**Cannabis et psychose : Des résultats épidémiologiques récents maintenant le "débat sur la causalité".**





La consommation de cannabis à des fins non médicales ("récréatives") et les lois sur le cannabis ont évolué au cours des deux dernières décennies aux États-Unis et dans le reste du monde.

L'augmentation de l'usage, en particulier chez les jeunes, couplée à la l'augmentation de la teneur du THC dans le cannabis consommé au cours de cette période, a suscité des inquiétudes quant à l'impact sanitaire à long terme de l'exposition au cannabis, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes. Il est reconnu qu'il existe une association entre l'usage du cannabis et la psychose, mais la question de savoir s’il y a une relation de cause à effet continue d'être débattue.

Une réfutation soulevée dans ce débat est que si le cannabis causait la psychose, alors l'augmentation des taux de consommation de cannabis devrait s'accompagner d'une augmentation parallèle des taux de psychose.

L'article de Livne et al. publié dans ce numéro de *The Journal* est le premier rapport d'un échantillon américain d'une augmentation de la prévalence des troubles psychotiques autodéclarés. Les auteurs signalent une multiplication par 2,5 environ de la prévalence des troubles psychotiques autodéclarés en comparant les données représentatives au niveau national de l'enquête épidémiologique nationale sur l'alcool (NESARC) menées en 2001-2002 et en 2001-2002 (NESARC) et en 2012-2013 (NESARC-III).

 La question sur la « psychose autodéclarée », contrairement à celles sur les « symptômes de psychose autodéclarés », demande aux répondants s'ils ont été diagnostiqués comme souffrant de schizophrénie ou d'un trouble psychotique diagnostique par un médecin ou un autre professionnel de santé.

 Les auteurs ont abordé la question de la dose-réponse en examinant la relation entre les mesures indirectes dose (fréquence d'utilisation du cannabis : toute utilisation, l'usage fréquent, l'usage quotidien ; et le trouble de l'usage du cannabis) et la psychose autodéclarée dans les études NESARC et NESARC-III ainsi que tout changement dans l'ampleur de la relation entre les deux enquêtes. Ils ont noté que, par rapport aux non-consommateurs, les personnes ayant une consommation de cannabis présentaient un risque accru de psychose autodéclarée lors de l'enquête NESARC. Par rapport à la NESARC, les répondants à l'enquête dans les quatre catégories de consommation de cannabis avaient un risque plus élevé de psychose autodéclarée pendant le NESARC-III.

Enfin, aucune différence statistiquement significative n'a été notée dans les amplitudes des estimations des relations entre les deux vagues de l'enquête.

**Le cannabis comme "cause" de la psychose : Études épidémiologiques.**

Dans le climat changeant de la libéralisation du cannabis, les conclusions de Livne et al. ont une importance considérable pour informer la politiciens et la recherche en matière de santé publique. En outre, leurs résultats dans la population américaine sont cohérents avec d'autres rapports suggérant une augmentation de l'incidence de la psychose coïncidant avec l'évolution de la consommation de cannabis.

Un rapport basé sur un registre de la population du Danemark a précédemment noté une augmentation de l'incidence des troubles du spectre de la schizophrénie entre 2000 et 2012. Plus récemment, Hjorthøj et al. ont démontré que l'incidence des troubles du spectre de la schizophrénie, attribuable à la population, a augmenté entre 2000 et 2012 que la fraction de risque attribuable à la population (PARF) de l'usage de cannabis dans la schizophrénie est passée de 2 % avant 1995 à 8 % après 2010. Cette multiplication par quatre de la (PARF) est parallèle à l'augmentation de l'incidence des troubles liés à l'usage du cannabis et à la teneur en THC du cannabis au Danemark au cours de la même période. Collectivement, ces études fournissent des preuves épidémiologiques soutenant l'association entre l'usage fréquent de cannabis et de la psychose. Complétant ces résultats, des études expérimentales ont démontré de façon robuste que le THC peut induire transitoirement des symptômes cliniques psychotiques.

**Le cannabis comme "cause" de la psychose : Études génétiques humaines**

Des preuves émergentes provenant d'études d'association pangénomique (GWAS) de la schizophrénie et de l'usage du cannabis au cours de la vie ont remis en question l'inférence causale de la relation observée entre le cannabis et la psychose. Ces études, récemment résumées par Gillespie et Kendler, tout en reconnaissant l'évidence d'une relation bidirectionnelle entre l'exposition au cannabis et la schizophrénie, suggèrent un rôle plus important pour les "mécanismes de causalité inverse" (où mécanismes liés à la schizophrénie conduisent à l'usage du cannabis) et une "confusion génétique" (risque génétique sous-jacent commun à la fois pour la de la schizophrénie et de la consommation de cannabis), ce qui relance le débat de longue date sur la causalité.

La randomisation bidirectionnelle Mendélienne est une approche pour aborder la causalité qui est moins susceptible d'être affectée par la confusion ou la causalité inverse que l'observation conventionnelle.

Dans la randomisation mendélienne bidirectionnelle, les relations de cause à effet entre une exposition (cannabis) et un résultat (schizophrénie) peuvent être testées par l'utilisation de variants génétiques associés à la fois à l'exposition (cannabis) et au résultat (schizophrénie) comme variables instrumentales. Si le cannabis cause réellement la schizophrénie, les variantes génétiques associés à la consommation de cannabis seront associés à la fois à l'usage du cannabis et la schizophrénie, mais les variants génétiques associés à la schizophrénie ne seront pas associés à la consommation de cannabis.

