

Dissiper la fumée entourant le cannabis

Usage régulier et santé mentale

Sarah Konefal, Ph.D., analyste (Recherche et politiques), CCDUS
Robert Gabrys, Ph.D., analyste (Recherche et politiques), CCDUS
Amy Porath, Ph.D., directrice (Recherche), CCDUS

Points clés

- L'usage régulier de cannabis correspond à une consommation hebdomadaire ou plus fréquente se produisant sur plusieurs mois ou années.
- L'usage régulier de cannabis est au moins deux fois plus courant chez les personnes atteintes de troubles mentaux, notamment la schizophrénie, le trouble bipolaire, les troubles dépressifs et anxieux et le trouble de stress post-traumatique (TSPT).
- Des données fiables associent l'usage chronique de cannabis à un risque accru de psychose et de schizophrénie chez les personnes ayant des antécédents familiaux de ces troubles.
- L'usage chronique de cannabis pose également un risque, bien que moins élevé, de psychose et de schizophrénie chez les personnes sans antécédents familiaux de ces troubles. Les autres facteurs contribuant à l'augmentation du risque sont la consommation précoce, la consommation forte ou quotidienne et l'usage de produits à teneur élevée en THC.
- Le risque de déclenchement d'un premier épisode dépressif chez les personnes qui consomment régulièrement du cannabis est faible, lorsqu'on tient compte de l'usage d'autres substances et des facteurs sociodémographiques courants. Toutefois, l'usage de cannabis peut augmenter le risque de suicidabilité, même en l'absence de troubles préexistants.
- Le risque de développer un trouble anxieux après un usage régulier de cannabis est également faible. Cependant, les personnes atteintes de certains troubles anxieux (p. ex. phobie sociale) ont tendance à consommer du cannabis pour soulager leurs symptômes et présentent un risque plus élevé de trouble lié au cannabis.
- L'usage de cannabis est associé à de mauvais résultats de santé mentale chez les personnes atteintes de TSPT, qui ont souvent une consommation problématique et des troubles liés au cannabis. Toutefois, peu d'études tiennent compte de l'usage antérieur de cannabis et de la gravité initiale des symptômes de TSPT chez ces personnes.
- Pour mieux comprendre les effets de l'usage régulier de cannabis sur la santé mentale, les chercheurs ont besoin de mesures normalisées de l'usage de cannabis ainsi que d'études prospectives plus vastes et bien conçues. Ils doivent également tenir compte de l'usage de plusieurs substances, du patrimoine génétique et des différences entre les sexes et les genres.

Le présent rapport est le premier d'une série sur les effets du cannabis sur divers aspects du fonctionnement et du développement de la personne. Révision d'un rapport précédent, il aborde les effets de l'usage régulier de cannabis sur la santé mentale et fait état des nouvelles recherches qui valident et approfondissent nos connaissances sur la question. Les autres rapports, eux, portent sur le lien entre l'usage régulier de cannabis et le fonctionnement cognitif, les effets du cannabis pendant la grossesse, le cannabis au volant, les troubles respiratoires causés par le cannabis et l'usage de cannabis et de cannabinoïdes à des fins médicales. Cette série s'adresse à un large public, notamment les professionnels de la santé, les décideurs et les chercheurs.

Contexte

Le cannabis est l'une des substances psychoactives les plus consommées au Canada. Selon l'Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues de 2017, 14,8 % des Canadiens de 15 ans et plus ont déclaré avoir consommé du cannabis au moins une fois dans la dernière année (Santé Canada, 2018). L'usage de cannabis est généralement plus répandu chez les jeunes : le taux d'usage dans la dernière année était de 20,6 % chez les jeunes de 15 à 19 ans, et de 29,7 % chez les jeunes adultes de 20 à 24 ans. Ajoutons qu'environ 72 % des Canadiens âgés de 15 ans et plus qui ont pris du cannabis dans la dernière année ont déclaré l'avoir fait au cours des trois derniers mois, et que 33 % ont dit en consommer tous les jours ou presque.

La relation complexe entre l'usage de cannabis et les troubles mentaux est une question de santé publique qui a suscité beaucoup d'intérêt. Les données des enquêtes nationales indiquent que les troubles liés à l'usage de substances (TLUS) sont une comorbidité fréquente de la maladie mentale (Khan, 2017) et que la consommation problématique de cannabis est plus répandue chez les personnes atteintes de troubles de santé mentale (Hango et LaRochelle-Côté, 2018; Statistique Canada, 2013). Dans bien des cas, les données sont insuffisantes pour déterminer la mesure dans laquelle l'usage régulier de cannabis contribue directement au développement d'un trouble précis. Leur interrelation est complexe, puisque les liens entre les deux peuvent être influencés par des facteurs de risque environnementaux (p. ex. statut socio-économique faible, expériences négatives durant l'enfance) et génétiques (antécédents familiaux de troubles

psychiatriques) communs à l'usage problématique de cannabis et à la maladie mentale. De plus, ces deux types de troubles partagent des caractéristiques neurobiologiques semblables, dont la dysrégulation des neurotransmetteurs (p. ex. dopamine) et l'altération de la structure et des fonctions cérébrales. L'usage problématique de cannabis et les troubles mentaux peuvent être présents simultanément sans relation causale, car leurs fondements neurobiologiques respectifs (y compris les prédispositions génétiques) se recoupent. D'autres recherches dans le domaine sont nécessaires.

Même si l'usage régulier de cannabis peut dégénérer en trouble lié à l'usage de cannabis (TLUC), une personne peut avoir des habitudes de consommation régulière sans qu'il s'agisse d'un TLUC. Inversement, une personne aux habitudes de consommation moins fréquente peut développer un grave TLUC (voir l'encadré intitulé « Critères diagnostiques du trouble lié au cannabis »). Par conséquent, on ne sait pas à quel point l'usage de cannabis agit sur la relation entre le TLUC et les troubles mentaux (p. ex. effets des cannabinoïdes sur le cerveau), ni comment les autres facteurs, comme les facteurs de stress et de santé qui accompagnent un TLUC, influencent l'apparition de ces troubles.

Le présent rapport – volet d'une série sur les effets du cannabis sur divers aspects de la santé et du développement de la personne (voir Beirness et Porath-Waller, 2017; Gabrys et Porath, 2019; Kalant et Porath-Waller, 2016; Konefal, Kent et Porath, 2018; McInnis et Plecas, 2016) – fait le point sur les effets de l'usage régulier de cannabis divers aspects de la santé mentale. Le rapport vient compléter et étoffer la déclaration de principe de l'Association des psychiatres du Canada sur les effets du cannabis sur la santé mentale (Tibbo et coll., 2018). Le rapport analyse d'abord les données disponibles, puis les incidences sur les politiques et les pratiques.

Schizophrénie et psychose

La schizophrénie se caractérise par des anomalies de la pensée, de la perception, des émotions, de la perception de soi et du comportement. On pense qu'il s'agit d'un trouble neurodéveloppemental qui altère la structure et la fonction du circuit cérébral, et dont les symptômes se manifestent au début de l'âge adulte. Un symptôme caractéristique de la schizophrénie est la psychose, un épisode aigu caractérisé par une perte de contact avec la réalité qui entraîne souvent des idées délirantes ou des hallucinations. Un épisode de psychose peut être le premier signe de schizophrénie, en particulier chez les sujets ayant des antécédents familiaux

Usage régulier et fort de cannabis

Même si les écrits scientifiques ne proposent aucune définition unique d'usage régulier de cannabis, en règle générale, cette expression correspond à une consommation hebdomadaire ou plus fréquente se produisant sur plusieurs mois ou années et pouvant du coup nuire à la santé. D'autres termes sont souvent utilisés de façon interchangeable avec usage régulier, dont usage ou consommation chronique, usage fréquent et consommation à long terme. La forte consommation, elle, correspond généralement à un usage quotidien ou plus fréquent et peut être un signe de dépendance et de trouble lié au cannabis.

