

Que se passe-t-il quand le cerveau dégénère ?

Cannabis, ami ou ennemi de la dépression ?

Ces dernières années on entend beaucoup parler du cannabis qui serait un remède "miracle" contre certaines maladies. En parallèle, dans les pays occidentaux, la pression pour légaliser le cannabis augmente. Afin de comprendre si cette drogue était vraiment plus bénéfique que nocive nous avons choisi d'analyser une maladie mentale qui touche une grande partie de la population mondiale : la dépression. Nous avons essayé de comprendre comment et pourquoi elle se développait et de quelle façon le cannabis, ou plus précisément les cannabinoïdes, pouvaient aider les patients atteints de cette pathologie neuropsychiatrique.

La dépression est une maladie mentale !

Les troubles dépressifs sont des troubles de l'humeur classés en : « troubles dépressifs majeurs, persistant, trouble dysphorique prémenstruel et trouble de dérégulation de l'humeur explosive », selon le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V (DSM-5), qui est le livre de référence utilisé par les psychologues et psychiatres (1).

La dépression se caractérise par une profonde tristesse (un "sentiment de culpabilité, d'inutilité, de désespoir"). Elle va interférer avec le fonctionnement habituel d'une personne et donc entraîner une diminution de la concentration ainsi qu'une perte d'énergie et une fatigue inexplicable (1). Cet état peut s'accompagner de variations dans l'appétit, d'insomnies et d'envies suicidaires. Ces symptômes peuvent se retrouver sous différentes formes chez les personnes atteintes, elles peuvent soit tous les regrouper, soit en avoir quelques-uns et ce pendant une période d'au moins deux semaines (1).

Les causes de la dépression sont encore mal connues mais certaines ont pu être identifiées. Elles peuvent être rassemblées en trois grands groupes : biologiques, psychologiques et environnementaux (1,2).

Les risques biologiques les plus courants sont les changements hormonaux liés aux menstruations ou à la puberté, l'alcoolisme, la toxicomanie, les maladies physiques (blessure ou handicap) et les antécédents familiaux (cas de maladies mentales héréditaires) (1,2).

En ce qui concerne les causes psychologiques il y a : l'exposition au traumatisme, la rupture relationnelle, le deuil, les abus sexuels, les pensées irrationnelles liées à une faible confiance en soi (par exemple je suis nul, je suis inutile etc.) (1,2).

Et enfin, les risques environnementaux regroupent : le harcèlement, un environnement familial négatif tel qu'avoir un proche souffrant d'une maladie mentale, problèmes de relations sociales, perte de la famille, le stress académique et la pauvreté (1,2).

Les symptômes sont associés à des niveaux anormalement bas de dopamine, sérotonine et de noradrénaline, qui sont des neurotransmetteurs, c'est-à-dire des molécules permettant la transmission d'un message entre neurones. Ils jouent entre-autres un rôle dans le renforcement du plaisir, la motivation, l'humeur, la vigilance et l'attention (3), et leur régulation se fait par des protéines spécifiques pour chacun de ces neurotransmetteurs. Ces protéines de transports sont elles-mêmes régulées par des mécanismes complexes qui permettent aux neurones de modifier la concentration en neurotransmetteurs en fonction des demandes physiologiques. Ces processus sont contrôlés par des voies de signalisation endogènes (propre au neurone concerné) et peuvent être affectés par des médicaments ou des drogues telles que l'alcool, le tabac, le cannabis, la cocaïne, etc. (4).

Chez les personnes dépressives, il y a une dérégulation des neurotransmetteurs cités précédemment et donc le message nerveux est défectueux.

