



Centre de santé de l'Université McGill  
McGill University Health Centre

# **Cannabis, Adolescence et Dépression**

**Gabriella Gobbi, MD, PhD**

*Département de Psychiatrie, Université McGill  
Centre universitaire de santé McGill  
Montréal, Québec  
Canada*

Webinaire présenté par les regroupements stratégiques Éthique et Santé Mentale du Réseau de recherche en santé des populations du Québec, en collaboration avec le réseau Qualaxia

26 janvier 2018

# Divulgations de conflits d'intérêts

## AUTEURS

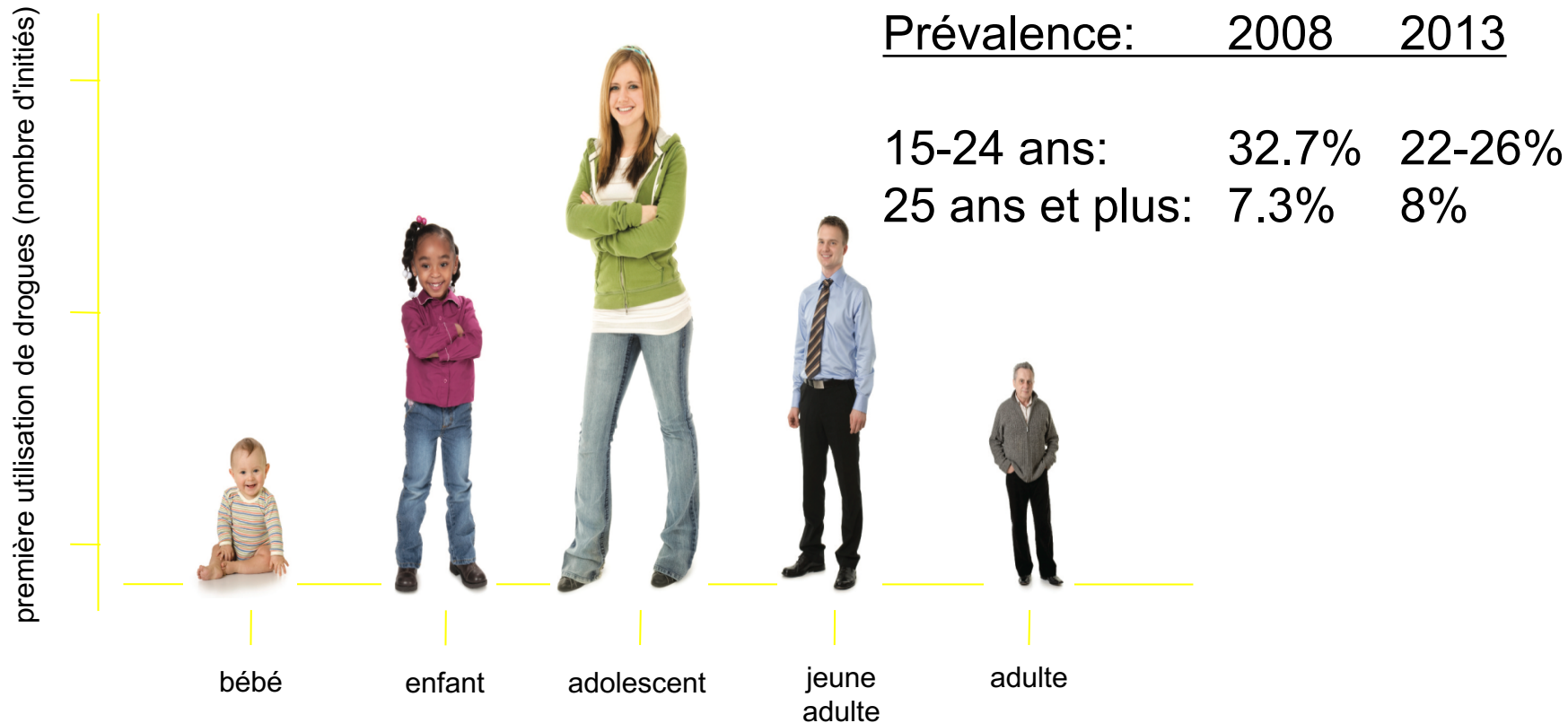
1. Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt potentiel à divulguer, **OU**
2. Les auteurs souhaitent divulguer les conflits d'intérêts potentiels suivants

Type de conflit potentiel	Détails du conflit potentiel
Bourse / Soutien de recherche	MDEIE, CIHR, CFI, CUSM, MSBiV
Consultante	Merck
Conférenciers	Lilly, Astra-Zenaca
Aide financier	Merck, Astra-Zeneca, Glaxo
Autre	Inventeur de brevets WO/2007/079593 Fondateur de Cosmas Therapeutics Inc

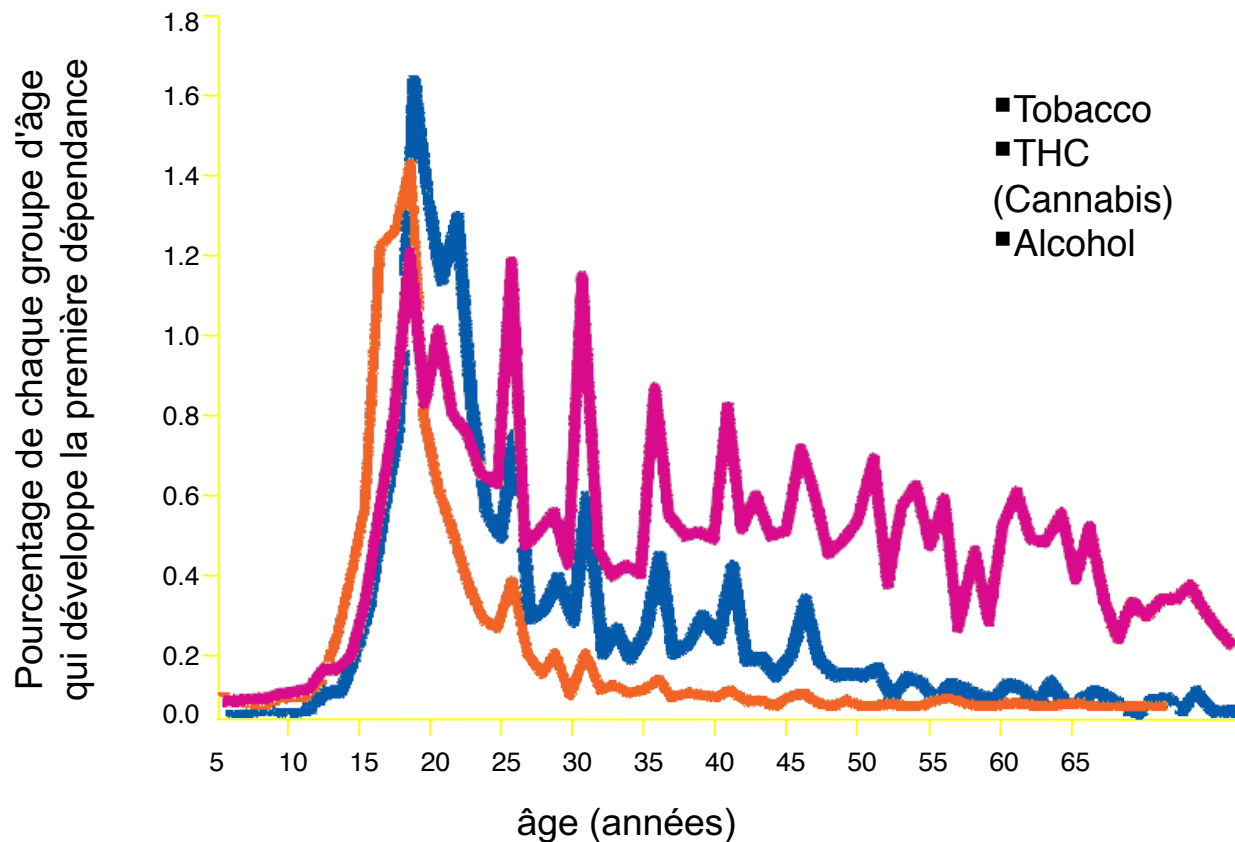
3. Le matériel présenté dans cette présentation n'a aucun rapport avec ces conflits **OU**,
4. Cette présentation contient du matériel lié à un ou plusieurs de ces conflits potentiels, et les références objectives suivantes sont fournies à titre de support

# L'usage du cannabis commence tôt et atteint son apogée à l'adolescence

Âge moyen de la première consommation de cannabis  
Canada : 15.5 ans (2008); 15.1 ans (2013)  
Québec: : 13.5 ans (2013)



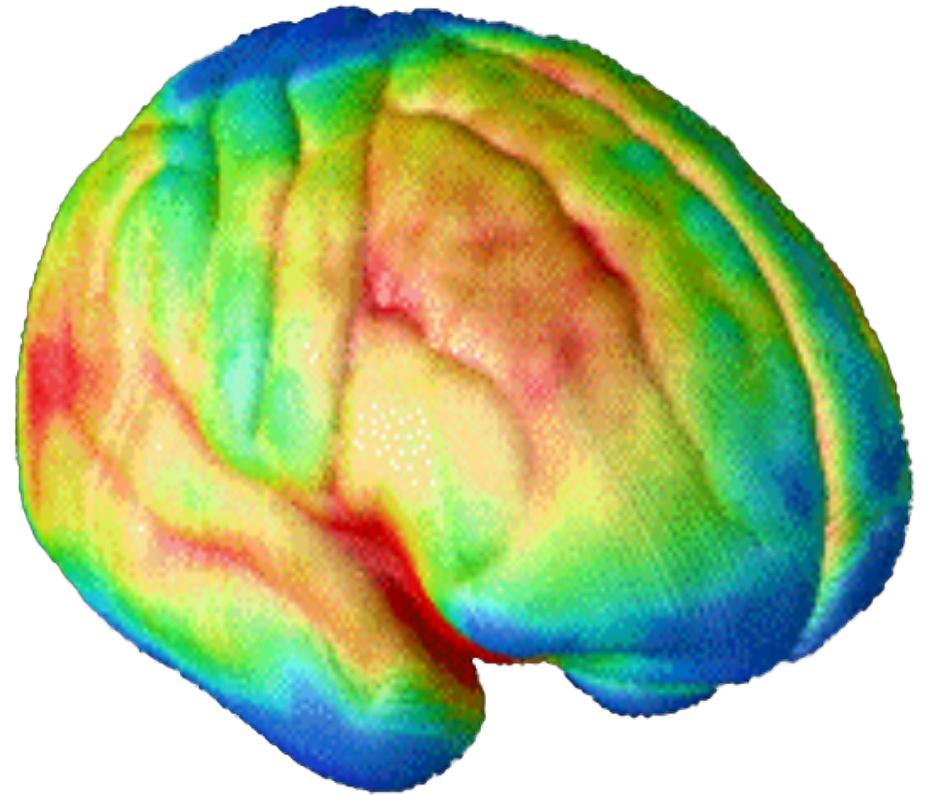
- La dépendance au cannabis est différente de celle à l'alcool ou au tabac



Source: NIAAA National Epidemiologic Survey on Alcohol & Related Conditions, 2003.