Le terme « cannabis » fait référence aux produits du plant de cannabis, le Cannabis sativa. Il s'agit habituellement d'une matière verdâtre ou brunâtre qui consiste en sommités fleuries, fruits et feuilles séchés du plant de cannabis Le haschisch, ou résine de cannabis, est la sécrétion résineuse brun foncé ou noire des sommités fleuries du plant de cannabis. Les éclats (« shatter ») et la cire (« wax ») sont deux extraits de cannabis très puissants, généralement appelés « concentrés », préparés en laboratoire à l'aide de divers solvants chimiques. Le cannabis se consomme de plusieurs façons, que ce soit l'inhalation, la vaporisation, l'ingestion (produits comestibles), l'application orale de teintures et l'application topique de crèmes, d'huiles et de lotions.

Si le cannabis renferme plus de 100 cannabinoïdes, c'est le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) qui est la principale composante psychoactive responsable de l'effet euphorique. Le cannabidiol (CBD), autre cannabinoïde important, agit indirectement sur le système endocannabinoïde du cerveau et pourrait avoir des effets plus bénéfiques. Le cannabis produit divers effets aigus : entre autres, il rend euphorique et détend, change la perception, déforme la notion du temps, entraîne des déficits d'attention et des pertes de mémoire, augmente la fréquence cardiaque et la pression artérielle et affaiblit les fonctions motrices. Même chez les personnes sans antécédents de maladie mentale, la consommation d'une grande quantité de THC ou d'un produit de cannabis très concentré peut provoquer une psychose aiguë, se manifestant notamment par des idées délirantes, de la paranoïa et une dissociation.

Depuis quelques dizaines d'années, il y a eu augmentation (de 4 % en 1995 à 12 % en 2014) de la concentration de THC (et diminution de celle de CBD) dans le cannabis illicite (El Sohly et coll., 2016). Le 17 octobre 2018, le Canada a légalisé le cannabis à des fins non médicales pour les adultes¹. Un examen des sites canadiens de vente en ligne de cannabis (p. ex. ocs.ca, bccannabisstores.com, albertacannabis.org) a révélé que les produits de cannabis séché peuvent contenir jusqu'à 30 % de THC, et que les produits contenant de 15 % à 20 % de THC sont monnaie courante.

de troubles mentaux. Toutefois, une personne peut vivre un épisode de psychose sans avoir reçu un diagnostic de schizophrénie; c'est aussi un symptôme d'autres troubles psychiatriques, comme le trouble bipolaire. Les études portant sur le lien entre l'usage de cannabis et les troubles psychotiques ne se penchent pas uniquement sur un diagnostic précis. Plusieurs d'entre elles se fondent sur le diagnostic de schizophrénie ou le premier épisode de psychose, qui est un critère diagnostique à la fois de la schizophrénie, du trouble bipolaire et d'autres troubles psychotiques.

La prévalence de l'usage de cannabis et du TLUC est considérablement plus élevée chez les personnes atteintes de schizophrénie que dans la population générale (Hunt, Large, Cleary, Lai et Saunders, 2018; McLoughlin et coll., 2014). Un volume substantiel de données suggère que la consommation de cannabis entraîne une hausse des cas de schizophrénie et de psychose (Gage et coll., 2017; Marconi, Di Forti, Lewis, Murray et Vassos, 2016; Moore et coll., 2007; Myles, Newall, Nielssen et Large, 2012; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2017). Ce lien est encore présent, même quand on tient compte de divers facteurs de confusion comme la consommation d'autres substances, les facteurs sociodémographiques, la personnalité et les autres problèmes de santé mentale. On estime que l'usage de cannabis au cours de la vie ferait augmenter le risque de psychose de 40 % (Henquet, Murray, Linszen et van Os, 2005) et expliquerait de 8 à 14 % des diagnostics de schizophrénie (Moore et coll., 2007).

Parmi les substances couramment consommées, le cannabis est associé à un risque particulièrement élevé d'augmentation du risque de schizophrénie. Une étude longitudinale effectuée au Danemark a démontré qu'après prise en compte des autres types de TLUS, le diagnostic de TLUC affichait l'association la plus forte au diagnostic de schizophrénie parfois pendant 10 à 15 ans, suivi de la consommation d'alcool (Nielsen, Toftdahl, Nordentof et Hjorthøj, 2017). De même, pour les patients ayant recours à des services de traitement des dépendances, le risque de schizophrénie était beaucoup plus élevé chez les personnes atteintes d'un TLUC que chez celles atteintes d'un trouble lié à l'usage de cocaïne (Libuy, de Angel, Ibáñez, Murray et Mundt, 2018).

Le degré de risque attribuable à l'usage chronique de cannabis varie selon les antécédents familiaux de maladie mentale, la fréquence de consommation, l'âge de la première consommation, la concentration en THC et le ratio de THC par rapport au CBD. La relation entre la fréquence

¹ Les provinces et territoires sont responsables de mettre en place leur propre réglementation concernant la vente et la distribution de cannabis. Ils peuvent aussi renforcer les restrictions déjà imposées par le fédéral, p. ex. hausser l'âge de l'accès. Cet âge d'accès est fixé à 19 ans dans la plupart des provinces et territoires (les exceptions étant l'Alberta et le Québec, où l'âge légal d'accès est de 18 ans).

de consommation et le premier épisode de psychose dépend de la dose consommée : une fréquence plus élevée entraîne un plus grand risque de symptômes psychotiques (Andréasson, Engström, Allebeck et Rydberg, 1987; Di Forti et coll., 2015; Di Forti et coll., 2009; Di Forti et coll., 2014; Karcher et coll., 2019; Marconi et coll., 2016; Moore et coll., 2007; Zammit, Allebeck, Andréasson, Lundberg et Lewis, 2002). Les personnes qui commencent tôt à consommer du cannabis, particulièrement à l'adolescence, accroissent également leur risque de développer un trouble psychotique (Arseneault et coll., 2002; Hanna, Perez et Ghose, 2017; Hosseini et Oremus, 2018; Levine, Clemenza, Rynn et Lieberman, 2017). L'usage de cannabis à l'adolescence est également associé à une apparition précoce de la schizophrénie (Casadio, Fernandes, Murray et Di Forti, 2011; Malone, Hill et Rubino, 2010) et de la psychose (Kuepper, Van Os, Lieb, Wittchen et Henquet, 2011), un risque également exacerbé par une concentration élevée en THC par rapport au CBD (Di Forti et coll., 2009; Di Forti et coll., 2014). Une récente étude cas-témoin a été la première à chercher à déterminer si l'usage régulier de cannabis influençait l'incidence (fréquence) des troubles psychotiques (Di Forti et coll., 2019); les auteurs ont conclu que l'incidence de ces troubles était plus élevée dans les zones géographiques où les habitants consommaient quotidiennement du cannabis et où les produits avaient une concentration élevée en THC que dans celles où les produits étaient moins puissants et consommés moins souvent.

Un diagnostic de schizophrénie chez un membre de la famille immédiate est l'un des facteurs de risque connus les plus importants pour l'apparition de la schizophrénie et des troubles psychotiques connexes (Misiak et coll., 2018; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium et coll., 2014; DeVlyder & Lukens, 2013). Cela dit, la majorité des personnes atteintes de schizophrénie n'ont pas d'antécédents familiaux de cette maladie, et l'usage chronique de cannabis est plus susceptible de mener à la schizophrénie chez les personnes ayant des antécédents familiaux de la maladie (Giordano, Ohlsson, Sundquist, Sundquist et Kendler, 2015; Henquet et coll., 2005; Proal, Fleming, Galvez-Buccollini et DeLisi, 2014; van Os et coll., 2002).