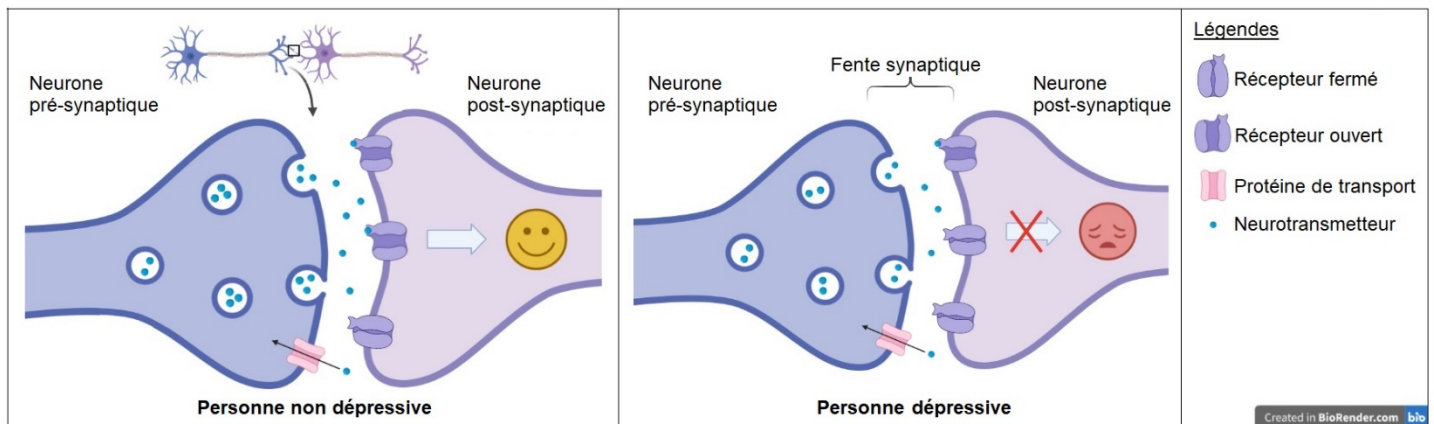


Figure 1 : Mécanismes de la dépression au niveau neuronal

Une des manières de traiter la dépression est la prise d'antidépresseurs, qui sont plus d'une vingtaine à avoir prouvé leur efficacité. Les plus utilisés sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). La synapse permet ainsi d'augmenter la concentration de la sérotonine en évitant sa recapture par le neurone qui la libère (5). Sur l'illustration ci-dessous (figure 2), est représentée une synapse qui est la région d'interaction entre deux cellules neuronales permettant la transmission du message électrique du neurone en amont (appelé neurones pré-synaptique) sous forme chimique via la libération du neurotransmetteur (ici la sérotonine). Ensuite le neurotransmetteur se lie à un récepteur spécifique se trouvant sur le neurone en aval (appelé le neurone post synaptique) qui permettra de transformer ce signal chimique en un influx nerveux électrique.

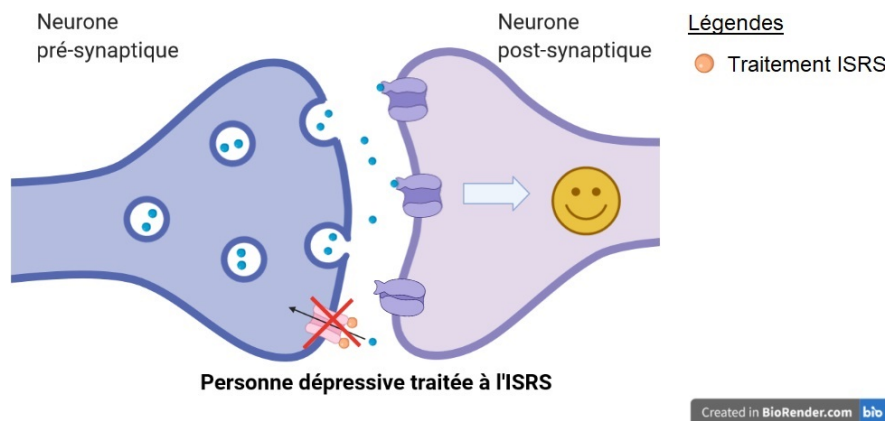


Figure 2 : Fonctionnement des neurotransmetteurs chez une personne dépressive traitée à l'ISRS

On peut observer l'activité de recapture de la sérotonine d'une personne dépressive (figure 1 gauche) non dépressive (figure 1 droite) et enfin dépressive traitée avec l'ISRS (figure 2).

Lorsqu'on traite une personne dépressive avec cet antidépresseur (en jaune), qui bloque la recapture de la sérotonine dans la fente synaptique (l'espace entre le neurone pré- et post-synaptique), on permet l'augmentation de la concentration de la sérotonine compensant ainsi son déficit de production ou de libération (5).