# Le développement du cerveau des adolescents

- Le cerveau évolue de l'arrière vers l'avant
- Image du développement cérébral des jeunes en bonne santé âgés de 5 à 20 ans
- La couleur bleue représente les zones de maturation du cerveau

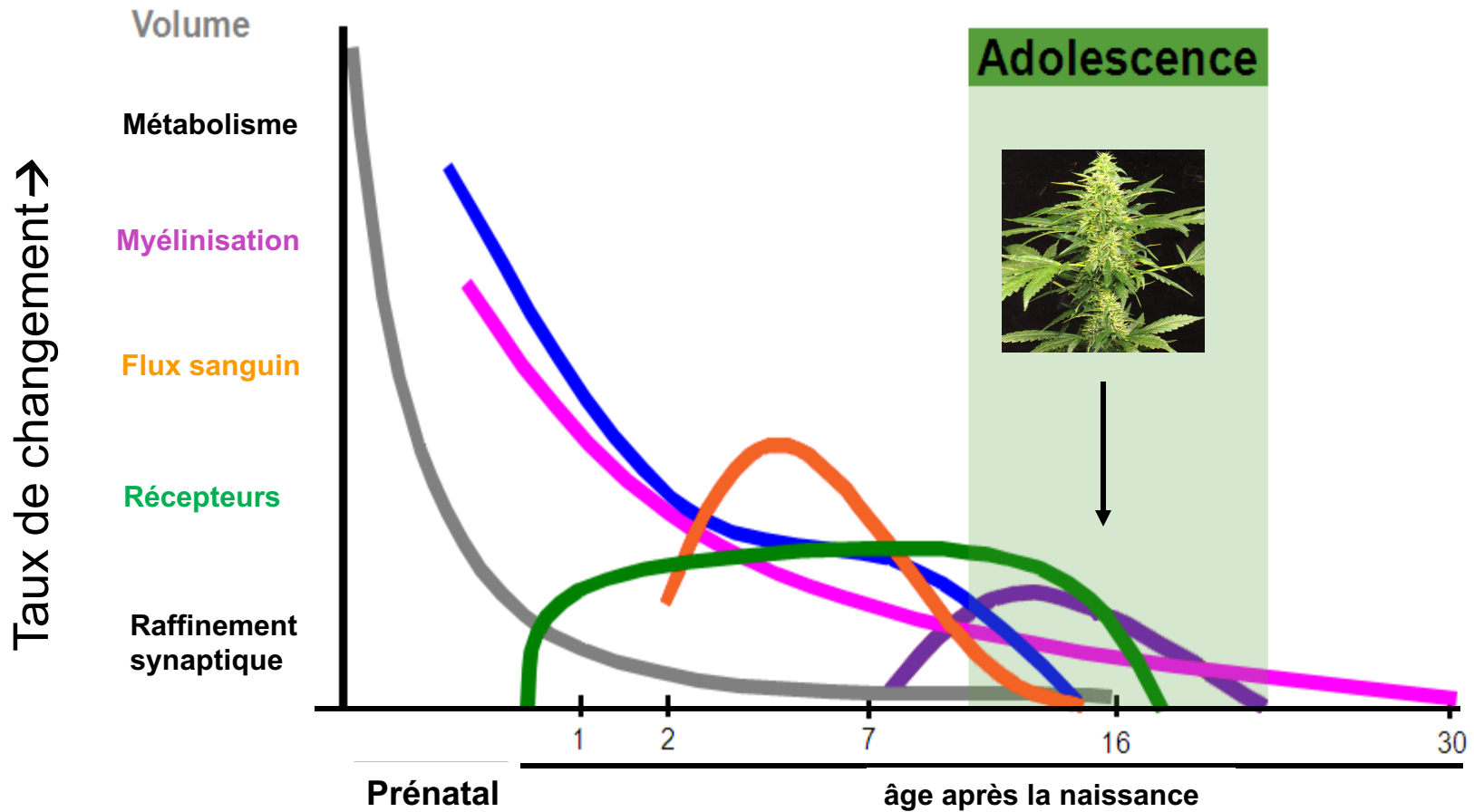


Source: Gogtay, Giedd, et al., 2004.

Copyright © 2004 The National Academy of Sciences, USA  
Gogtay, N., Giedd, J.N., et al. (2004)

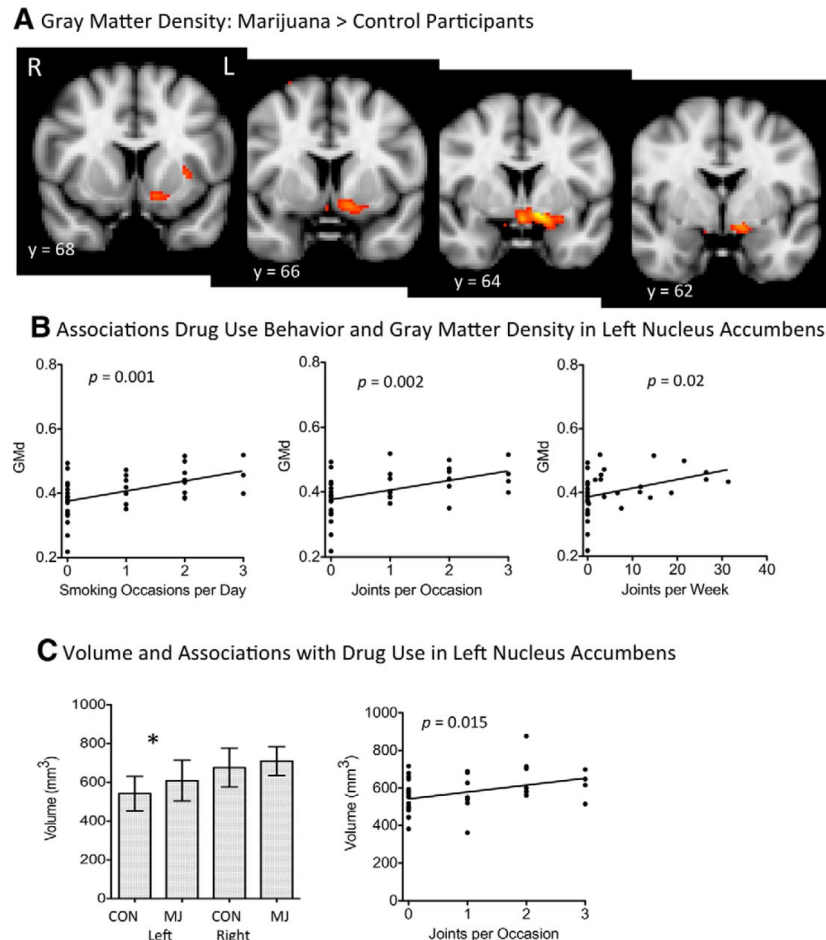
Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood  
Proceedings of the National Academy of Sciences, 101 (21), 8174 – 8179

# Le développement du cerveau



Source: Tapert & Schweinsburg, 2005

# Augmentation de la matière grise au niveau du noyau accumbens, hypothalamus, amygdale chez les consommateurs de marijuana

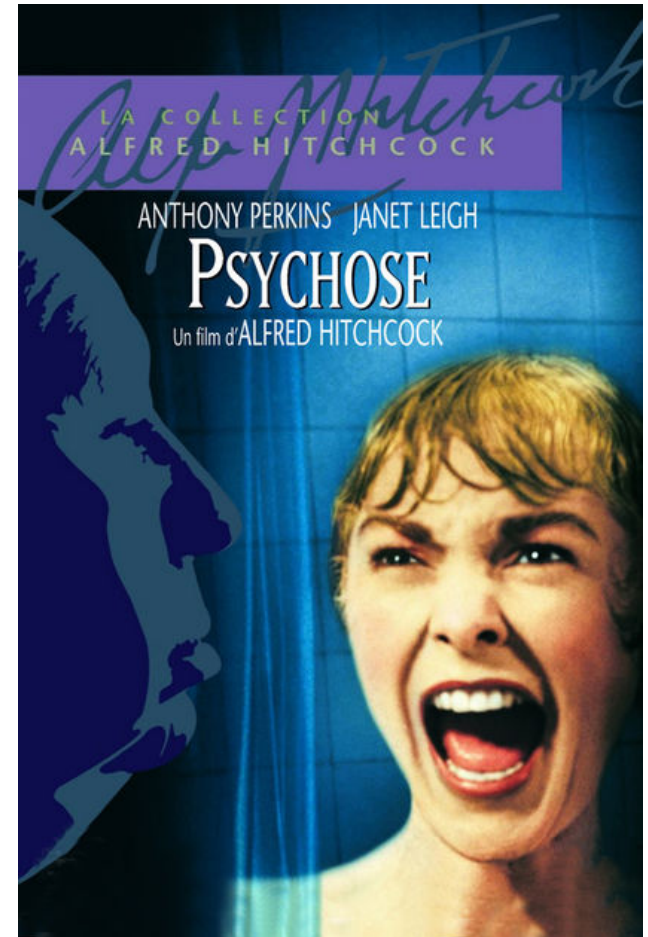


Whole-brain voxel-based morphometry between marijuana users and control participants. Images are thresholded at  $z = 2.5$ . The most significant increases in gray matter density were in the left nucleus accumbens extending to the hypothalamus, sublenticular extended amygdala, and amygdala

# Conséquences du cannabis sur la santé mentale des ados

**Psychose aiguë**: une perte de contact avec la réalité , idées délirantes, hallucinations, sentiments de paranoïa et de méfiance, idées embrouillées, discours décousu.

**Schizophrénie** : une maladie mentale grave, qui s'accompagne d'une perte du contact avec la réalité, de délires ainsi que de modifications de la pensée, du langage et du comportement.





# Conséquences du cannabis sur la santé mentale des ados

**Trouble bipolaire:** maladie mentale chronique avec phase de dépression ou manie.

**Dépression** : une maladie qui se caractérise notamment par une grande tristesse, un sentiment de désespoir (humeur dépressive), une perte de motivation et de facultés de décision, une diminution du sentiment de plaisir, des troubles alimentaires et du sommeil, des pensées morbides et l'impression de ne pas avoir de valeur. Suicide.



# Est-ce que le cannabis est un antidépresseur ou un dépressogène?



Le «*high*» produit par le cannabis est une expérience complexe, caractérisée par une accélération des associations mentales et un sens de l'humour aiguisé, une euphorie et sensation de légèreté.

L'utilisateur se sent détendu et calme, bavard, dans un état onirique, déconnecté du monde réel.

(Iversen, 2002)

# Cannabis et Dépression

1. Quel est son mécanisme d'action?
2. Est-ce que le cannabis est un antidépresseur ou un dépressogène?
3. Est-ce que le cannabis peut induire la dépression chez les ados?