Les gènes régulant la neurotransmission dans le cerveau, en particulier ceux des voies dopaminergiques, ont une influence sur l'interrelation entre l'usage de cannabis et les troubles psychotiques (Mané et coll., 2017; Morgan, Freeman, Powell et Curran, 2016; Verweij et coll., 2017). Des travaux en génétique moléculaire montrent que des variants géniques ont une incidence sur la probabilité de trouble psychotique et d'apparition précoce des symptômes chez les personnes ayant consommé du cannabis (Caspi et coll., 2005; Colizzi et coll., 2015; Estrada et coll., 2011;

Lodhi et coll., 2017; Pelayo-Terán et coll., 2010). Bien que des facteurs de risque génétiques soient liés à la probabilité de schizophrénie et d'usage de cannabis (Power et coll., 2014; Verweij et coll., 2017), la consommation fréquente et problématique reste un facteur de risque indépendant pour les troubles psychotiques. Dans une étude menée sur des frères et sœurs, jumeaux ou non, les expériences de type psychotique étaient plus fréquentes chez les personnes qui avaient consommé régulièrement du cannabis ou qui avaient reçu un diagnostic de TLUC (Karcher et coll., 2019). L'étude a aussi montré que, dans une moindre mesure, les expériences de type psychotique étaient également influencées par l'usage actuel de cannabis (Karcher et coll., 2019).

Les effets neurobiologiques du cannabis sur les personnes ayant déjà reçu un diagnostic de trouble psychotique ont été généralement moins étudiés. Les patients atteints de psychose qui consomment du cannabis peuvent présenter des caractéristiques cliniques et neurocognitives distinctes comparativement à ceux qui n'en consomment pas; ces caractéristiques sont particulièrement apparentes chez les personnes qui ont fait usage de cannabis toute leur vie ou qui ont commencé à en consommer tôt, par exemple avant l'âge de 17 ans (Myles et coll., 2012; Yücel et coll., 2010). Ainsi, l'usage précoce de cannabis est associé à une altération de la connectivité structurelle entre les régions du cerveau, et ces anomalies reflètent les changements liés à l'apparition de la schizophrénie (Cookey, Bernier et Tibbo, 2014). La plupart des études qui s'intéressent aux effets du cannabis chez les patients atteints de troubles psychotiques ne tiennent pas correctement compte de plusieurs facteurs de confusion, comme la consommation antérieure de cannabis et la gravité des symptômes.

Fait intéressant, on pense que l'administration de CBD aurait des propriétés antipsychotiques qui neutraliseraient les effets du THC et atténueraient les symptômes de psychose possiblement associés (Englund, Freeman, Murray et McGuire, 2017; Guimaraes, Rodrigues, Silva et Gomes, 2018; Iseger et Bossong, 2015). Toutefois, aucun essai clinique de grande envergure n'a été effectué pour déterminer si le CBD constitue un traitement efficace pour les symptômes de psychose et de schizophrénie. Deux petits essais contre placebo sur le CBD menés sur des patients atteints de schizophrénie ont généré des résultats variables : une étude a constaté que l'administration de CBD pendant six semaines n'avait eu aucun effet significatif sur les résultats cognitifs et les symptômes psychotiques (Boggs et coll., 2018), alors qu'une autre a observé une amélioration des symptômes psychotiques, du rendement cognitif et du bien-être en général après six semaines de traitement (McGuire et coll., 2017).



Les différences de sexe et de genre influencent les interactions entre l'usage régulier de cannabis et le développement et les symptômes de schizophrénie et de psychose. D'abord, l'usage de cannabis, en particulier l'usage fréquent, est plus courant chez les hommes de tous âges (Canada, 2018), et la consommation de cannabis est plus fréquente chez les hommes qui ont eu un premier épisode de psychose ou qui sont atteints de schizophrénie (Lange et coll., 2014; Ochoa, Usall, Cobo, Labad et Kulkarni, 2012). Deuxièmement, le genre joue également un rôle important dans la présentation des symptômes cliniques de psychose et de schizophrénie (Barajas, Ochoa, Obiols et Lalucat-Jo, 2015; Filatova et coll., 2017); il est reconnu, par exemple, que ces symptômes apparaissent plus tôt chez les hommes que chez les femmes (Dekker et coll., 2012; ElTayebani, ElGamal, Roshdy et Al-Khadary, 2014; Ochoa et coll., 2012). Finalement, ces différences dans les symptômes liées au genre et au sexe pourraient être influencées par un TLUC concomitant (Segarra et coll., 2012), et l'usage de cannabis en particulier pourrait

affecter différemment les hommes et les femmes en ce qui concerne la psychose et la schizophrénie (Crocker et Tibbo, 2018). De nouvelles études suggèrent que la différence d'âge d'apparition des symptômes de psychose chez les hommes et les femmes pourrait s'expliquer par une plus grande consommation de cannabis chez les hommes (Allegri et coll., 2013; Crocker et Tibbo, 2018; Rabinowitz et coll., 1998).

Globalement, les données disponibles suggèrent une forte corrélation entre l'usage de cannabis et l'augmentation du risque de psychose et de schizophrénie, en particulier chez les personnes qui ont commencé à en consommer tôt ou qui ont des antécédents familiaux de troubles psychotiques. Il convient de souligner que l'usage régulier de cannabis fait également augmenter le risque de symptômes psychotiques chez les personnes sans antécédents familiaux de troubles psychotiques, en particulier celles qui ont une consommation forte ou qui utilisent des produits à teneur élevée en THC.

Critères diagnostiques du trouble lié au cannabis

La cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (*American Psychiatric Association, 2013, cité comme DSM-5*) définit le « trouble lié au cannabis » comme un profil de consommation problématique conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative. Voici les critères diagnostiques proposés par le DSM-5 :

- Une consommation de cannabis en quantités supérieures à ce que la personne avait prévu
- Des efforts infructueux pour contrôler la consommation
- Temps substantiel passé à obtenir et à consommer du cannabis ou à récupérer de ses effets
- Présence d'un désir persistant ou d'un grand besoin de consommer du cannabis
- Une incapacité à remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison en raison de la consommation de cannabis
- Importantes activités sociales, professionnelles ou récréatives abandonnées ou réduites en raison de la consommation de cannabis
- Un usage qui continue malgré les problèmes interpersonnels qu'il cause
- Une poursuite de la consommation malgré des problèmes physiques ou psychologiques récurrents causés par l'usage de cannabis
- Consommation de cannabis dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
- Tolérance accrue aux effets du cannabis
- Symptômes de sevrage caractérisés par un état d'irritabilité, des troubles du sommeil, de l'anxiété, de l'agressivité, une diminution de l'appétit, une perte de poids et de la nervosité. Les autres symptômes sont notamment les sueurs, les douleurs abdominales, les frissons, les tremblements et la dépression (DSM-5). Les symptômes de sevrage peuvent apparaître une à deux semaines après l'arrêt de la consommation, puisque le THC a une longue demi-vie (Huestis, 2005).

Même si l'usage régulier de cannabis peut être associé à un TLUC ou accroître le risque de TLUC, il ne faut pas confondre TLUC et consommation régulière. Le pourcentage de consommateurs qui développent un TLUC n'est pas connu avec précision. Une étude menée auprès d'étudiants de première année universitaire aux États-Unis a permis d'observer qu'environ 24 % des consommateurs de cannabis avaient développé un TLUC et que 33 % supplémentaires répondaient aux critères mais n'avaient pas reçu de diagnostic (Caldeira, Arria, O'Grady, Vincent et Wish, 2008). Pour interpréter les résultats du présent rapport, il est important de garder à l'esprit que la fréquence de consommation n'est pas forcément liée à un TLUC.