Malgré les différentes possibilités de traitements pharmacologiques de la dépression, 30% des patients dépressifs ne répondent pas à ces traitements (6). Ils sont ce que l'on appelle "résistants au traitement", c'est à dire qu'au moins deux traitements par antidépresseurs qui leur ont été prescrits ont échoué (7). Chez cette population, la dépression semble être liée à la vieillesse, aux troubles de

la personnalité et d'anxiété, aux longs épisodes dépressifs, aux hospitalisations fréquentes et aux idées et comportements suicidaires (7).

Du cannabis aux cannabinoïdes

Le cannabis aussi appelé chanvre est une plante qui fait partie de la famille des *cannabaceae*. On distingue le chanvre agricole qui est principalement utilisé dans l'industrie, du cannabis récréatif qui est consommé pour ses effets psychoactifs, c'est à dire qu'il modifie l'activité du cerveau. La différence entre ces deux variétés, réside dans la teneur en cannabinoïdes (famille de molécules pouvant activer des récepteurs cellulaires spécifiques appelés récepteurs cannabinoïdes) produites par la plante (8).

Les 2 principaux phytocannabinoïdes présents dans la plante sont le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD) (9).

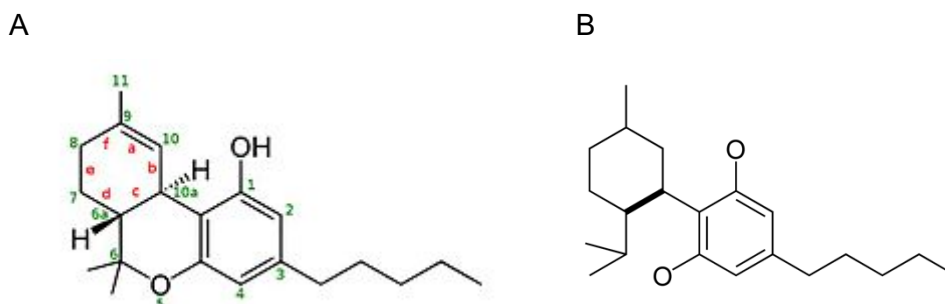


Figure 3: A : Structure moléculaire du THC. B : Structure moléculaire du CBD (RobinLeclercq, CC BY-SA 3.0, wikimedia commons).

Dans le chanvre agricole la teneur en THC présent dans la plante sera diminuée au maximum, c'est-à-dire 0,2%, par sélection des plantes qui contiennent le moins de cannabinoïdes possible en imposant des conditions bien particulières (10).

Le cannabis récréatif aura au contraire, une teneur en cannabinoïdes augmentée qui apportera les effets psychoactifs comme de l'euphorie, recherchée par le consommateur, mais parfois aussi de l'anxiété et de la paranoïa (9).

Le THC (figure 3A) et le CBD (figure 3B) vont se lier à des récepteurs cellulaires spécifiques et moduler leurs activités. Leurs structures étant légèrement différentes, les effets engendrés sur le consommateur seront eux aussi différents (11).

Le THC est utilisé de manière récréative depuis très longtemps et va altérer les fonctions du consommateur de manière plus importantes que le CBD. On ne lui accorde à ce jour aucune propriété médicale reconnue. La production et consommation de THC est généralement interdite dans la plupart des pays (10,12).

Le CBD est principalement utilisé de manière thérapeutique depuis une dizaine d'années pour diminuer les effets secondaires de certains traitements, telle que les chimiothérapies dans le cadre du cancer, ou pour soulager des douleurs chroniques. Les usages sont multiples mais parfois encore controversés au sein de la communauté scientifique (12).

Il y également d'autres types de cannabinoïdes qui vont agir sur le système nerveux :

- Les Cannabinoïdes synthétiques, créés en laboratoire.
- Les Endocannabinoïdes, produits par notre corps à partir des lipides composant les membranes cellulaires. Ces cannabinoïdes endogènes se lient à des récepteurs spécifiques qui lient aussi le THC et le CBD, étant donné leur similitude de structure chimique. (13)

Quels sont les effets des cannabinoïdes sur le cerveau ?

Le système endocannabinoïde est constitué de molécules se liant aux 2 récepteurs aux cannabinoïdes, de type 1 et 2 (CB1 et CB2). Il y a également d'autres protéines intervenant dans le traitement de l'information cellulaire qui conditionnent la biosynthèse et la dégradation des endocannabinoïdes (13,14). Des études ont identifié que le système endocannabinoïde joue un rôle dans le développement neuronal, dans la formation de cellules gliales (qui forment l'environnement des neurones), dans la migration neuronale, dans la régulation de la neurogenèse (formation de neurones) à l'âge adulte et dans la régulation de l'activité neuronale. Ce système semble également être impliqué dans les mécanismes responsables du développement de la dépression, mais pourrait aussi être utile dans son traitement (13,14).