# Les principes actifs du cannabis

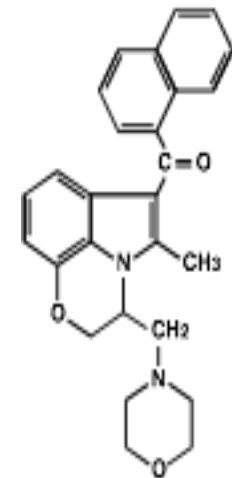
## $\Delta$ -9- Tétrahydrocannabinol ( $\Delta$ -9-THC):

Agoniste partiel du récepteur CB1



## Cannabidiol (CBD):

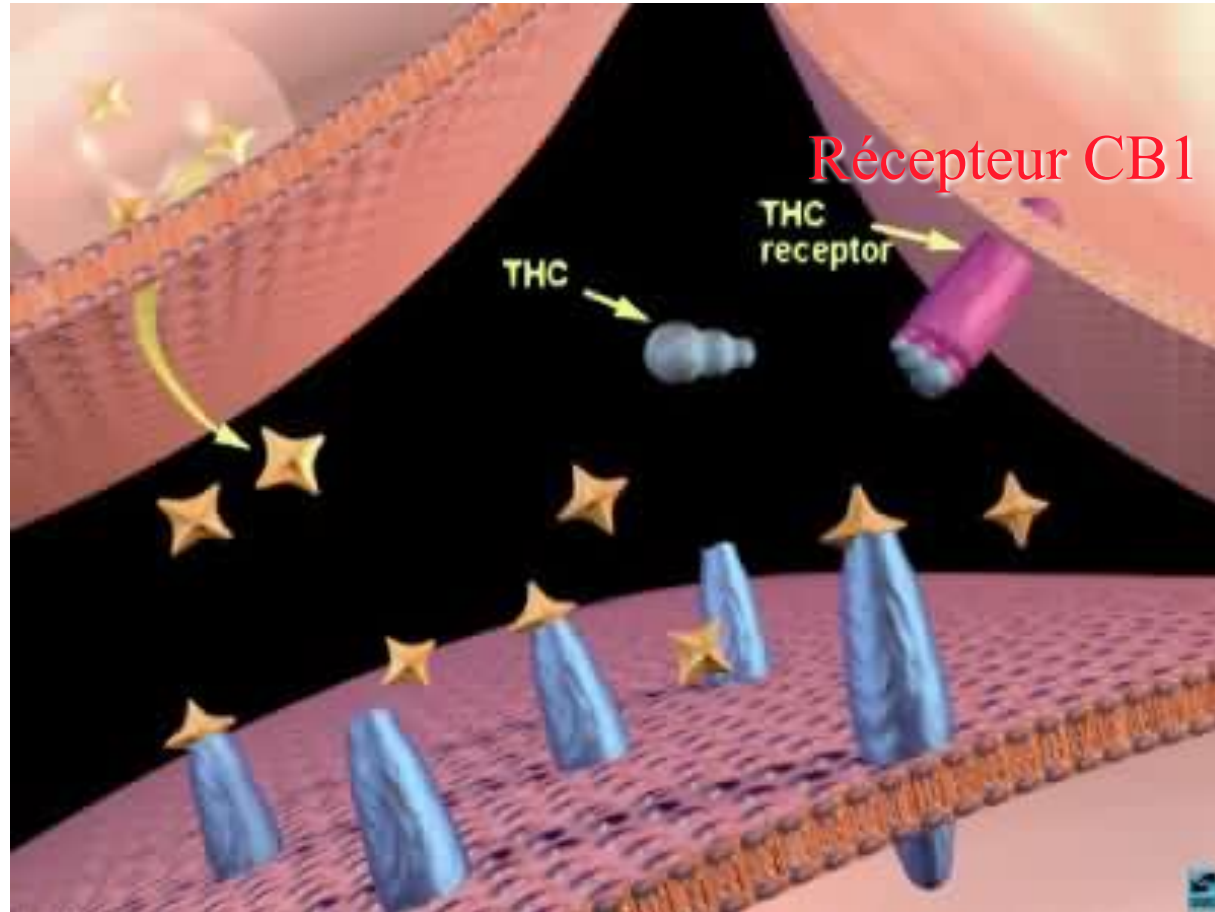
Agoniste partiel du récepteur 5-HT1



WIN 55212

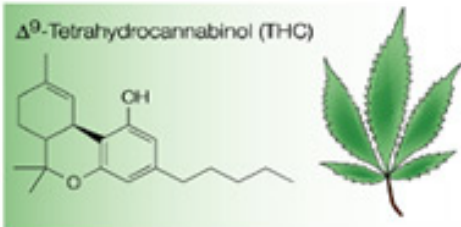
**WIN 55-212:** Agoniste synthétique du récepteur CB1

# $\Delta$ -9-THC et le récepteur CB1 : mécanisme d'action

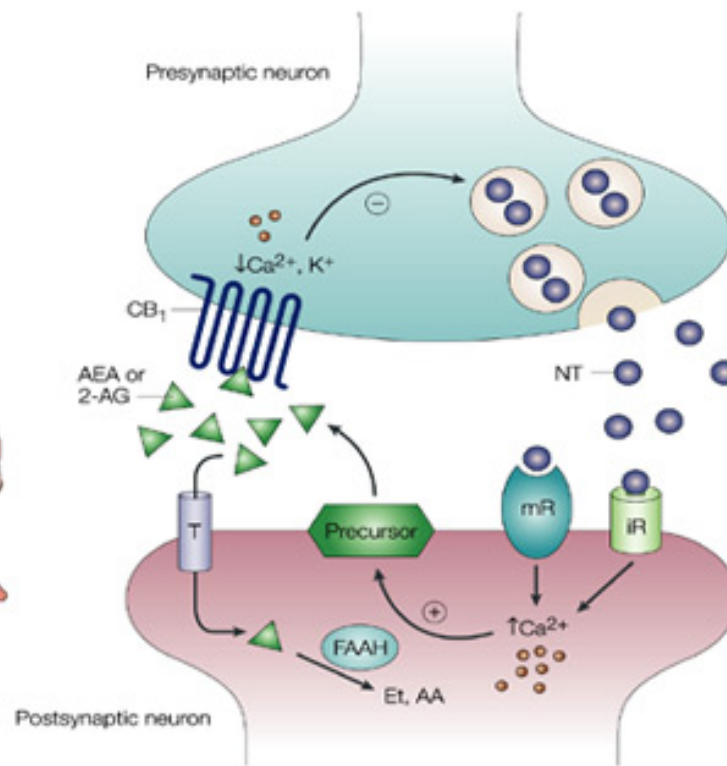
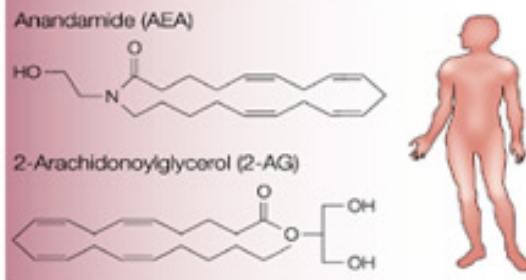


# Le cerveau produit lui-même son propre cannabis

## Plant-derived cannabinoid



## Endogenous cannabinoids

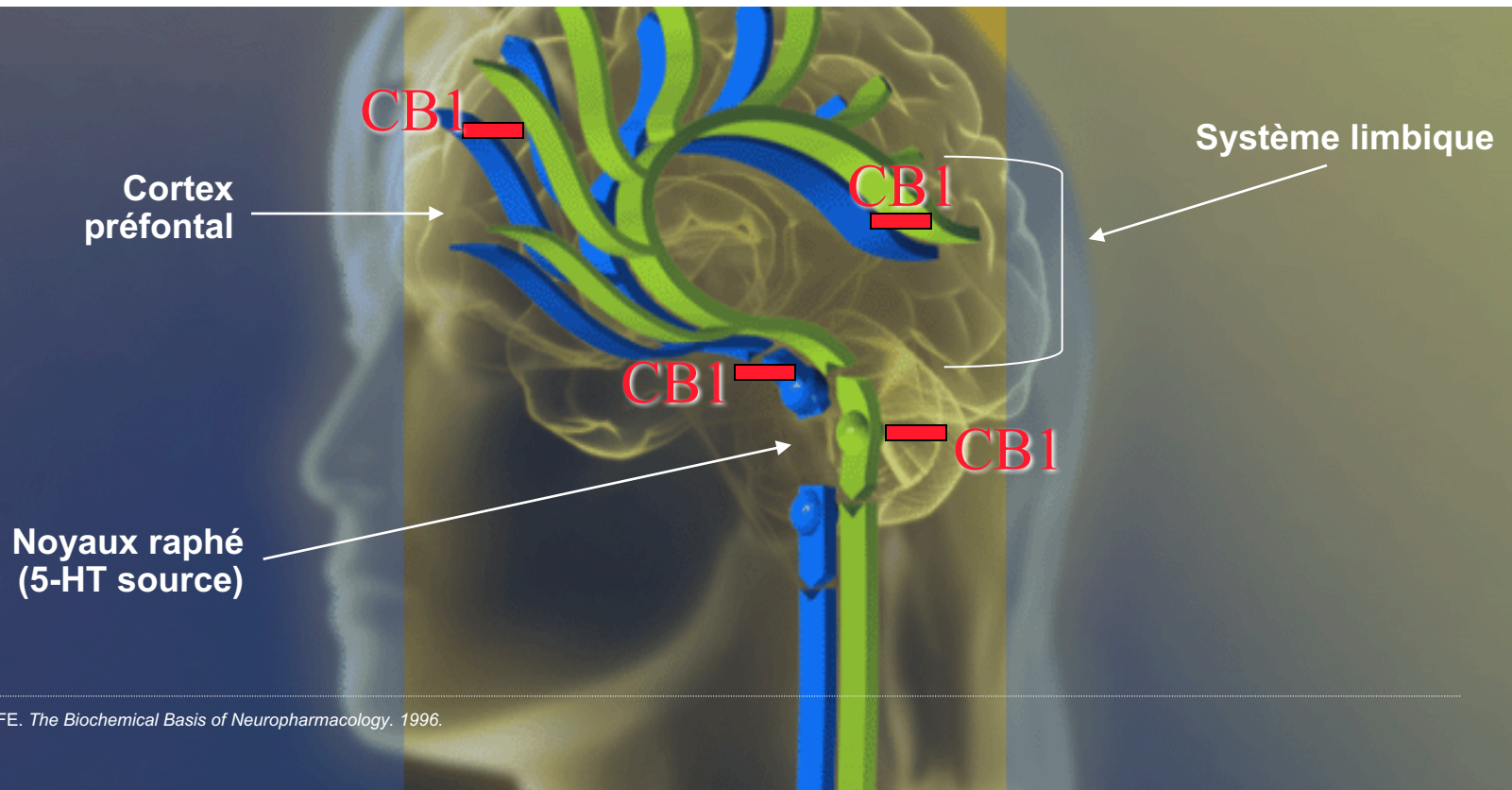


# Le cannabis et l'humeur

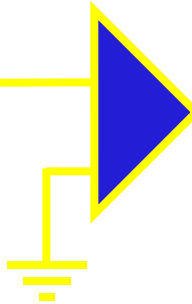
Le cannabis est-il un antidépresseur chez les animaux de laboratoire?