Troubles dépressifs

La dépression, qui fait partie d'un ensemble de troubles dépressifs, est caractérisée par une anhédonie (manque d'intérêt ou de plaisir pour toutes ou presque toutes les activités). Les personnes atteintes de troubles dépressifs peuvent également éprouver les symptômes suivants : difficulté à se concentrer et à prendre des décisions, perte d'énergie, ralentissement de la pensée et des mouvements, changements du poids et des habitudes de sommeil, sentiment de dévalorisation et de culpabilité, pensées de mort et idées suicidaires récurrentes (DSM-5). La dépression est un trouble hétérogène complexe : la combinaison, la gravité et la fréquence des symptômes dépressifs peuvent varier selon les personnes, tout comme les facteurs contribuant à l'apparition d'un épisode dépressif.

Des données fiables indiquent une association entre dépression et TLUC du début de l'adolescence jusqu'à la fin de l'âge adulte; la force de l'association varie légèrement au cours de la vie (Leadbeater, Ames et Linden-Carmichael, 2019). Ce rapport est bidirectionnel : les personnes atteintes de TLUC présentent un risque plus élevé d'épisode dépressif (Smolkina et coll., 2017), et celles qui commencent à consommer du cannabis alors qu'elles éprouvent des symptômes dépressifs sont plus susceptibles de développer un TLUC (Rhew et coll., 2017). Même si la dépression a été associée à un usage plus fréquent de cannabis chez les hommes (Assari, Mistry, Caldwell et Zimmerman, 2018; Crane, Langenecker et Mermelstein, 2015), la corrélation entre le TLUC et la dépression n'est pas significativement différente chez les hommes et les femmes (Foster, Li, McClure, Sonne et Gray, 2016).

Plusieurs méta-analyses ont cherché à déterminer si l'usage de cannabis pouvait entraîner l'apparition d'une dépression dans les mois ou les années suivant la première consommation. Elles ont conclu que l'usage de cannabis augmente le risque de dépression; toutefois, ce risque est plutôt faible chez la population générale, particulièrement après la prise en compte des facteurs de confusion, notamment la dépression prémorbide, la consommation d'alcool et d'autres substances, l'âge, le sexe, l'origine ethnique et la scolarité (Gobbi et coll., 2019; Lev-Ran et coll., 2014; Mammen et coll., 2018). Ces résultats semblent indiquer que l'usage de cannabis et la dépression pourraient être tous deux influencés par des facteurs de risque sociodémographiques communs et que la consommation régulière de cannabis ne causerait habituellement pas d'épisode dépressif majeur chez la population générale.

Bien que plusieurs études tenant compte de la dépression prémorbide établissent un lien entre l'usage de cannabis et le risque de dépression, les résultats varient considérablement d'une étude à l'autre (Gobbi et coll., 2019). De plus, même si la plupart des études prennent en compte les facteurs liés à la fois à la consommation régulière de cannabis et à la dépression, peu de recherches ont été effectuées sur l'influence potentielle de l'usage de cannabis sur les facteurs de risque de dépression connus, dont le statut socioéconomique, l'adversité en bas âge et les prédispositions génétiques. Finalement, on ne sait toujours pas si l'exposition répétée du cerveau aux cannabinoïdes contribue directement à l'apparition et à la persistance d'une pathologie dépressive, ni dans quelle mesure elle les influence (Lucatch, Coles, Hill et George, 2018).

Quelques études ont cherché à établir si la fréquence de consommation (plutôt que la présence d'un TLUC) jouait sur la gravité de la dépression. Le cannabis est une substance couramment utilisée par les personnes ayant des symptômes de dépression (Leadbeater et coll., 2019), particulièrement celles qui consultent pour une dépression majeure (Bahorik et coll., 2017). On ne connaît pas bien l'incidence du cannabis sur le pronostic des troubles dépressifs, mais des études récentes indiquent que la consommation de cannabis aggraverait la dépression et contribuerait à une détérioration de l'état de santé mentale général des personnes en consultation (Bahorik et coll., 2017; Mammen et coll., 2018). De plus, même si 28 jours d'abstinence supervisée peuvent réduire la gravité des symptômes de dépression (Jacobus et coll., 2017), il n'est pas évident que l'arrêt de la consommation à lui seul suffit à provoquer une rémission.

Plusieurs études ont observé que la dépression était associée à l'usage fréquent de cannabis chez les hommes (Assari et coll., 2018; Crane et coll., 2015), et une étude antérieure a révélé que l'usage fréquent de cannabis était également un prédicteur de taux de dépression plus élevés chez les adolescentes (Patton et coll., 2002). Des données montrent que la consommation de cannabis avant l'âge de 25 ans est associée à une aggravation des symptômes de dépression, en particulier chez les personnes qui y ont une prédisposition (Hosseini et Oremus, 2018). Finalement, le traitement du TLUC atténue la dépression (Hser et coll., 2017), en particulier chez les personnes dont les symptômes sont particulièrement graves (Moitra, Anderson et Stein, 2016).

Même si le lien entre l'usage de cannabis et la présence de symptômes dépressifs a été observé à de nombreuses reprises, il est plus difficile de déterminer la mesure dans laquelle la dépression encourage la consommation régulière de cannabis et celle dans laquelle la consommation régulière accroît le risque de troubles dépressifs. Des données suggèrent que dans certains cas, la dépression peut entraîner une consommation régulière (Bahorik et coll., 2017; Wilkinson, Halpern et Herring, 2016). Le lien entre les deux peut être attribuable en partie aux raisons qui poussent à la consommation. Par exemple, en ce qui concerne la consommation à des fins récréatives ou sociales, une étude a associé le cannabis au TLUC, à des problèmes de consommation, à la dépression et à un niveau élevé de stress perçu lorsqu'on s'en servait pour atténuer les émotions négatives (Moitra et coll., 2016). Ainsi, la présence de dépression et l'usage fréquent de cannabis (ainsi que le TLUC) peuvent être des signes de stress et de mauvais mécanismes compensatoires (Ketcherside et Filbey, 2015). D'autres recherches seront nécessaires pour déterminer pourquoi certaines personnes dépressives consomment fréquemment du cannabis alors que d'autres, non.

La combinaison et la gravité des symptômes de dépression varient selon les personnes, tout comme les facteurs qui contribuent à l'apparition de la maladie. L'usage régulier de cannabis semble associé à certains symptômes plutôt qu'à d'autres, en particulier l'anhédonie et les troubles du sommeil (Bersani et coll., 2016; Mammen et coll., 2018). Ces résultats ne sont pas étonnants, vu l'influence des cannabinoïdes sur ces comportements (Babson, Sottile et Morabito, 2017), et concordent avec les perturbations des processus de motivation et de récompense observés chez les consommateurs chroniques de cannabis (Gabrys et Porath, 2019). Ils suggèrent que la consommation régulière de cannabis pourrait être associée à un profil dépressif précis, caractérisé par une anhédonie et des troubles du sommeil. Cependant, d'autres études seront nécessaires pour définir les symptômes dépressifs associés à la consommation de cannabis.

Dans l'ensemble, les données disponibles suggèrent qu'il existe un lien réciproque entre l'usage de cannabis et la dépression. Toutefois, en ce qui concerne la santé publique, le risque de dépression chez les consommateurs de cannabis est faible, une fois qu'on tient compte des facteurs sociodémographiques communs.

D'autres recherches seront nécessaires pour déterminer la mesure dans laquelle les facteurs de risque individuels, dont la susceptibilité génétique à la dépression et les expériences vécues dans la petite enfance, et l'usage de cannabis encouragent la progression d'une pathologie

dépressive. Des données semblent indiquer que le cannabis n'aurait aucun effet bénéfique chez les personnes ayant reçu un diagnostic de dépression. Étant donné le lien étroit entre la dépression et le TLUC, des interventions visant à soulager les symptômes de dépression et la sensibilisation aux stratégies de gestion du stress adaptées pourraient aider à réduire la consommation de cannabis et les méfaits associés.

