommation régulière de cannabis (plus d'une fois par semaine) (34,6 % des patients) ou lui est postérieure dans 62 % des cas. En revanche, la chronologie de consommation montre clairement que la consommation de cannabis et d'alcool s'inscrit assez peu fréquemment dans une auto-médication après l'apparition des symptômes. Par ailleurs, le risque relatif de développer une schizophrénie reste significatif, même lorsque seules les psychoses débutant plus de 5 ans après cette consommation sont considérées (OR : 2,5) permettant d'éviter les schizophrénies en phase prodromique.

En France, Verdoux et coll. (2003) ont exploré le pattern de l'association entre l'usage de cannabis et les dimensions de psychose dans une population de sexe féminin non clinique. Les auteurs concluent que l'exposition au cannabis peut induire la survenue de symptômes psychotiques positifs chez les sujets sans psychose clinique. De plus, les usagères de cannabis peuvent présenter un plus haut niveau de symptômes négatifs.

Il convient de souligner que la consommation de cannabis suit celle de l'alcool et que les études prenant en compte le facteur alcool n'ont pas permis de montrer un risque relatif supérieur de développer une schizophrénie chez les consommateurs d'alcool ne consommant pas de cannabis (Arseneault et coll., 2002). De plus, dans l'étude de Zammit et coll. (2002), le risque de survenue de schizophrénie reste significativement supérieur si l'on exclut les consommateurs de drogues autres que cannabis, alcool ou tabac (OR passant de 4,7 à 6,7 pour les consommateurs répétés - 50 fois -). Ainsi, le cannabis pourrait avoir une certaine spécificité dans l'émergence de troubles psychotiques vis-à-vis des autres drogues récréatives.

Un élément intéressant et important dans la discussion est l'existence, d'une part, d'un facteur dose-dépendant et, d'autre part, d'un facteur âge-dépendant. Il apparaît ainsi dans l'étude de Zammit et coll. (2002) que le risque, bien que significatif, dès une consommation

de 10 fois à l'âge de 18 ans (bien loin d'une consommation importante et abusive) double lorsque la consommation est plus importante : OR 2,6 (pour une consommation de 5 à 10 fois) à 4,7 (plus de 50 fois). D'autre part, le risque apparaît plus important lorsque la consommation débute dès l'âge de 15 ans par rapport à une consommation à 18 ans (10 % chez ceux consommant à 15 ans *versus* 3 % à 18 ans dans l'étude d'Arseneault et coll. (2002)). Il pourrait donc y avoir un effet âge-dépendant, au moment de l'adolescence. Enfin, une étude sur les premiers épisodes montre que l'âge de début est plus précoce chez les consommateurs de cannabis (Veen et coll., 2004).

Au total, reprenant ces études, la revue d'Arseneault et coll. (2004) estime que le risque relatif global lié au cannabis est d'environ un facteur 2, prenant en compte les consommations limitées. Bien que ce risque relatif soit modéré, il est loin d'être marginal compte tenu de la large exposition des adolescents à cette consommation. Ces éléments permettent aujourd'hui de conclure que, bien que n'étant ni nécessaire ni suffisant pour développer une schizophrénie, le cannabis est un facteur causal de schizophrénie.

Les recherches ultérieures doivent bien sûr permettre d'affiner les informations issues des études prospectives, notamment en améliorant les critères de définition des troubles, ainsi que le recueil des modalités précises de consommation, en particulier l'âge et l'étendue de l'exposition au cannabis.

Il convient surtout, aujourd'hui, d'apporter des éléments au débat par des études permettant de mieux comprendre :

- sur quoi repose la vulnérabilité individuelle : il apparaît tout à fait clairement que toutes les personnes exposées au cannabis ne deviendront pas schizophrènes, et qu'au-delà des facteurs liés à l'âge ou au niveau de consommation, il pourrait exister d'autres facteurs de variabilité interindividuelle de réponse au cannabis. Ce risque pourrait en partie être sous-tendu par des facteurs génétiques, notamment des polymorphismes du récepteur au cannabis de type 1 (Leroy et coll., 2001 ; Krebs et coll., 2002 ; Krebs, 2004, soumis). En outre, ces sujets « vulnérables » pourraient présenter une forme de maladie plus volontiers délirante et hallucinatoire, et avec un début plus précoce ;
- quels sont les mécanismes biologiques en cause : le cannabis, par ses interactions avec le système cannabinoïde endogène, pourrait-il interférer avec certains processus de la maturation cérébrale au cours de l'adolescence ? Quelle est la part jouée par les interactions entre les systèmes endocannabinoïde et dopaminergique ?