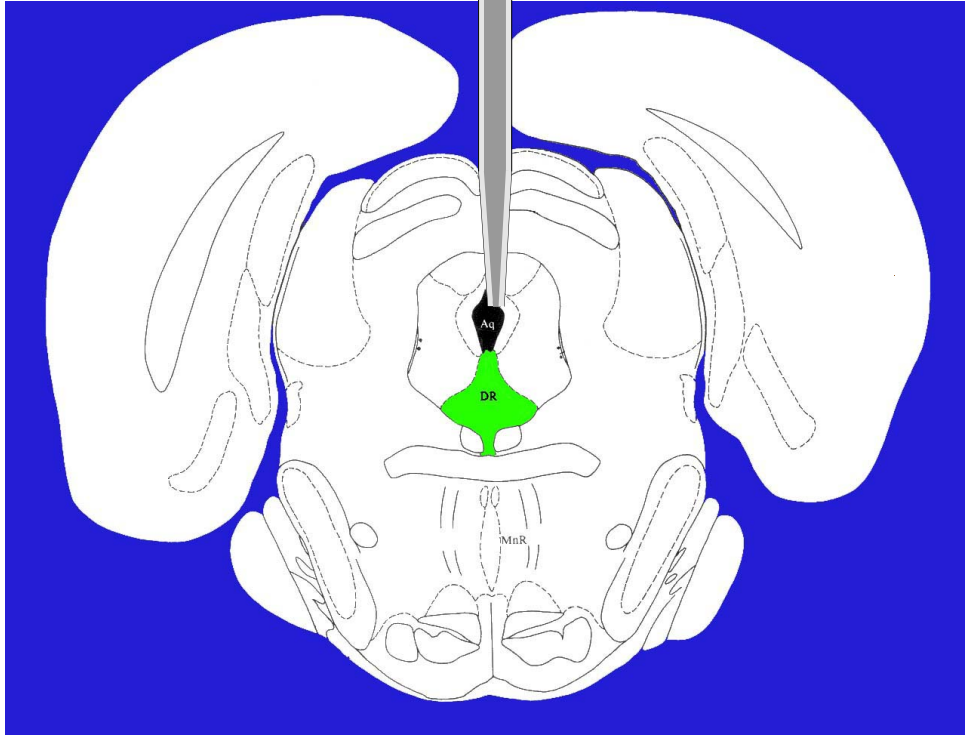
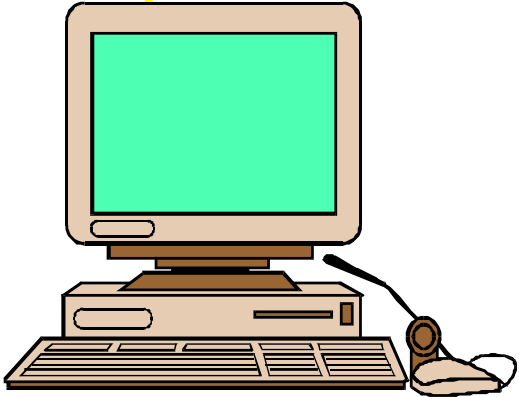
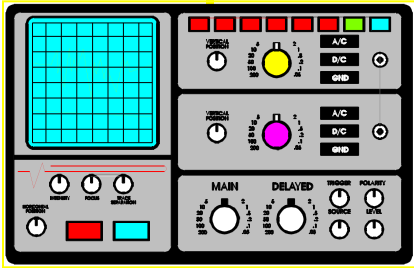
La sérotonine (5-HT) est un élément chimique du cerveau qui joue un rôle important dans la régulation de l'humeur: une baisse de la sérotonine produit la dépression



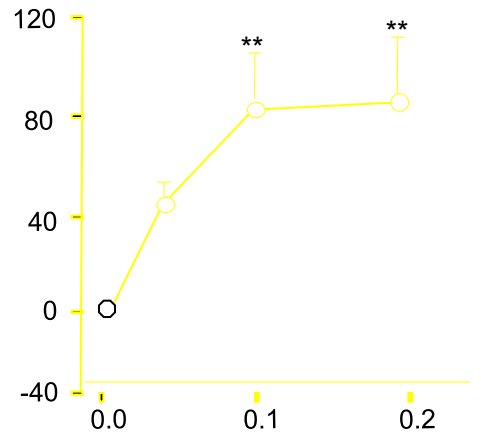




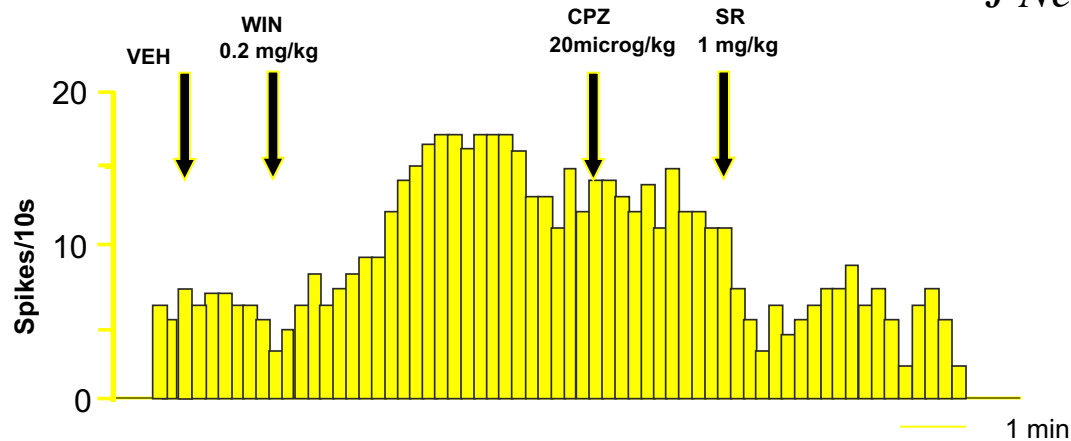
**DISCRIMINATION  
DIFFÉRENTIELLE  
DE L'AMPLITUDE**



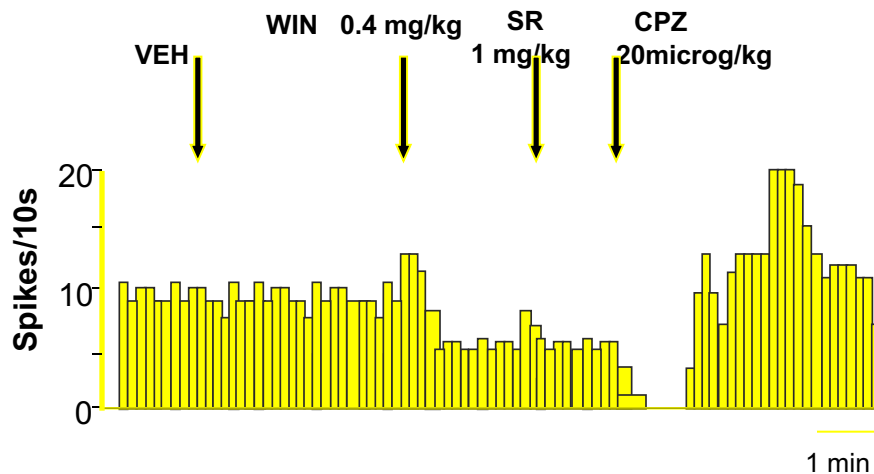
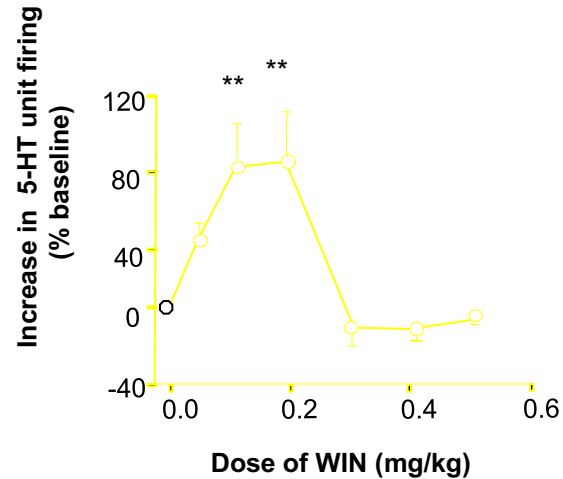
# Cannabinoïdes à faible dosage : la sérotonine augmente



*Bambico et al., 2007*  
*J Neuroscience*



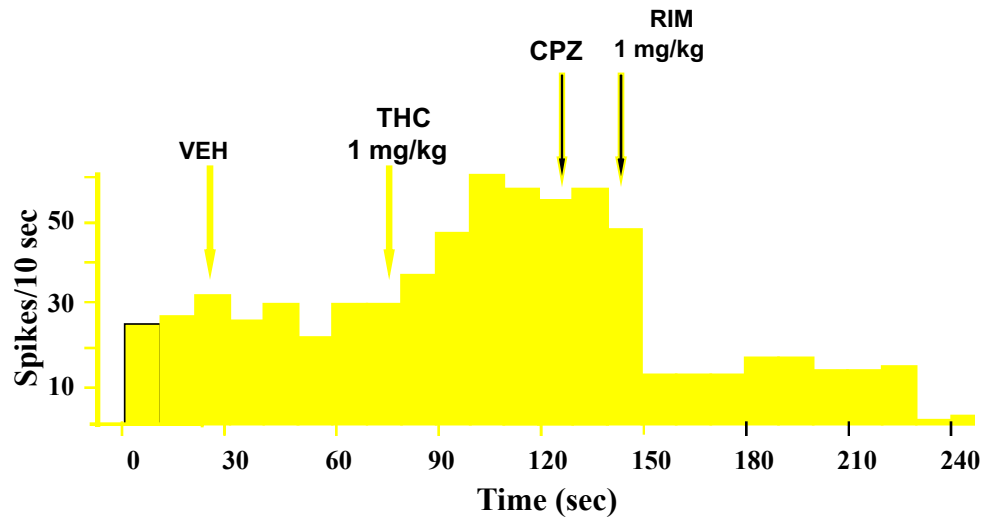
# Cannabinoïdes à haute dosage : sérotonine diminue