Troubles bipolaires

Les troubles bipolaires sont caractérisés par des périodes de manie et d'hypomanie suivies d'épisodes de dépression. Les phases maniaques peuvent entraîner une humeur élevée, expansive ou irritable, une augmentation de l'estime de soi et des idées de grandeur, une réduction du besoin de sommeil, une élocution rapide, une fuite des idées ou la sensation que les pensées défilent, une distractibilité et une recherche excessive du plaisir ou des activités risquées (DSM-5). L'intensité et la durée des épisodes de manie et de dépression varient selon les personnes et les types de troubles bipolaires. On ne comprend pas bien l'étiologie de ces troubles, même s'il semble exister un lien génétique entre les troubles psychotiques, dont la schizophrénie, et les troubles bipolaires (Craddock et coll., 2005; Lake et Hurwitz, 2007).

Comparativement aux autres problèmes de santé mentale, peu d'études se sont penchées sur le lien entre l'usage de cannabis et les troubles bipolaires. Comme pour les autres maladies mentales, les personnes atteintes de troubles bipolaires sont plus susceptibles que la population générale de consommer du cannabis et de développer un TLUC (Lev-Ran, Le Foll, McKenzie, George et Rehm, 2013; Taub, Feingold, Rehm et Lev-Ran, 2018). L'usage de cannabis conduit souvent à de mauvais résultats cliniques chez les personnes atteintes de troubles bipolaires : il exacerbe notamment la gravité des symptômes et prolonge la durée des phases maniaques (van Rossum, Boomsma, Tenback, Reed et van Os, 2009; Strakowski, DelBello, Fleck et Arndt, 2000; Baethge et coll., 2008). Selon une étude longitudinale de grande envergure réalisée aux États-Unis, il n'existe aucune association entre l'usage de cannabis dans l'année précédente et l'apparition d'un trouble bipolaire, après prise en compte de la consommation d'alcool et d'autres substances (Feingold, Weiser, Rehm, et Lev-Ran, 2015). Toutefois, une autre étude se servant des données de la même cohorte a conclu à une association modérée entre la consommation régulière (hebdomadaire) de cannabis et un risque accru de diagnostic de trouble bipolaire durant l'année précédente (Cogle, Hakes, Macatee, Chavarria et Zvolensky, 2015). Une méta-analyse de deux études a établi un lien entre l'usage de cannabis et l'apparition de symptômes maniaques chez les personnes



sans antécédents de troubles bipolaires (Gibbs et coll., 2015). Le cannabis y était également associé à l'apparition précoce des troubles bipolaires (Bally, Zullino et Aubry, 2014), exacerbée par la violence durant l'enfance (Aas et coll., 2014).

Chez les personnes ayant déjà reçu un diagnostic de trouble bipolaire, il semble que le cannabis accélère l'évolution de la maladie en faisant augmenter le temps de récupération, le nombre de rechutes et la récurrence des épisodes maniaques (Gibbs et coll., 2015; Zorrilla et coll., 2015). Selon une étude longitudinale menée auprès de 4 815 personnes, la consommation de cannabis a été associée à une expression accrue des symptômes maniaques, même après prise en compte de nombreuses variables, dont l'âge, le sexe, le niveau de scolarité, l'origine ethnique, le célibat, le névrosisme, la consommation d'autres substances et d'alcool ainsi que les symptômes initiaux de manie et de dépression (Henquet, Krabbendam, de Graaf, ten Have et van Os, 2006).

Les données disponibles indiquent que la consommation de cannabis a d'importants effets négatifs sur l'évolution des troubles bipolaires, et que la consommation forte peut provoquer un premier épisode de trouble bipolaire (Lagerberg et coll., 2011). Le lien entre l'usage de cannabis et le premier épisode est difficile à valider en raison de la ressemblance entre les symptômes de manie (et d'hypomanie) et de psychose chez les jeunes (Zorrilla et coll., 2015).

Troubles anxieux

Les troubles anxieux peuvent prendre plusieurs formes, dont le trouble d'anxiété généralisée, la phobie sociale et le trouble panique (DSM-5). Alors que certains des processus psychologiques et biologiques sont communs à tous les troubles anxieux, chaque type a ses propres fondements neurobiologiques et est associé à des facteurs de risque distincts. Le trouble d'anxiété généralisée est caractérisé par une anxiété excessive et incontrôlable ainsi que par des inquiétudes persistantes sur divers sujets, événements ou activités (au moins six mois). Cette anxiété s'accompagne souvent de symptômes cognitifs et physiques, dont l'agitation et l'irritabilité, les difficultés de concentration, la fatigabilité, les tensions et douleurs musculaires et les perturbations du sommeil (DSM-5). Puisque la plupart des études qui se penchent sur le lien entre la consommation de cannabis et les troubles anxieux se concentrent sur le trouble d'anxiété généralisée ou ne précisent pas le type de trouble, le terme « anxiété » dans la présente section désigne le trouble d'anxiété généralisée, à moins d'indication contraire.

Plusieurs études ont permis d'observer une association entre la consommation de cannabis et l'anxiété (Brook, Lee, Brown, Finch et Brook, 2015; Degenhardt et coll., 2013; Gage et coll., 2015). Selon une étude longitudinale antérieure de grande envergure, les consommateurs de cannabis sont plus susceptibles de dire qu'ils éprouvent des symptômes d'anxiété, en particulier s'ils ont commencé à en utiliser avant 15 ans et poursuivi leur consommation jusqu'à 21 ans (Hayatbakhsh et coll., 2007). Une étude plus récente a établi un lien similaire entre le cannabis et l'anxiété, observable à presque tous les âges, soit de 18 à 65 ans (Leadbeater et coll., 2019). Toutefois, après prise en compte des facteurs de confusion (p. ex. consommation d'autres substances, maladie mentale, données démographiques), la corrélation entre l'anxiété et la consommation de cannabis ou le TLUC est plutôt faible (Kedzior et Laeber, 2014; Twomey, 2017), voire même absente (Blanco et coll., 2016; Feingold et coll., 2015; Gage et coll., 2015; Gobbi et coll., 2019). Ces résultats indiquent que l'influence de l'usage de cannabis sur le développement des troubles anxieux est minimale dans la population générale; il apparaît plutôt que ce sont des facteurs de risque semblables (p. ex. consommation d'alcool et d'autres drogues, faible scolarité, tensions familiales, mauvaise éducation) qui établissent un lien entre consommation fréquente de cannabis et troubles anxieux (Danielsson, Lundin, Agardh, Allebeck et Forsell, 2016).

Même si, à l'échelle de la population, l'influence du cannabis sur l'apparition de l'anxiété est faible, l'intensité de cet effet varie selon les individus. Certains peuvent par exemple présenter une consommation forte sans développer de trouble anxieux, alors que d'autres éprouveront une anxiété persistante, qui entraînera à son tour une hausse de la consommation (comme stratégie d'automédication) et mènera finalement à l'apparition d'un TLUC (Temple, Driver et Brown, 2014). Par conséquent, il importe d'identifier les personnes qui sont les plus à risque de développer un trouble anxieux après avoir commencé à consommer du cannabis. Des données révèlent que les femmes qui consomment régulièrement du cannabis risquent davantage de présenter de l'anxiété que les hommes (Patton et coll., 2002) et qu'un usage précoce est associé de façon prospective à l'apparition de l'anxiété (Duperrouzel et coll., 2018). De plus, le cannabis exacerbe les symptômes d'anxiété, mais seulement chez les personnes qui possèdent un variant génique associé à un risque élevé de dépression et d'anxiété (Huizink, Monshouwer, Creemers et Onrust, 2017).