Les endocannabinoïdes fonctionnent comme des neurotransmetteurs dits inversés, inhibant la libération d'autres neurotransmetteurs, entre autres ceux impliqués dans la dépression (13,15).

Les récepteurs CB1 sont abondants dans le système nerveux central (SNC), au niveau présynaptique, mais ils sont également présents dans certains organes périphériques, tels que le cœur, les poumons et le tractus gastro-intestinal. Les récepteurs CB1 semblent intervenir dans la plupart des effets des cannabinoïdes sur le SNC (13). Une concentration élevée des récepteurs CB1 est observée dans les structures cérébrales impliquées dans le contrôle de l'humeur. Leur activation par les endocannabinoïdes a un effet antidépresseur, alors qu'une altération de la liaison entre les endocannabinoïdes et les récepteurs CB1, dans le cortex préfrontal, peut entraîner la dépression. Dans le cas d'une altération par mutation génétique, on a pu observer une modification de la réponse au traitement antidépresseur (14).

Les récepteurs CB2 sont principalement situés au niveau du système immunitaire (ensemble de mécanismes de défense de l'organisme), mais peuvent également être trouvés sur des cellules du SNC (13). Leur fonction principale est de moduler les réponses immunitaires et inflammatoires de l'organisme, y compris du SNC (16). Ils semblent également être impliqués dans la dépression mais peu d'études ont été réalisées et les résultats ne sont pas cohérents (13).

Le système endocannabinoïde peut être perturbé soit :

- Par un facteur endogène, par exemple une mutation génétique affectant la dégradation des endocannabinoïdes (14).
- Par des facteurs exogènes comme :
 - ⇒ Une exposition prolongée à un environnement stressant, qui altère également la dégradation des endocannabinoïdes. En effet, dans les modèles animaux, il a été découvert qu'une exposition prolongée au stress diminue l'expression des récepteurs CB1 et affecte les niveaux d'endocannabinoïdes dans différentes régions du cerveau (13,15).
 - ⇒ La consommation de cannabis. Le THC, en se liant au récepteur CB1, augmente la concentration en dopamine, noradrénaline et sérotonine, et inhibe la recapture de ces neurotransmetteurs dans le cortex préfrontal (à l'inverse des endocannabinoïdes) (13) ce qui entraîne une dérégulation du système endocannabinoïde. Plus particulièrement durant l'adolescence, il pourrait perturber ce système en modifiant la communication entre neurones et le développement neuronal, provoquant un effet toxique sur le cerveau et augmentant ainsi le risque de maladies mentales y compris la dépression (14).

Les cannabinoïdes, un possible traitement contre la dépression ?

Les phytocannabinoïdes exercent des effets positifs et négatifs en fonction du cannabinoïde et de la quantité consommée. Un avantage de ces substances est leur rapidité à obtenir une réponse, supérieure aux 2 à 3 semaines qui sont nécessaires aux antidépresseurs conventionnels pour produire l'effet clinique (13). Cependant une consommation excessive chez les personnes souffrant de troubles mentaux peut mener à une augmentation du risque de troubles dépressifs (11).

Même si les scientifiques s'accordent à dire que les phytocannabinoïdes ont un potentiel thérapeutique intéressant, il est nécessaire de distinguer les effets du THC et du CBD sur le système endocannabinoïde et sur le traitement des troubles dépressifs.

Peu d'études ont pour le moment été réalisées mais on peut en citer une réalisée en 2019 chez des rats génétiquement modifiés pour avoir des comportements dépressifs semblables à l'humain. Cette étude a réussi à mettre en évidence les effets positifs du CBD en l'administrant au rat et en étudiant ensuite son comportement dans différentes situations. Les résultats de l'étude ont pu démontrer que les rats ayant consommé du CBD sont plus curieux et moins immobiles que les rats qui n'ont pas été traité au CBD, ce qui témoigne des effets anti-dépresseurs du CBD. Ces résultats sont prometteurs mais doivent être approfondis par d'autres études (17).