On comprend bien en quoi la question « cannabis et schizophrénie » constitue à la fois un problème de santé publique et de pratique clinique et une porte ouverte sur de nouveaux aspects de compréhension de la physiopathologie des troubles schizophréniques.

BIBLIOGRAPHIE

ANDREASSON S, ALLEBECK P, ENGSTROM A, RYDBERG U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987, **2** : 1483-1486

ARSENEAULT L, CANNON M, POULTON R, MURRAY R, CASPI A, MOFFITT TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002, **325** : 1212-1213

ARSENEAULT L, CANNON M, WITTON J, MURRAY RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004, **184** :110-117

BOVASSO GB. Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *Am J Psychiatry* 2001, **158** : 2033-2037

- BÜHLER B, HAMBRECHT M, LOFFLER W, AN DER HEIDEN W, HAFNER H. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse--a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res* 2002, **54** : 243-251
- KREBS MO, LEROY S, DUAUX E, BOURDEL MC, GRIFFON N et coll. Vulnerability to cannabis, schizophrenia and the (ATT)n polymorphism of the cannabinoid receptor type 1 (CNR1) gene. *Schizophrenia Res* 2002, **53** : 72
- LEROY S, GRIFFON N, BOURDEL MC, OLIE JP, POIRIER MF, KREBS MO. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *Am J Med Genet* 2001, **105** : 749-752
- PATTON GC, COFFEY C, CARLIN JB, DEGENHARDT L, LYNSKEY M, HALL W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 2002, **325** : 1195-1198
- VAN OS J, BAK M, HANSEN M, BIJL RV, DE GRAAF R, VERDOUX H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002, **156** : 319-327
- VEEN ND, SELTEN JP, VAN DER TWEEL I, FELLER WG, HOEK HW, KAHN RS. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004, **161** : 501-506
- VERDOUX H, SORBARA F, GINDRE C, SWENDSEN JD, VAN OS J. Cannabis use and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female subjects. *Schizophr Res* 2003, **59** : 77-84
- ZAMMIT S, ALLEBECK P, ANDREASSON S, LUNDBERG I, LEWIS G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002, **325** : 1199-1201

3

Effets somatiques du cannabis

Les complications somatiques liées à la consommation de cannabis ont donné lieu à des publications récentes qui confirment les publications plus anciennes. Les effets cardiovasculaires et les effets sur le comportement alimentaire ont induit des travaux en cours de développement.

Comme la consommation de cannabis est très fréquente, en particulier chez les jeunes, la survenue d'une pathologie inhabituelle dans cette population fait poser la question de la responsabilité éventuelle du cannabis ; il y a donc un risque « d'incriminer » à tort le cannabis devant un symptôme inexpliqué. A l'inverse, l'association usuelle du tabagisme au cannabis peut faire sous-estimer le rôle du cannabis, le tabac pouvant être alors « chargé de tous les maux ».

Complications cardiovasculaires

Les effets du cannabis sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque sont connus. Les effets vasculaires aigus et chroniques du cannabis sont complexes : ils peuvent être liés aux effets du THC mais aussi aux nombreux autres constituants de la fumée de cannabis (cannabidiol, hydrocarbures issus de la combustion du cannabis...); ils peuvent être également dus aux conséquences du tabagisme associé. Le nombre de cas publiés d'artériopathies associées au cannabis est encore faible, et cette question n'a pas été soulevée par les auteurs américains alors qu'il existe de nombreux sujets ayant fumé le seul cannabis (marijuana) sans ajouter de tabac. La question de la responsabilité du cannabis, du THC, mais aussi des produits de coupe, reste posée pour ces cas de complications vasculaires.

Une publication « ancienne » (Disdier et coll., 1999) a été suivie d'une autre (Disdier et coll., 2001) recensant 10 nouveaux cas, en France, d'« artérites cannabiques » chez des consommateurs modérés de tabac mais usagers chroniques de cannabis. La symptomatologie clinique et radiologique est très proche de la thromboangéite oblitérante, ou maladie de Buerger. Les auteurs mettent en cause les nombreux constituants du cannabis fumé autres que le THC. Le rôle du monoxyde de carbone (CO) et celui des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans la survenue de lésions endothéliales et athérosclérotiques sont bien décrits lors du tabagisme. Ces lésions sont moins signalées au cours du cannabisisme, alors que l'HbCO est augmentée sous cannabis ; les hydrocarbures sont davantage inhalés en cas de cannabisisme qu'avec la fumée de tabac.