Tout comme l'usage chronique de cannabis est un facteur de risque d'anxiété, les troubles anxieux auraient eux aussi possiblement une influence sur le début de la consommation de cannabis (Kedzior et Laeber, 2014). La présence d'un trouble anxieux, particulièrement la phobie sociale, semble un important facteur de risque pour l'usage problématique de cannabis (Buckner et Zvolensky, 2014; Buckner et coll., 2017). En fait, la phobie sociale s'accompagne d'une dépendance au cannabis deux fois plus souvent que les autres troubles anxieux, y compris le trouble d'anxiété généralisée, l'agoraphobie et le trouble panique (Agosti, Nunes et Levin, 2002). Selon certains chercheurs, les personnes atteintes de phobie sociale pourraient être plus susceptibles d'utiliser le cannabis pour soulager leurs symptômes d'anxiété que celles atteintes d'autres troubles anxieux (Buckner et Zvolensky, 2014). Au contraire, les personnes ayant un trouble panique pourraient éviter le cannabis par peur qu'il ne déclenche une crise de panique (Buckner et coll., 2008).

Le cerveau produit des composés naturels, appelés endocannabinoïdes, qui agissent comme le THC. Les endocannabinoïdes, qui comprennent l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG), agissent en se liant aux récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2). On retrouve des récepteurs cannabinoïdes dans le cerveau et partout dans le corps. Les cannabinoïdes peuvent donc influencer sur plusieurs processus psychologiques et biologiques, comme la cognition, le traitement et la régulation des émotions, la réponse au stress, l'appétit, le fonctionnement immunitaire, le système endocrinien (hormonal), le sommeil et la nociception (Zou et Kumar, 2018). Le THC imite l'activité de l'AEA et se lie aux récepteurs CB1, mais en quantité beaucoup plus importante, surchargeant ainsi le système endocannabinoïde, ce qui mène à une modification de chaque processus. Une telle surcharge signifie que l'usage chronique de cannabis (l'exposition répétée au THC) peut altérer le fonctionnement du système endocannabinoïde, ce qui peut causer des changements à l'activité de l'AEA et du 2-AG ainsi qu'à la distribution des récepteurs cannabinoïdes (Jacobson, Watts, Boileau, Tong et Mizrahi, 2019).

Peu d'études ont cherché à déterminer si l'usage régulier de cannabis agit sur les symptômes d'anxiété. Une étude prospective de petite envergure sur les 18 à 21 ans semble indiquer que le cannabis influencerait indirectement les symptômes d'anxiété par association avec certains traits de caractère comme l'envie de nouveauté et le besoin d'éviter les méfaits (Grunberg, Cordova, Bidwell et Ito, 2015).

Globalement, les données indiquent que la fréquence de consommation du cannabis et les raisons qui poussent à l'usage (p. ex. automédication) varient selon le type de trouble anxieux. De plus, le traitement des symptômes d'anxiété sous-jacents chez les consommateurs réguliers de cannabis et les personnes atteintes de TLUC peut être une stratégie efficace pour limiter la fréquence de consommation (Buckner, Zvolensky, Ecker et Jeffries, 2016).

Trouble de stress post-traumatique

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) se manifeste après l'exposition à un ou des événements traumatisants et est caractérisé par l'impression persistante de revivre l'incident par des souvenirs envahissants, des flashbacks ou des cauchemars, accompagnés d'une profonde détresse émotionnelle et de réactions physiologiques intenses (p. ex. fréquence cardiaque et tension artérielle élevées).

Le TSPT présente une forte comorbidité avec les troubles anxieux et dépressifs et est un facteur de risque de développement de TLUS, y compris le TLUC (Agosti et coll., 2002; Bonn-Miller, Harris et Traffon, 2012; Gentes et coll., 2016; Gorelick, 2019). La prévalence du TSPT est plus élevée chez les personnes atteintes de TLUC que chez celles ayant un autre TLUS (Bonn-Miller et coll., 2012). La signalisation des endocannabinoïdes joue un rôle important dans la modulation des souvenirs et des comportements liés à la peur (Dincheva et coll., 2015; Hariri et coll., 2009; LeDoux, 2000; Rabinak et coll., 2013; Rodrigues, Schafe et LeDoux, 2004; Rogan, Stäubli et LeDoux, 1997), et de plus en plus de données démontrent que le TSPT a pour conséquence une altération à long terme du système endocannabinoïde du cerveau (Michopoulos, Norrholm et Jovanovic, 2015; Neumeister et coll., 2013; Pietrzak et coll., 2014).

Les facteurs génétiques, la charge traumatique (exposition cumulative à des événements traumatisants) et la présence simultanée d'autres troubles mentaux sont tous des facteurs de risque connus pour le TSPT (Almli, Fani, Smith et Ressler, 2014; Pitman et coll., 2012; Ross et coll., 2017; Shishko, Oliveira, Moore et Almeida, 2018; Yehuda et coll., 2015). Une



étude a par exemple associé le TLUC à des antécédents de TSPT ainsi qu'à des comportements déviants (selon les pairs), au sexe masculin et aux enfants dont le père est atteint d'un TLUS (Cornelius et coll., 2010). Actuellement, peu d'études évaluent si l'usage de cannabis peut entraîner une prédisposition au TSPT. Une étude longitudinale de petite envergure suggère que les consommateurs réguliers de cannabis qui ont vécu une expérience traumatisante sont plus susceptibles de présenter des symptômes de TSPT plus tard dans leur vie (à l'âge de 36 ans) comparativement aux personnes qui n'en ont jamais consommé (Lee, Brook, Finch et Brook, 2018).

De nombreuses études ont examiné les effets du cannabis sur les symptômes de TSPT (Haney et Evins, 2016). Les travaux de recherche sur des modèles animaux suggèrent que le cannabis et ses constituants offrent des avantages thérapeutiques pour les patients atteints de TSPT (Loflin, Babson et Bonn Miller, 2017; Bitencourt et Takahashi, 2018); il faut toutefois faire preuve de prudence lorsqu'on généralise à partir de ces conclusions, puisque le système endocannabinoïde des animaux est assez différent de celui des humains. Bien des personnes atteintes de TSPT déclarent consommer du cannabis pour soulager leurs symptômes (Bonn Miller, Babson et Vandrey, 2014; Bonn Miller et coll., 2012; Cogle, Bonn Miller, Vujanovic, Zvolensky et Hawkins, 2011), des données issues d'études observationnelles révèlent que l'usage de cannabis chez les patients atteints de TSPT est en fait associé à de mauvais résultats de santé mentale, notamment des idées suicidaires (Johnson et coll., 2016; Manhpra et coll., 2015; Wilkinson et coll., 2015), et à une aggravation des symptômes (Gentes et coll., 2016; Manhpra, Stefanovics et Rosenheck, 2015; Wilkinson, Stefanovics et Rosenheck, 2015). Malheureusement, il existe peu d'études longitudinales qui tiennent compte de l'usage antérieur de cannabis et de la gravité des symptômes initiaux, ainsi que d'études à l'insu, randomisées et contre placebo sur des patients atteints de TSPT pour déterminer l'influence du cannabis sur l'évolution et les symptômes de la maladie. Deux essais cliniques en cours évaluent les effets du cannabis sur les symptômes de TSPT à diverses concentrations en THC et en CBD (Bonn Miller, 2019; Eades, 2019). De plus, une étude récente sur le potentiel thérapeutique du nabilone – un cannabinoïde synthétique – menée auprès d'hommes militaires canadiens suggère que cette substance pourrait constituer un traitement efficace pour soulager les cauchemars liés au traumatisme (Jetly, Heber, Fraser et Boisvert, 2015).