En ce qui concerne le THC, les résultats sont moins positifs. Dans une autre étude réalisée sur des rats, des effets secondaires associés ont été observés tel qu'une augmentation de l'anxiété et une diminution de l'efficacité du système immunitaire. Ce sont des effets secondaires indésirables mais qui disparaissent lorsque le THC n'est plus présent dans l'organisme. On observe également des effets à long terme, tel que des troubles de l'apprentissage et du comportement lorsque le THC a été administré chez des rats adolescent avec un cerveau dont la croissance n'est pas terminée. Le THC a, au contraire du CBD, des effets qui sont plus pro-dépresseurs (17).

Les phytocannabinoïdes ont donc une double activité : ils peuvent avoir un effet antidépresseur mais aussi un effet pro-dépresseur.

Conclusion

A ce jour, et avec les études disponibles sur le sujet, il n'est pas encore possible de considérer le CBD comme un traitement thérapeutique contre la dépression mais plus comme une approche thérapeutique potentielle. Une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques de la dépression et des effets du CBD sont nécessaires pour pouvoir un jour éventuellement envisager le CBD comme traitement de demain.

Bibliographie :

- (1) Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013. 1414 p.
- (2) Wahid SS, Ottman K, Hudhud R, Gautam K, Fisher HL, Kieling C, et al. Identifying risk factors and detection strategies for adolescent depression in diverse global settings: A Delphi consensus study. *Journal of Affective Disorders*. 15 janv 2021;279:6674.
- (3) Webster R. Neurotransmitters, drugs and brain function. John Wiley & Sons; 2001. 490 p.
- (4) Vaughan RA, Foster JD. Mechanisms of dopamine transporter regulation in normal and disease states. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. sept 2013 [cité 25 nov 2020];34(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3831354/>
- (5) Holden C. Prozac treatment of newborn mice raises anxiety. *Science*. 29 oct 2004;306(5697):792-792.
- (6) Duan L, Gao Y, Shao X, Tian C, Fu C, Zhu G. Research on the development of theme trends and changes of knowledge structures of drug therapy studies on major depressive disorder since the 21st century: a bibliometric analysis. *Front Psychiatry* [Internet]. 10 juill 2020 [cité 12 déc 2020];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7367417/>
- (7) Gronemann FH, Jorgensen MB, Nordentoft M, Andersen PK, Osler M. Socio-demographic and clinical risk factors of treatment-resistant depression: A Danish population-based cohort study. *Journal of Affective Disorders*. 15 janv 2020;261:221-9.
- (8) Green G. Cannabis Grow Bible The Definitive Guide to Growing Marijuana for Recreational and Medicinal Use. 4th edition. Green Candy Press ; 2001.
- (9) Scherma, M., Lisa Muntoni, A., Riedel, G., Fratta, W., & Fadda, P. (2020). Cannabinoids and their therapeutic applications in mental disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 22(3), 271–279. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/PFADDA>
- (10) Commission Européenne. (2013). RÈGLEMENT (UE) N o 1307/2013 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL concernant les teneurs en THC. 2003, 608–670.12
- (11) Ashton, C. H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. *British Journal of Psychiatry*, 178(FEB.), 101–106. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.2.101>

- (12) Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of thc:cbd extract and thc extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1 févr 2010;39(2):16779.
- (13) Poleszak E, Wośko S, Sławińska K, Szopa A, Wróbel A, Serefko A. Cannabinoids in depressive disorders. *Life Sciences*. 15 nov 2018;213:1824.
- (14) Lubman DI, Cheetham A, Yücel M. Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacol Ther*. avr 2015;148:1-16.
- (15) Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci* [Internet]. 13 mars 2018 [cité 13 déc 2020];19(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877694/>
- (16) Sánchez-Aparicio P, Florán B, Rodríguez Velázquez D, Ibancovich JA, Varela Guerrero JA, Recillas S. Cannabinoids cb2 receptors, one new promising drug target for chronic and degenerative pain conditions in equine veterinary patients. *Journal of Equine Veterinary Science*. 1 févr 2020;85:102880.
- (17) Shbiro, L., Hen-Shoval, D., Hazut, N., Rapps, K., Dar, S., Zalsman, G., Mechoulam, R., Weller, A., & Shoval, G. (2019). Effects of cannabidiol in males and females in two different rat models of depression. *Physiology and Behavior*, 201(September 2018), 59–63. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.12.019>