*Bambico et al., 2007*  
*J Neuroscience*

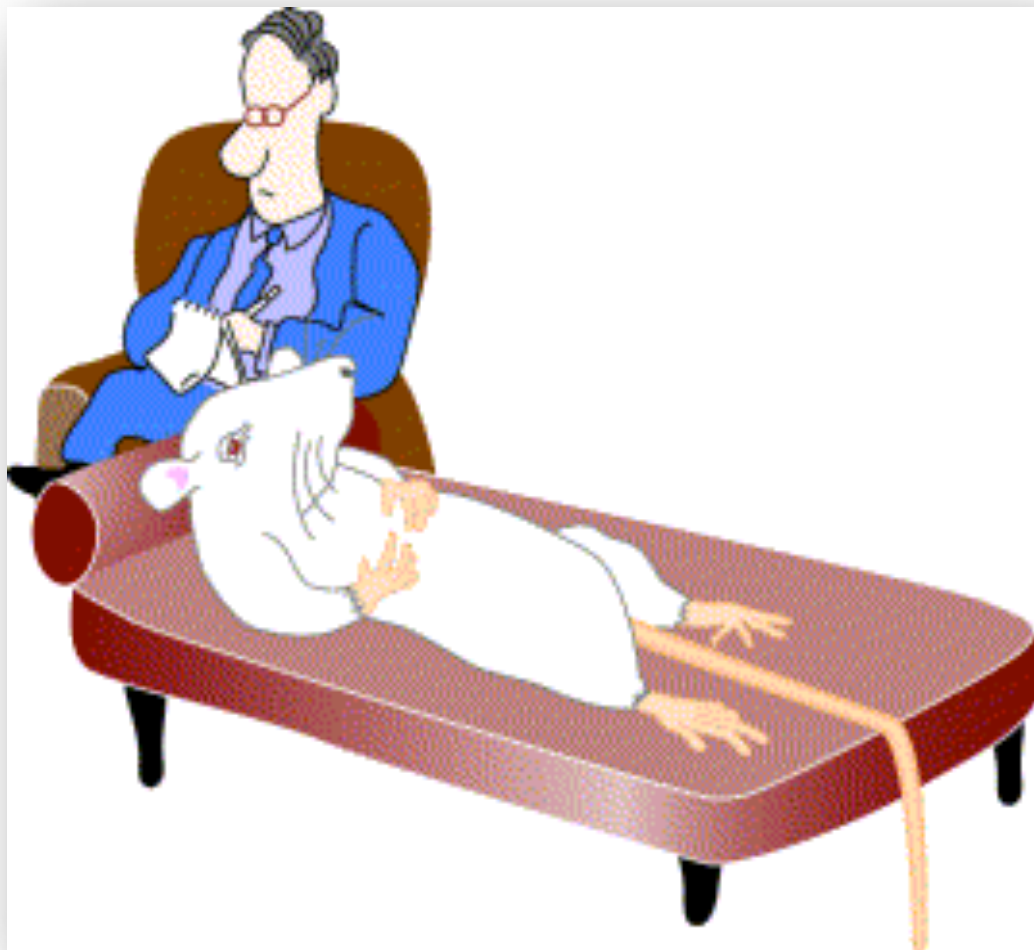
# THC et la SÉROTONINE

- À faible dose le cannabis peut avoir un effet anti-dépresseur car il augmente l'activité de la sérotonine qui est un neurotransmetteur régulateur de l'humeur.
- À plus forte dose, le cannabis aura l'effet contraire et suscitera un état dépressif profond chez les individus qui consomment du cannabis.



*Bambico , Hattan, Garant, Gobbi, PNBP, 2012*

**Comment ça va aujourd'hui?**



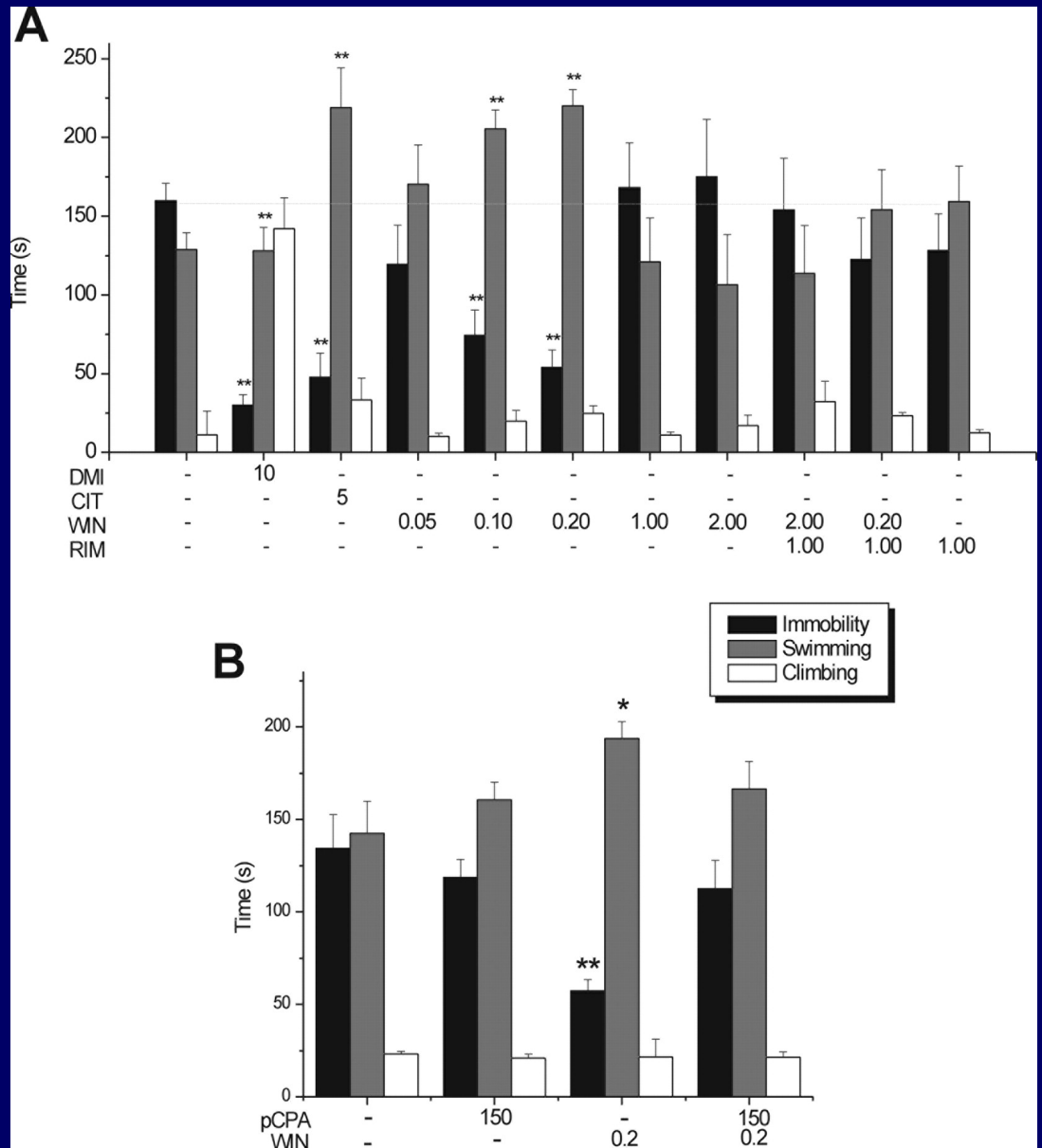
# Test de la nage forcée

The screenshot displays a software application window titled "LabsView - Filobanck". The interface is divided into several sections:

- Video Feed:** A central window showing a mouse in a cylindrical tank of water. The water level is approximately halfway up the tank.
- Graph:** A horizontal bar chart at the bottom of the video area, showing red and green bars of varying heights, likely representing movement or activity data.
- Control Panel (Right):**
  - Expérience:** A dropdown menu set to "Exp1".
  - Arène:** A dropdown menu set to "Arène 1".
  - Zone d'arrêt:** A group of buttons including "Exchange", "Chaque", "DCH", "Dernière", "Enlève", and "Clair".
  - Selectionner:** A button.
  - Effacer:** A button.
  - Copier:** A button.
  - Coller/valider:** A button.
  - Mètre de Zone d'arrêt:** A slider control.
  - Calibre:** A section with "Zéro" and "Appuyer sur Zéro" buttons.
  - Champ horizontal:** A text input field.
  - Paramètre:** A dropdown menu set to "on".
  - Tableau:** A section with "D1" and "D2" input fields.
  - X:** A text input field.
  - Y:** A text input field.

The Windows taskbar at the bottom shows the "start" button and the application name "LabsView - Filobanck".

Le test de la nage forcée chez les animaux de laboratoire démontre un effet antidépresseur du cannabinoïde WIN 55,212



# 1<sup>ère</sup> conclusion:

- Effets des cannabinoïdes sur la sérotonine (5-HT) et l'humeur

	Exposition aiguë à des doses <b>faibles</b> de 5-HT	Exposition aiguë à des doses <b>élevées</b> de 5-HT	Humeur
THC (dépendance)	↑	↓	Faibles doses, effet antidépresseur après 4 jours
WIN (dépendance)	↑	↓	Faibles doses, effet antidépresseur aiguë



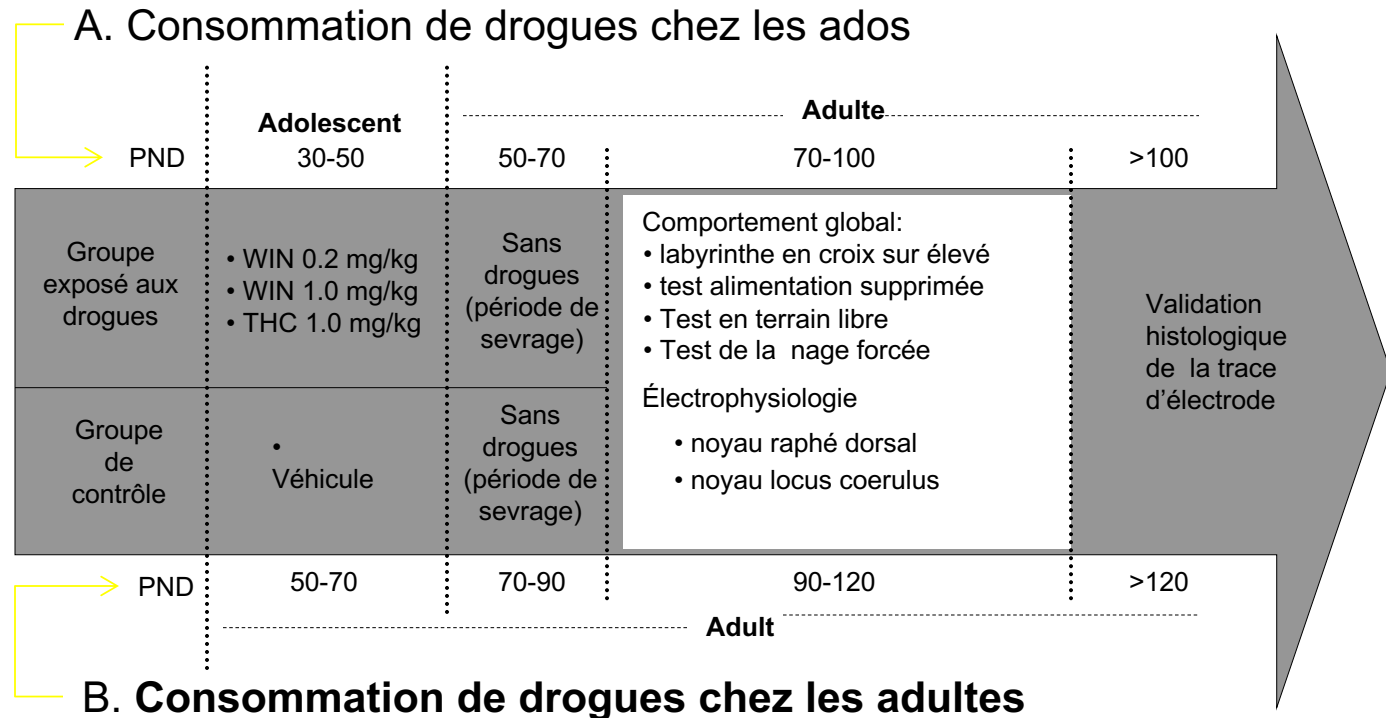
# Le cannabis et l'humeur

Quelles sont les conséquences à long terme de l'usage du cannabis:

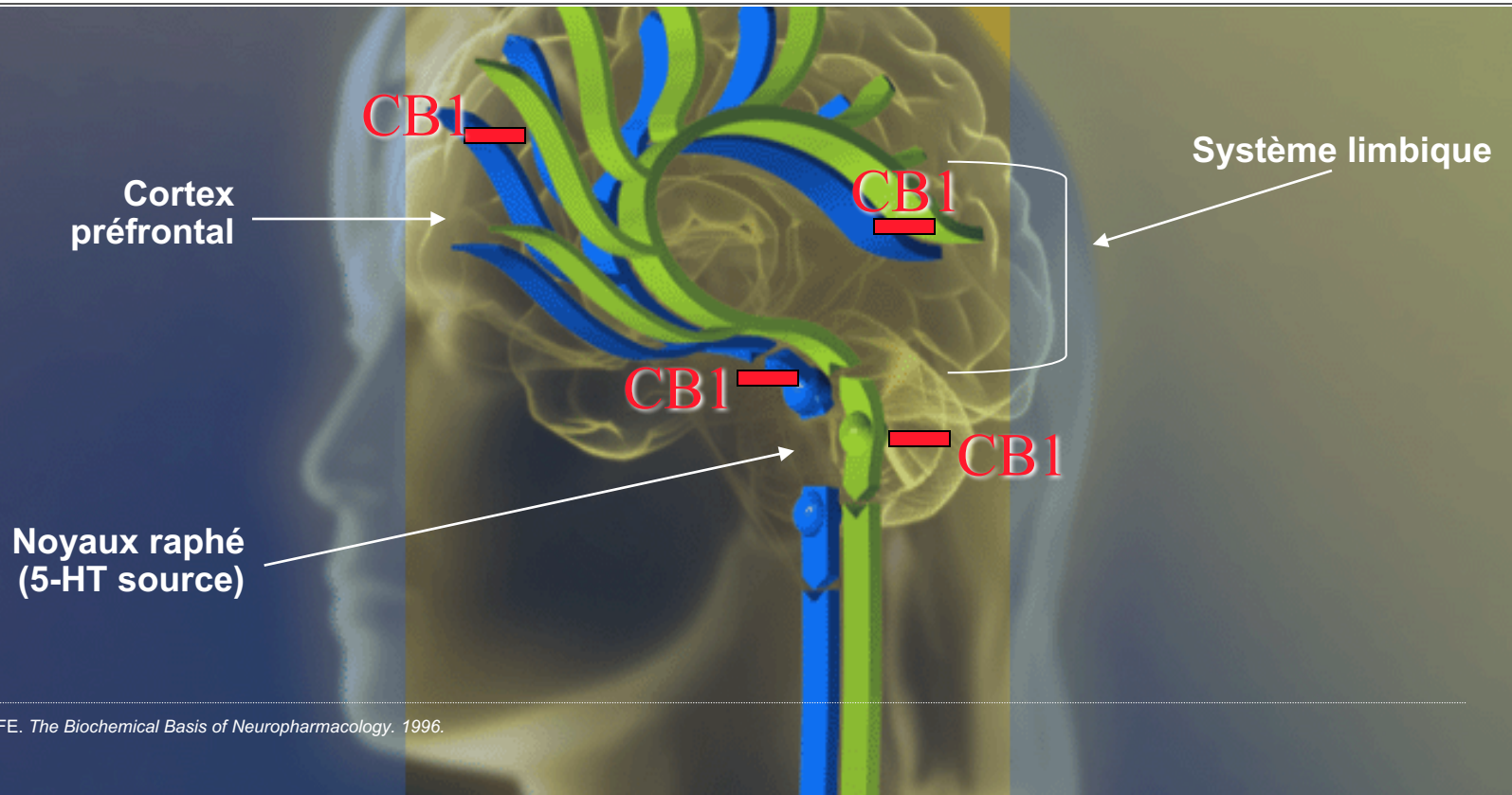
- Chez les adolescents?
- Chez les adultes?



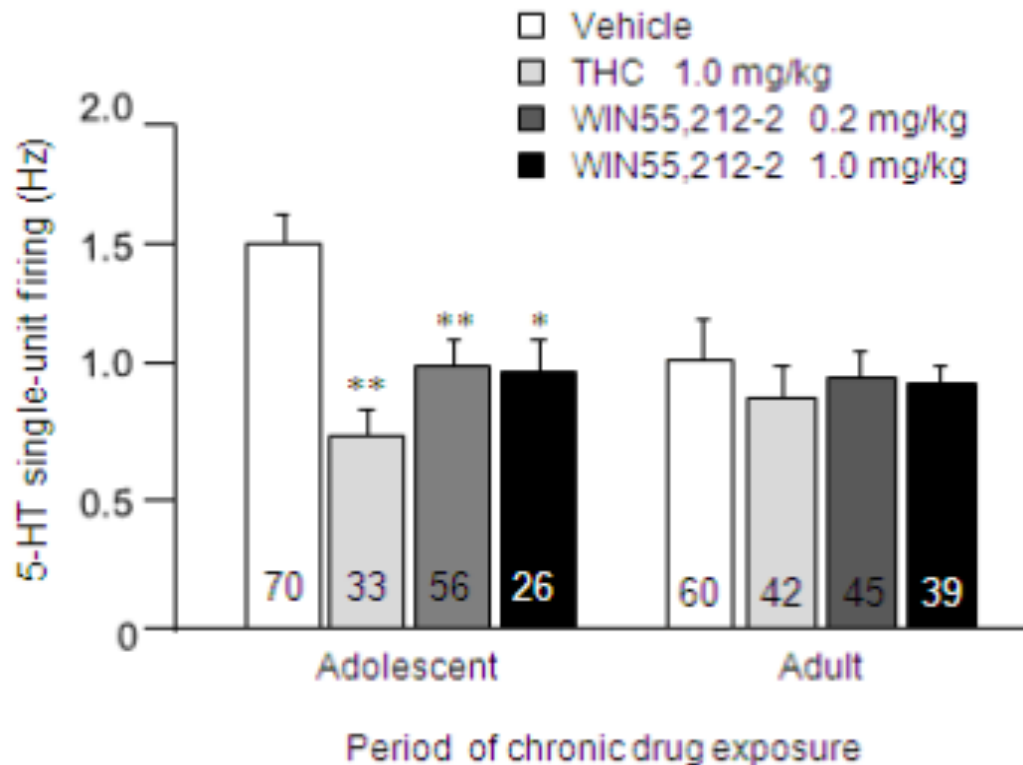
# Cannabis chez les animaux ados



# Sérotonine (5-HT) dans le cerveau



# Activité électrique des neurones de la sérotonine



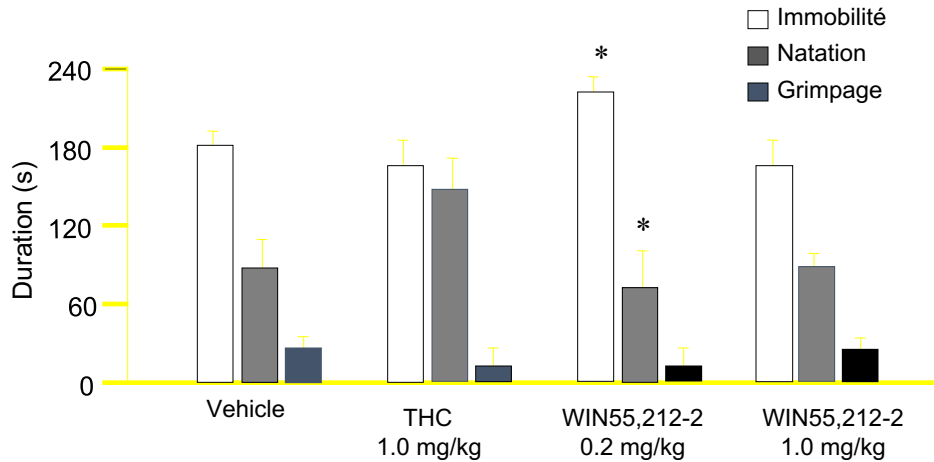
# Test de la nage forcée



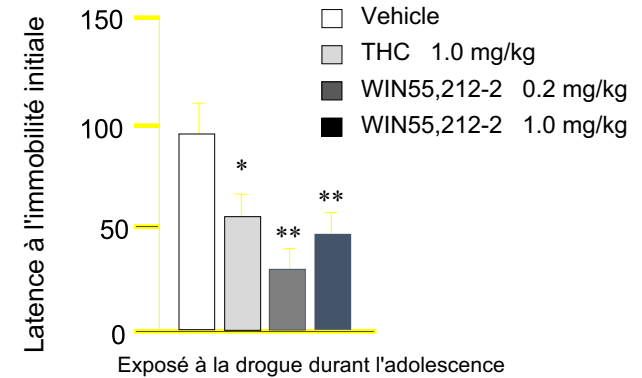
# Test de la nage forcée

## Désespoir et dépression

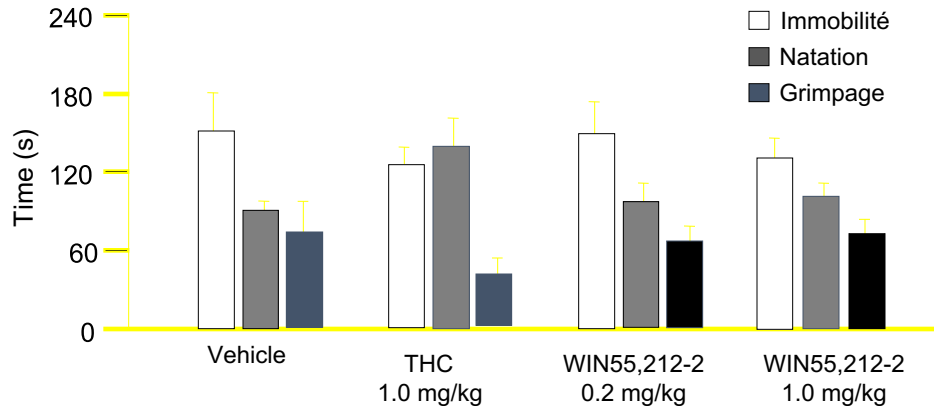
### A. Consommation chronique de drogues pendant l'adolescence



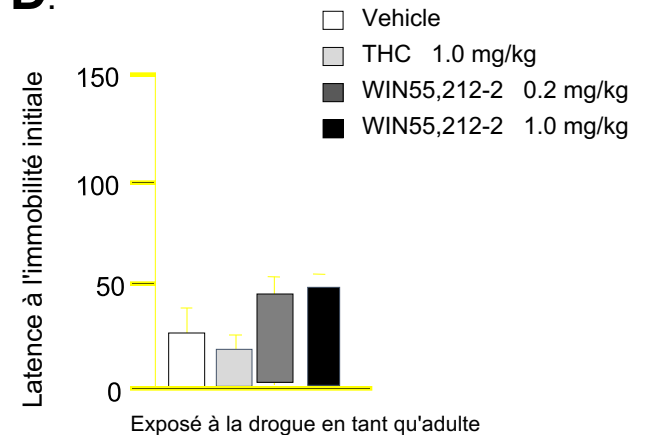
### C.