Peu d'études examinent l'influence des différences entre les sexes et les genres sur le lien entre l'usage de cannabis et le TSPT. Le genre lui-même est un facteur de risque

important : les femmes y sont beaucoup plus susceptibles que les hommes (Olf, 2017; Van Ameringen, Mancini, Patterson et Boyle, 2008). De plus, différentes formes de traumatisme contribuent à l'apparition du TSPT chez les hommes et les femmes (Van Ameringen et coll., 2008). Surtout, les taux de récepteurs cannabinoïdes et la pharmacologie varient selon le genre, ce qui pourrait influencer les effets du cannabis sur les issues. Les taux de récepteurs CB1 sont plus élevés chez les femmes en conditions basales et non stressantes, et le TSPT entraîne une hausse considérable de ces taux chez elles, mais pas chez les hommes, en comparaison avec un groupe témoin en santé n'ayant vécu aucun traumatisme (Neumeister et coll., 2013). Étant donné qu'il existe d'importantes différences entre les sexes et les genres en ce qui concerne à la fois l'usage de cannabis et le TSPT, les recherches futures devront tenir compte des variables du sexe et du genre.

Comportements suicidaires

Le suicide s'entend d'un décès provoqué par des comportements visant volontairement sa propre mort. Les comportements suicidaires comprennent les idées suicidaires (représentation mentale ou planification d'un suicide) et les tentatives de suicide (comportements autodestructeurs délibérés visant à causer sa propre mort sans toutefois être mortels). Bien que les idées suicidaires constituent un facteur de risque pour les tentatives de suicide, la plupart des personnes ayant des pensées suicidaires ne passeront pas nécessairement à l'acte (Franklin et coll., 2017; Freeman et coll., 2017).

Plusieurs troubles mentaux, dont la schizophrénie (Hor et Taylor, 2010), la dépression (Hawton, Casañas i Comabella, Haw et Saunders, 2013) et le TSPT (Krynska et Lester, 2010), sont associés à une hausse du risque de comportements suicidaires. Compte tenu des liens entre l'usage de cannabis et le TLUS et la présence de troubles mentaux, il n'est pas surprenant que le cannabis soit également associé aux comportements suicidaires. D'autres facteurs de risque environnementaux sous-tendent cette association, notamment les antécédents familiaux (Qin, Agerbo et Mortensen, 2002), les traumatismes vécus dans la petite enfance (Dube et coll., 2001) et la présence d'un TLUS (Schneider, 2009). Des données suggèrent que la consommation de cannabis, en particulier l'usage fréquent et fort, serait un autre facteur de risque important influençant la probabilité de comportements suicidaires – suicide, tentatives et idées de suicide (Borges, Bagge et Orozco, 2016; Delforterie et coll., 2015; Lynskey et coll., 2004; Shalit, Shoval, Shlosberg, Feingold et Lev-Ran, 2016).

Une revue systématique récente montre que, même en l'absence de comportements suicidaires prémorbides, la consommation de cannabis à l'adolescence accroît le risque d'idées et de tentatives de suicide (Gobbi et coll., 2019). Cette conclusion va dans le même sens que d'autres études originales (Delforterie et coll., 2015; Kung, Pearson et Liu, 2003; Kung, Pearson et Wei, 2005; Moore et coll., 2007; Shalit et coll., 2016) et revues systématiques (Borges et coll., 2016), qui avaient constaté une augmentation du risque de comportements suicidaires chez les adolescents et les jeunes adultes ayant fréquemment consommé du cannabis. Il convient de noter que certaines études pourraient sous-estimer l'association entre usage de cannabis et suicide, car les comportements suicidaires sont attribués aux troubles dépressifs, les idées suicidaires étant un symptôme de dépression (Shalit et coll., 2016).

Comme pour les troubles mentaux, la récurrence des idées et des tentatives de suicide dépend du sexe et du genre, ce qui influence la relation entre la consommation de cannabis et les comportements suicidaires. Les femmes présentent généralement un risque plus élevé d'idées et de comportements suicidaires, alors que les hommes ont des taux de suicide plus élevés (Nock et coll., 2008; Turecki et Brent, 2016). Des données indiquent que l'usage de cannabis serait associé significativement à l'apparition d'idées suicidaires chez les hommes seulement; chez les femmes, ce sont plutôt les idées suicidaires qui entraîneraient la consommation de cannabis (Shalit et coll., 2016). Ces données concordent avec les conclusions d'un autre rapport, qui avait observé une grande augmentation du risque d'idées suicidaires chez les hommes consommant du cannabis, mais pas chez les femmes (van Ours, Williams, Fergusson et Horwood, 2013).

Conclusions et implications

Les données présentées dans ce rapport illustrent clairement que la prévalence de la concomitance de l'usage régulier de cannabis et de troubles mentaux est élevée. Cette comorbidité ne signifie pas que l'un entraîne l'autre, et pour de nombreuses raisons, il est difficile d'établir un lien de causalité ou de déterminer la direction de ces associations. Trois scénarios principaux contribuent à la concomitance de l'usage de cannabis et du risque de maladie mentale, et les données appuyant chacun d'entre eux varient selon le trouble. Premièrement, la consommation de cannabis peut faire augmenter le risque de maladie mentale; c'est particulièrement vrai pour la psychose et la schizophrénie, et dans une moindre mesure, pour la dépression. Deuxièmement, certains troubles mentaux peuvent faire augmenter le risque d'usage régulier de cannabis; par exemple, la présence d'une phobie sociale accroît le risque

d'usage problématique. Troisièmement, le cannabis et la maladie mentale peuvent être tous deux influencés par des facteurs environnementaux et génétiques communs.

Une conclusion importante découle du présent examen : la consommation régulière de cannabis, indépendamment des autres facteurs de risque et conditions prémorbides, fait augmenter le risque d'apparition de plusieurs troubles mentaux. Cependant, il est tout aussi important de se rappeler que chez la plupart des consommateurs, le cannabis ne cause pas de problèmes de santé mentale et que la plupart des personnes atteintes d'un trouble mental consomment du cannabis. Par conséquent, la présente revue recommande d'abord d'effectuer d'autres recherches pour déterminer l'influence des différences individuelles sur ces relations complexes.

De nombreuses recherches indiquent que l'usage régulier de cannabis accroît le risque de schizophrénie de manière dose-dépendante. Même si ce risque est particulièrement prononcé chez les personnes ayant une susceptibilité génétique à la psychose et à la schizophrénie, le risque relatif de psychose demeure, même chez les personnes non susceptibles. Les documents de communication et messages de santé publique devraient souligner plus clairement cette conclusion. Il est également essentiel de souligner le rôle que joue l'usage précoce de cannabis – avant l'âge de 17 ans – dans l'augmentation du risque de trouble psychotique (Casadio et coll., 2011; Malone et coll., 2010). Les adolescents qui consomment du cannabis sont les plus à risque, car les effets de l'usage régulier sont plus susceptibles de durer longtemps ou de persister dans un cerveau en développement, soit jusqu'à l'âge de 25 ans (George et Vaccarino, 2015; Lorenzetti, Solowij et Yücel, 2016). Ces résultats montrent également qu'il faut mettre en place des approches efficaces pour retarder l'âge de la première consommation et réduire la fréquence d'utilisation chez les jeunes. De même, il est nécessaire de renforcer la capacité de ceux qui travaillent avec les jeunes en leur fournissant des outils et des ressources factuels (Fleming et McKiernan, 2018).