La prise de cannabis a été analysée chez 3 882 patients ayant présenté un infarctus myocardique (Mittelman et coll., 2001). Malgré le faible nombre de consommateurs de cannabis (124, soit 3,2 % de la population étudiée), il a pu être établi que le risque d'infarctus myocardique était 4,8 fois plus élevé (IC 95 % [2,4-9,5]) durant les 60 minutes suivant l'usage du cannabis. Cette étude mérite d'être confirmée par d'autres enquêtes incluant un plus grand nombre de fumeurs de cannabis. La survenue d'une thrombose coronarienne pourrait être liée à l'augmentation de la consommation myocardique d'oxygène sous l'effet du

cannabis, qui a une action tachycardisante : l'infarctus myocardique surviendrait chez des patients prédisposés ayant préalablement un angor stable chronique.

Concernant le risque vasculaire cérébral après la prise de cannabis, l'analyse des effets du cannabis sur les vaisseaux cérébraux humains (Herning et coll., 2001) montre que l'index de pulsatilité (mesurée par examen de l'effet-doppler transcrânien) et la vitesse du flux systolique sont augmentés chez les consommateurs chroniques de cannabis. En l'absence d'étude épidémiologique montrant une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral, la survenue de cas cliniques isolés publiés ne peut pas être retenue comme preuve (Alvaro et coll., 2002 ; Geller et coll., 2004 ; Moussouttas, 2004).

La responsabilité du cannabis dans la survenue des accidents vasculaires coronariens et cérébraux n'est donc pas actuellement établie. En revanche, une artériopathie inhabituelle, en particulier une artérite, chez le sujet jeune doit faire rechercher une intoxication cannabique chronique.

Modification du comportement alimentaire

Les effets du cannabis sur le comportement alimentaire sont méconnus des patients et des médecins, d'autant plus que l'association très fréquente du tabagisme et du cannabisme masque les effets du cannabis sur l'appétit. Le cannabis ou le THC augmente l'appétit, comme cela a été montré expérimentalement (Williams et coll., 1998) : cet effet orexigène a été utilisé chez les patients sidéens cachectiques. Cet effet explique les essais cliniques d'antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes comme éventuels anorexigènes chez des obèses. Il est donc légitime, chez les obèses, de rechercher les modalités de consommation tabagique et cannabique. Un raisonnement simpliste serait d'estimer que les effets orexigènes du cannabis ne se manifestent pas en raison des effets anorexigènes du tabagisme associé. Pour chaque patient, une analyse précise des consommations de cannabis et de tabac, du comportement alimentaire et des courbes de poids peut être très instructive. Une prise de poids, chez un patient qui fume du cannabis, peut être l'occasion d'un arrêt du cannabis mais d'un maintien du tabagisme à des fins anorexigènes.

BIBLIOGRAPHIE

- ALVARO LC, IRIONDO I, VILLAVARDE FJ. Sexual headache and stroke in a heavy cannabis smoker. *Headache* 2002, **42** : 224-226
- DISDIER P, SWIADER L, JOUGLARD J, PIQUET P, CHRISTIDES C et coll. Artérites du cannabis versus maladie de Leo Buerger. *Presse Med* 1999, **28** : 71-74
- DISDIER P, GRANEL B, SERRATRICE J, CONSTANS J, MICHON-PASTUREL U et coll. Cannabis arteritis revisited : ten new case reports. *Angiology* 2001, **52** : 1-5
- GELLER T, LOFTIS L, BRINK DS. Cerebellar infarction in adolescent males associated with acute marijuana use. *Pediatrics* 2004, **113** : 365-370
- HERNING RI, BETTER W, TATE K, CADET JL. Marijuana abusers are at increased risk for stroke. Preliminary evidence from cerebrovascular perfusion data. *Ann N Y Acad Sci* 2001, **939** : 413-415
- MITTLEMAN MA, LEWIS RA, MACLURE M, SHERWOOD JB, MULLER JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001, **103** : 2805-2809
- MOUSSOUTTAS M. Cannabis use and cerebrovascular disease. *Neurologist* 2004, **10** : 47-53
- WILLIAMS CM, ROGERS PJ, KIRKHAM TC. Hyperphagia in pre-fed rats following oral 9-THC. *Physiol Behav* 1998, **65** : 343-346