### B. Consommation chronique de drogues chez l'adulte



### D.



# Test de préférence au sucrose

## **Anhédonie = manque de plaisir**



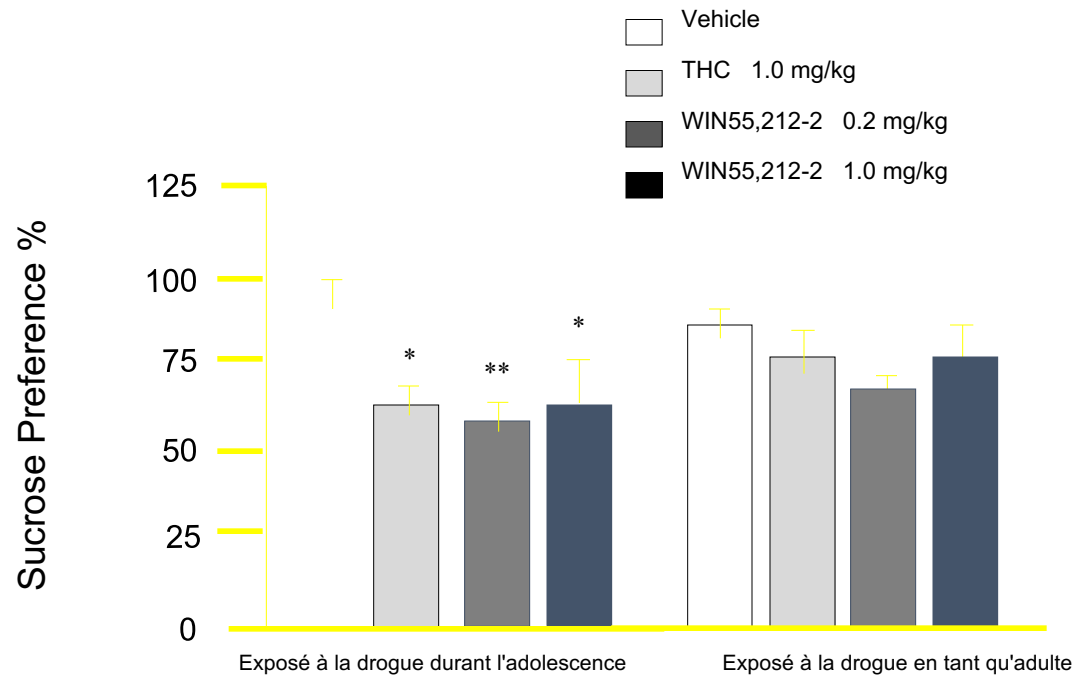
**Sucrose**



**Eau**

# Test de préférence au sucrose

## *Anhédonie ou manque de plaisir*





# 2eme conclusion:

## Cannabis et adolescence

(à long terme)

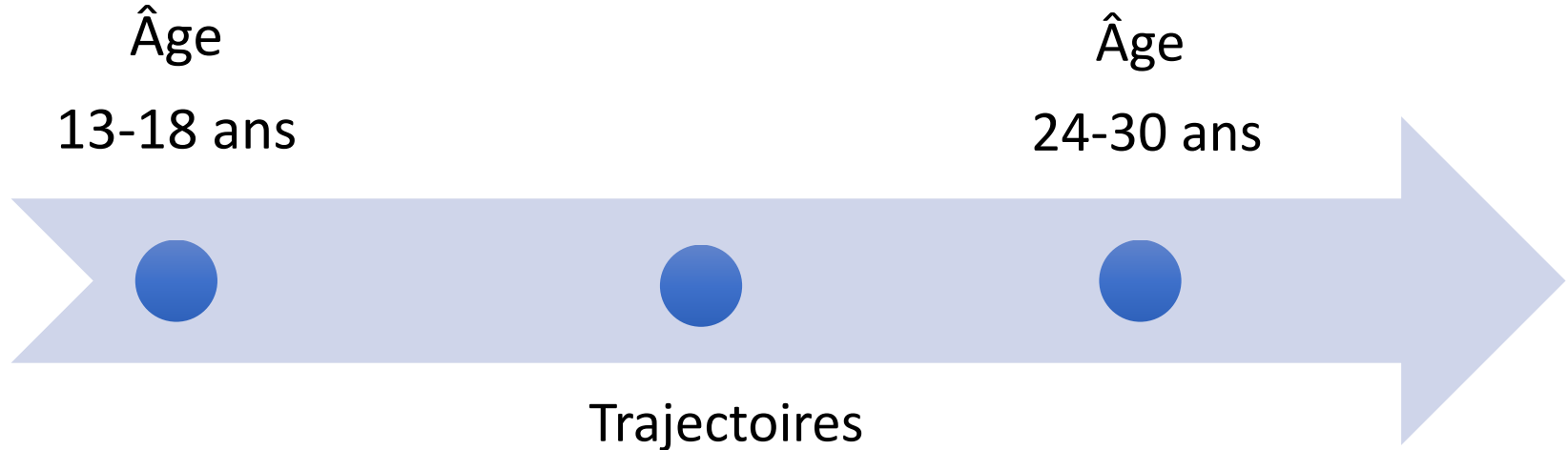


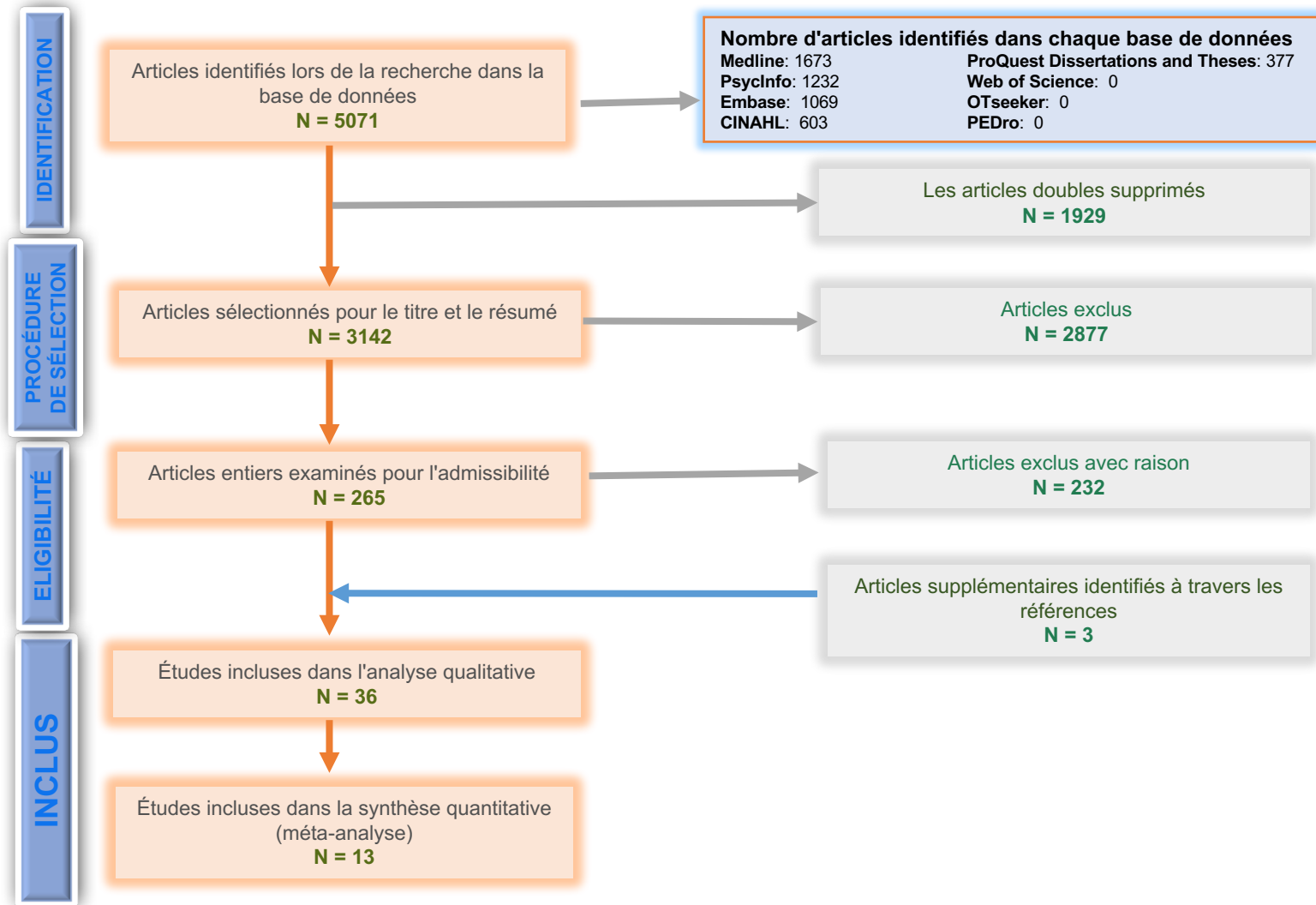
- La consommation à long terme du cannabis chez les ados induit une diminution de l'activité spontanée de la sérotonine
- Ces caractéristiques électrophysiologiques sont associés à des troubles du comportement: dépression et anhédonie
- La consommation à long terme à l'âge adulte semble moins sensible aux changements neurobiologiques

# Le cannabis, l'adolescent et la dépression: une méta-analyse

Fumer du cannabis pendant l'adolescence augmente-t-il le risque de développer une dépression à l'âge adulte, même en absence de conditions prémorbides ?

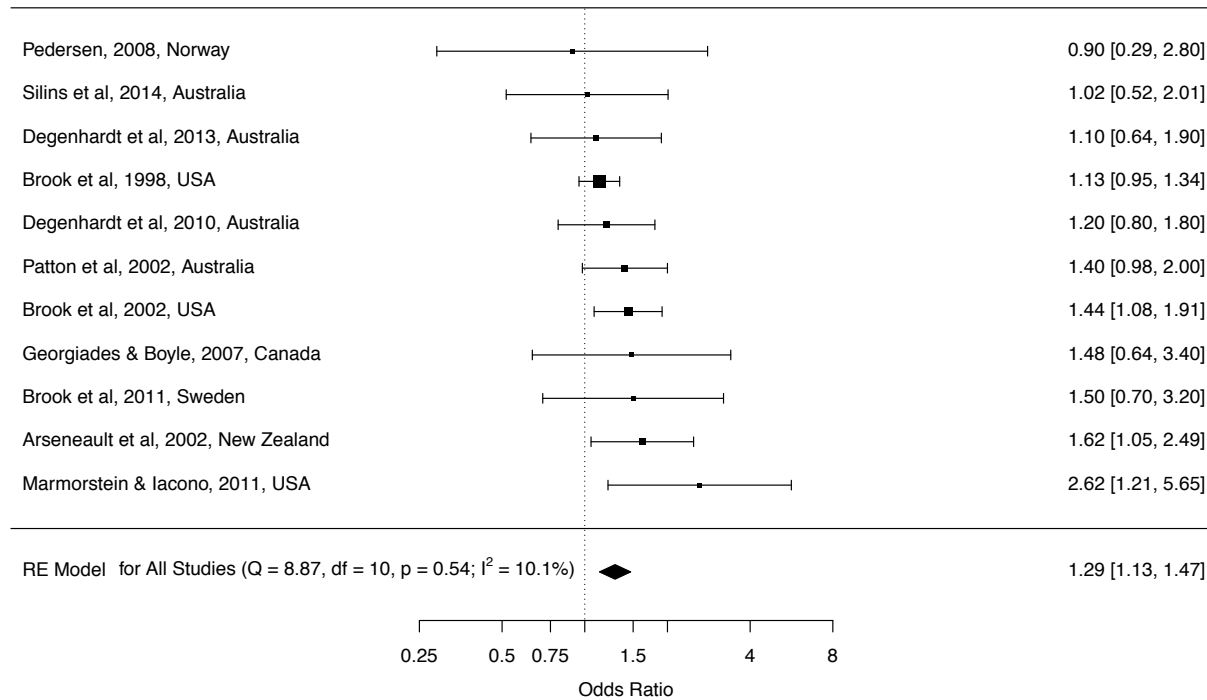
# Études prospectives longitudinales pour évaluer l'impact du cannabis récréatif sur la dépression majeure, ajustées par plusieurs autres facteurs de confusion





# Le cannabis récréatif augmente le risque de dépression (1.3 OR, 1.3 RR)

Exposure: Marijuana & Outcome: Depression.