 L'inverse sera vrai si la schizophrénie entraîne la consommation de cannabis. Cependant, la relation de causalité bidirectionnelle constatée dans les GWAS utilisant la randomisation Mendélienne qui suggère un effet plus important pour la responsabilité de la schizophrénie dans l'usage du cannabis se sont surtout concentrées sur le phénotype de la présence ou de l'absence de toute "consommation de cannabis au cours de la vie" et peut donc ignorer la contribution de l'exposition récurrente et soutenue au cannabis qui précède généralement l'apparition de la psychose.

Notamment, une analyse plus récente de randomisation mendélienne multivariable a révélé un effet d'augmentation du risque de troubles liés à la consommation de cannabis sur le risque de schizophrénie, même après avoir pris en compte le tabagisme et la consommation de cannabis au cours de la vie.

Toutefois, une analyse des variables causales latentes n'a pas permis de trouver un effet causal significatif du trouble de la consommation de cannabis sur la schizophrénie. Les auteurs ont conclu que pour la relation entre le trouble de l'usage du cannabis et la schizophrénie, il existe de grandes preuves que les variantes de risque génétique du trouble de la consommation de cannabis contribuent au risque de schizophrénie par des mécanismes indépendants de l'exposition au cannabis (pléiotromie horizontale) plutôt que des variantes de risque génétique des troubles liés à l'usage du cannabis contribuent à la schizophrénie exclusivement par l'exposition au cannabis (pléiotropie verticale).

**Modèle de causalité basé sur des critères pour le cannabis et la psychose :**

Il y a plusieurs décennies, Sir Bradford Hill a proposé plusieurs critères permettant d'établir la preuve d'une relation de causalité entre une cause présumée et un effet observé. Les critères classiques de Hill classiques sont la force de l'association, la cohérence, la spécificité, la temporalité, le gradient biologique, la plausibilité, la cohérence, l'expérience et l'analogie. Les critères de Hill ont formé les principes centraux de l'inférence causale dans la médecine moderne et la santé publique. Les auteurs ont tenté de définir la relation entre le cannabis et la schizophrénie en utilisant ces critères.

En résumé, la plupart des données disponibles appuient les critères de force, de cohérence, de gradient biologique, et de temporalité pour le cannabis causant la psychose.

En ce qui concerne la spécificité, bien que de nombreuses substances soient connues pour induire la psychose, le risque de passage à la schizophrénie est plus élevé avec la psychose induite par le cannabis. Comme indiqué précédemment, il existe des preuves expérimentales solides provenant d'études contrôlées par placebo que le THC peut induire des symptômes psychotiques transitoires. Enfin, certains des marqueurs neurobiologiques de l'exposition chronique au cannabis (par exemple, P300, dénudation des vésicules synaptiques) se chevauchent avec ceux observés dans les troubles psychotiques confortant la plausibilité et la cohérence biologiques.

**Limites des approches par critères, modèles alternatifs de causalité :**

Cependant, les approches fondées sur des critères ont été critiquées pour leur manque de validité et d'utilité dans les systèmes à causalités complexes et à composantes multiples. Si la consommation de cannabis peut augmenter le risque de psychose, son exposition n'est ni nécessaire ni suffisante pour la psychose, ce qui suggère qu'il s'agit d'une composante causale parmi d'autres.

En outre, le critère de temporalité ne permet pas de tenir compte d'éventuels effets sous-jacents de causalité inverse ou de confusion d'un risque génétique antérieur à l'exposition au cannabis.

Bien que ces explications ne réfutent pas en elles-mêmes l'hypothèse selon laquelle la consommation de cannabis provoque la psychose, elles fournissent des alternatives indépendantes, "biologiquement plausibles" et "cohérentes", de l'association observée. Comme indiqué dans le résumé des preuves génétiques, il est probable que le risque génétique de psychose et la consommation de cannabis agissent comme des causes composantes dans le réseau causal complexe qui sous-tend la psychose.

Les théories alternatives de causalité en épidémiologie et en santé publique ont favorisé une évolution vers des modèles conséquentiels, qui visent à identifier les causes qui sont modifiables. L'inférence causale des "contrefactuels" représente l'une de ces approches qui repose sur l'imagination des conséquences de la modification de la valeur d'un seul facteur dans un système causal complet. Le contrefactuel dans ce cas serait que si l'exposition au cannabis n'avait pas eu lieu, la psychose n'aurait pas eu lieu. Ces modèles permettent d'estimer les effets de la manipulation d'une seule variable, comme l'exposition au cannabis, dans un réseau causal complexe de la psychose.

De plus, ces modèles peuvent être appliqués à des études observationnelles, ce qui les rend particulièrement pertinents pour comprendre la relation entre l'usage du cannabis et la psychose lorsque des études expérimentales ne sont pas réalisables ou éthiques. Le risque génétique de psychose peut être inclus dans un tel modèle contrefactuel en tant que covariable.

L'augmentation de la prévalence de la psychose rapportée dans ce numéro par Livne et al. qui est parallèle à la libéralisation des lois sur le cannabis, offre des possibilités de délimiter l’influence causale du cannabis sur la psychose dans un cadre contrefactuel ou "résultats potentiels". Il sera essentiel de suivre la tendance observée dans cette étude dans les prochaines vagues d'enquêtes représentatives au niveau national, afin d'informer les politiques de santé publique sur l'impact de la consommation récréative de cannabis sur la santé mentale.

**Dr Zineb Salaheddine**

**CHU Agadir**

**Janvier 2022**