# Six pour cent des cas de dépression chez les jeunes adultes sont liés à l'usage du cannabis

- Selon Statistique Canada, 22% (26%) des adolescents âgés de 15 à 19 ans consomment du cannabis.

$$\begin{aligned} \text{PAR} &= P_e (RR_e - 1) / [1 + P_e (RR_e - 1)], \\ &0,22 \times 0,3 / 1 + 0,22 \times 0,3 \\ &0,066 / 1 + 0,066 \\ &= 0,06 \end{aligned}$$

- Cela signifie que 6% de la dépression chez les jeunes adultes est attribuée à l'usage du cannabis récréatif
- Il y a 5 millions de jeunes adultes au Canada (5.4%  
depression) = **270.000 patients**  
= **16.000 cas liés à la consommation du cannabis**



## Cannabis use and mental health in young people: cohort study

George C Patton, Carolyn Coffey, John B Carlin, Louisa Degenhardt, Michael Lynskey, Wayne Hall

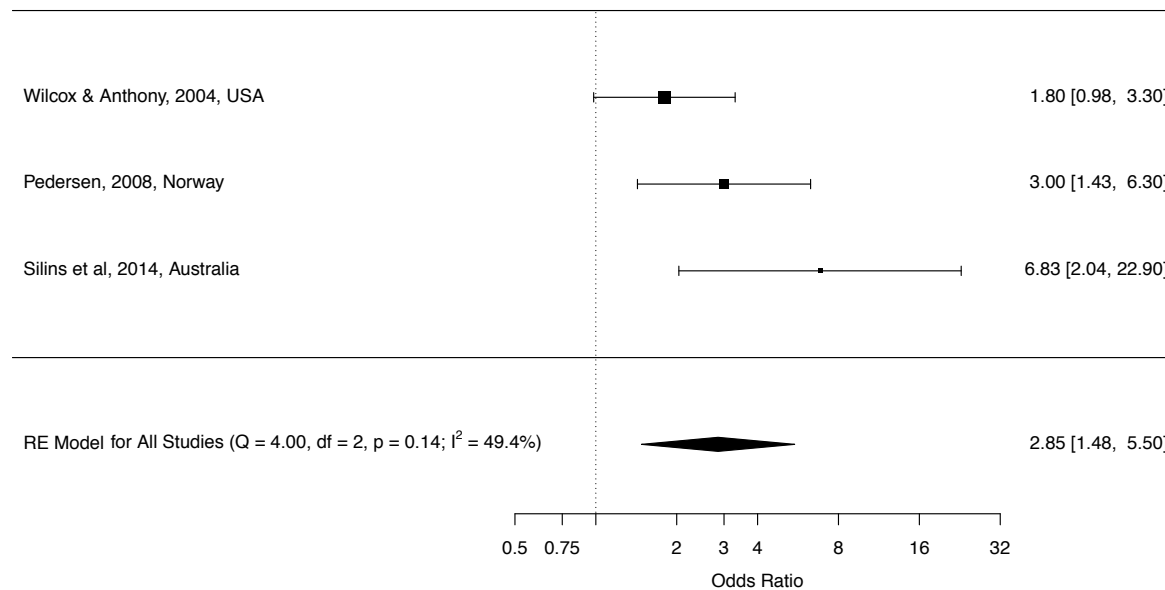
### Résultats

- Après avoir ajusté pour les variables confondantes, les adolescents qui consommaient du cannabis chaque semaine ou plus fréquemment présentaient un risque deux fois plus élevé de dépression et d'anxiété (1,9 - 3,3) plus tard dans la vie.
- Les **filles** qui utilisent fréquemment du cannabis pendant leur **adolescence** sont à risque de développer une dépression et de l'anxiété plus tard dans la vie.
- Les utilisateurs **quotidiens** de cannabis sont plus à risque



# La consommation de cannabis à l'adolescence augmente le risque de tentatives de suicide (OR 2.85)

Exposure: Marijuana. Outcome: Suicide Attempt.



# Trente pour cent des cas de tentatives de suicide chez les jeunes adultes sont liés à l'usage du cannabis récréatif

- Selon Statistique Canada, 22% (26%) des adolescents âgés de 15 à 19 ans consomment du cannabis.

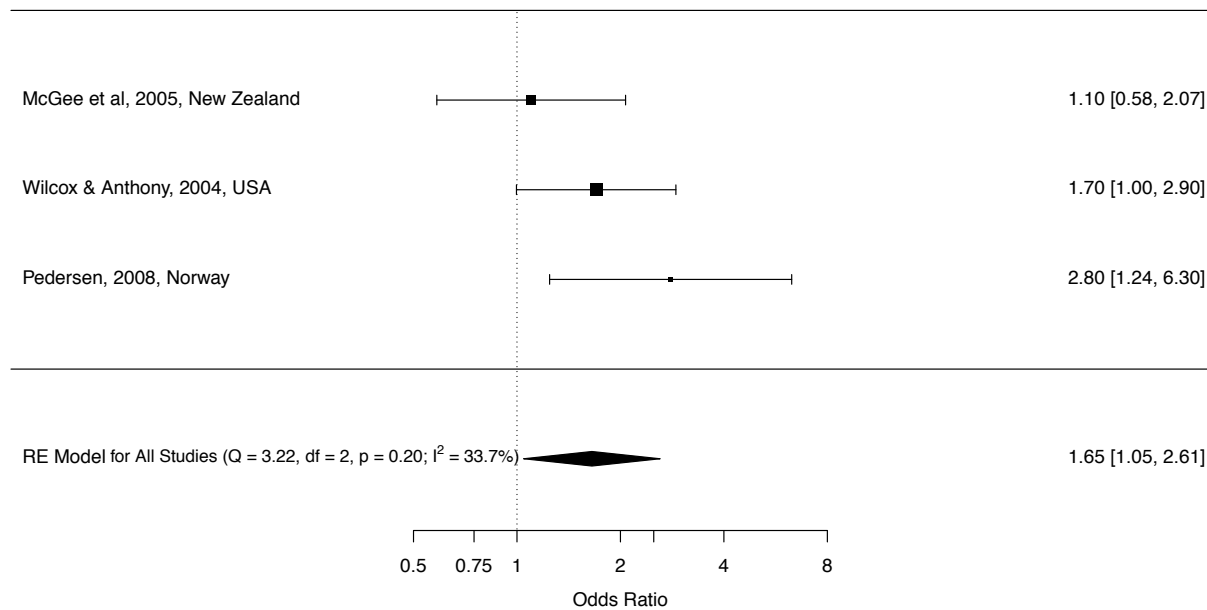
$$PAR = P_e (RR_e - 1) / [1 + P_e (RR_e - 1)],$$
$$0,22 \times 1,85 / 1 + 0,22 \times 1,85 = 0,289268$$

- Cela signifie que 30% de tentatives de suicides chez les jeunes adultes est attribuée à l'usage du cannabis récréatif
- Il y a 5 millions de jeunes adultes au Canada (3.4% tentative de suicides) = **170.000**

**PAR = 0,29 correspond environ à 30% de tentative de suicide (TS) = 51.000 TS liés à la consommation du cannabis**

# La consommation de cannabis à l'adolescence augmente le risque d'idées suicidaires (OR 1.65)

Exposure: Marijuana. Outcome: Suicide Ideation.



# 3<sup>eme</sup> conclusion:

- Les données de méta-analyse indiquent que la consommation de cannabis chez les adolescents augmente le risque de dépression et de comportement suicidaire à l'âge adulte
- Les résultats ont été ajustés pour les facteurs prémorbides tels que la dépression, l'anxiété, et des facteurs de confusion comme le genre, le statut socio-économique, les cigarettes, l'alcool, les inhalants, etc.

# Dépression lié au cannabis et syndrome amotivationnel

- Le syndrome amotivationnel désigne un type de dépression caractérisé par un désinvestissement existentiel, et parfois décrite chez l'utilisateur de cannabis
- Ce syndrome est caractérisé par un désinvestissement des activités quotidiennes associé à un déficit mnésique avec émoussement affectif et intellectuel.
- Il concerne souvent l'adolescent, que l'on voit constamment replié sur lui-même et sur son songe intérieur, d'humeur changeante, morose, et de ce fait souvent marginalisé. Ses errements traduisent sa quête d'identité.



# LES MESSAGES IMPORTANTES



- 1) Le cannabis synthétique et le THC augmentent la sérotonine (5-HT) à faibles doses et diminuent la 5-HT à des doses plus élevées; ceci peut correspondre à un effet antidépresseur à faibles doses et à un effet dépressogène à fortes doses.
- 2) La consommation de THC au cours de l'adolescence provoque la dépression chez les jeunes adultes même s'ils arrêtent avant l'âge de 18 ans.
- 3) Il y a des effets du THC récréatif sur la dépression chez les jeunes par rapport aux sujets adultes.

# REMERCIEMENTS

Unité de psychiatrie neurobiologique  
Université McGill  
2003-2017

L'équipe  
de  
méta-analyse

- ❖ Dr Francis Rodriguez Bambico
- ❖ Dr Noam Katz
- ❖ Dr Nhu-Tram Nguyen
- ❖ Dr Patrick Hattan
- ❖ Dr Guy Debonnel
- ❖ Dr Danilo De Gregorio
- ❖ Dr Ryan McLaughlin
- ❖ Dr Tomasz Żytyński
- ❖ D<sup>re</sup> Soraya Askari
- ❖ Tobias Atkin
- ❖ Shouao Wang

- ❖ Dr Mark Ware
- ❖ D<sup>re</sup> Nancy Mayo
- ❖ D<sup>re</sup> Nandini Dendukuri
- ❖ Jill Boruff

Économie, Science  
et Innovation  
Québec

  
CIHR IRSC  
Canadian Institutes of Health Research  
Instituts de recherche en santé du Canada

Fonds de recherche  
Santé  
Québec