Chez la population générale, l'usage de cannabis ne semble pas accroître le risque de troubles anxieux et de l'humeur, particulièrement après prise en compte de la consommation d'alcool et d'autres substances. D'un point de vue de santé publique, cela signifie que le cannabis n'entraînera pas de symptômes cliniquement significatifs de dépression et d'anxiété chez la plupart des gens. La présence de ces troubles chez les consommateurs de cannabis, particulièrement les consommateurs fréquents, serait plutôt liée entre autres à l'usage d'autres substances, à la présence de facteurs de stress

chroniques et persistants, à l'adversité en bas âge et à un statut socioéconomique faible. Toutefois, il est primordial de distinguer le risque général du risque individuel. Alors que le risque de troubles anxieux et de l'humeur est plutôt faible chez la population générale, peu d'études ont évalué l'influence des différences individuelles, notamment des différences génétiques, sociales et environnementales, sur l'évolution des troubles dépressifs et anxieux chez les consommateurs de cannabis.

Les effets de l'usage de cannabis sur les résultats de santé mentale varient selon les personnes et les troubles. Par exemple, l'usage de cannabis peut présenter un risque minimal de psychose et de schizophrénie pour une personne, mais faire augmenter considérablement son risque de dépression et de trouble anxieux. Chez une autre, la combinaison des facteurs de risque liés aux troubles mentaux peut être différente. Par conséquent, il importe que les personnes qui consomment du cannabis ou envisagent de le faire tiennent compte du risque global de troubles mentaux, sans se limiter à un trouble en particulier. Ce risque global doit être au centre des messages de santé publique. En parallèle, les prochaines recherches devront se pencher sur l'influence des différences individuelles sur l'émergence et la persistance des maladies mentales, afin que chacun puisse déterminer ses facteurs de vulnérabilité à divers problèmes de santé mentale et promouvoir les approches visant à réduire le risque, dont l'abstinence. Ces recherches devront entre autres étudier plus en profondeur l'interaction du sexe et du genre avec l'usage de cannabis et leur incidence sur les maladies mentales.

Il s'agit là de constats importants, sachant qu'une grande proportion de Canadiens de 15 ans ou plus (près de 16 %, soit environ 4,6 millions de personnes) a déclaré avoir consommé du cannabis au moins une fois dans les trois derniers mois (Santé Canada, 2018), et que de nombreux mythes sur les effets du cannabis sur la santé persistent, particulièrement chez les jeunes (Hall et Morley, 2015; McKiernan et Fleming, 2017; Wadsworth et Hammond, 2019). Le cannabis est souvent consommé pour soulager des symptômes de troubles mentaux, et les fournisseurs de soins de santé en autorisent la consommation à cet effet (Smith et coll., 2019; Turna, Simpson, Patterson, Lucas et Van Ameringen, 2019). Ces observations sont inquiétantes, car dans la plupart des cas, il n'existe actuellement aucune donnée fiable appuyant l'usage de cannabis pour le traitement des troubles mentaux (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2017). Les données indiquent au contraire que la consommation régulière de cannabis entraîne de mauvais résultats de santé mentale

au fil du temps et accroît considérablement le risque de TLUC chez les personnes atteintes de troubles mentaux. Il importe donc que la population, y compris les fournisseurs de soins de santé et les responsables des politiques, soit bien renseignée sur les risques associés à l'usage régulier de cannabis pour la santé mentale et connaisse les stratégies pour les réduire (Fischer et coll., 2017).

Les chercheurs, les responsables des politiques et la population générale manifestent beaucoup d'intérêt pour l'influence du cannabis sur les troubles mentaux, mais peu se sont demandé si ces troubles pouvaient encourager la consommation de cannabis. Même si l'usage de cannabis est plus courant chez les personnes ayant un trouble mental, la majorité des personnes atteintes de dépression, d'anxiété ou de TSPT n'en consomment pas. Néanmoins, les personnes atteintes de troubles mentaux sont nettement plus susceptibles d'adopter une consommation problématique et de développer un TLUC. Il faudra diffuser plus efficacement cette conclusion auprès des personnes atteintes d'un trouble mental ou qui sont susceptibles d'en développer un, ainsi qu'auprès des professionnels de la santé qui envisagent d'autoriser l'usage de cannabis pour ce type de problèmes. Cette observation est particulièrement importante pour les jeunes, puisque les troubles mentaux apparaissent généralement à l'adolescence et au début de l'âge adulte. Par conséquent, il faudra impérativement élaborer des documents visant à sensibiliser les personnes ayant des problèmes de santé mentale aux risques associés à l'usage de cannabis et aux stratégies de réduction des risques, comme les directives canadiennes d'usage de cannabis à faible risque (Fischer et coll., 2017), et mettre sur pied des services de traitement.

Le présent rapport met en évidence les lacunes dans nos connaissances quant au lien de causalité entre l'usage de cannabis et les résultats de santé mentale. Contrairement à l'alcool, pour lequel des normes de santé publique et de recherche définissant l'usage régulier et fort ont été établies, les ouvrages scientifiques ne s'entendent pas sur ce qui constitue un usage régulier de cannabis. Les différences d'interprétation dans la recherche influencent non seulement les résultats de santé mentale observés, mais aussi leur variabilité d'une étude à l'autre. Les différences de fréquence, de dose et de souches de cannabis entre les études complexifient encore davantage l'évaluation des effets du cannabis sur le développement et l'évolution des troubles mentaux. Établir une mesure de la consommation uniforme et une définition officielle de l'usage régulier et fort de cannabis permettrait d'améliorer les études examinant le lien entre le cannabis et les troubles mentaux.

Bibliographie

- Aas, M., B. Etain, F. Bellivier, C. Henry, T. Lagerberg, A. Ringen, ... et M. Leboyer. « Additive effects of childhood abuse and cannabis abuse on clinical expressions of bipolar disorders », *Psychological Medicine*, vol. 44, n° 8 (2014), p. 1653–1662.
- Agosti, V., E. Nunes et F. Levin. « Rates of psychiatric comorbidity among US residents with lifetime cannabis dependence », *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, vol. 28, n° 4 (2002), p. 643–652.
- Allegri, F., M.B. Murri, A. Paparelli, T. Marcacci, M. Braca, M. Menchetti, ... et I. Tarricone. « Current cannabis use and age of psychosis onset: A gender-mediated relationship? Results from an 8-year FEP incidence study in Bologna », *Psychiatry Research*, vol. 210, n° 1 (2013), p. 368–370.
- Almli, L.M., N. Fani, A.K. Smith et K.J. Ressler. « Genetic approaches to understanding post-traumatic stress disorder », *International Journal of Neuropsychopharmacology*, vol. 17, n° 2 (2014), p. 355–370.
- American Psychiatric Association. *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (5^e éd.)*, Arlington (V.A.), chez l'auteur, 2013.
- Andréasson, S., A. Engström, P. Allebeck et U. Rydberg. « Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts », *The Lancet*, vol. 330, n° 8574 (1987), p. 1483–1486.
- Arseneault, L., M. Cannon, R. Poulton, R. Murray, A. Caspi et T.E. Moffitt. « Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study », *British Medical Journal*, vol. 325, n° 7374 (2002), p. 1212–1213.
- Assari, S., R. Mistry, C.H. Caldwell et M.A. Zimmerman. « Marijuana use and depressive symptoms; gender differences in African American adolescents », *Frontiers in Psychology*, vol. 9 (2018), p. 2135.
- Babson, K.A., J. Sottile et D. Morabito. « Cannabis, cannabinoids, and sleep: A review of the literature », *Current Psychiatry Reports*, vol. 19, n° 4 (2017), p. 23.
- Baethge, C., J. Hennen, H.M.K. Khalsa, P. Salvatore, M. Tohen et R.J. Baldessarini. « Sequencing of substance use and affective morbidity in 166 first-episode bipolar I disorder patients », *Bipolar Disorders*, vol. 10, n° 6 (2008), p. 738–741.
- Bahorik, A.L., A. Leibowitz, S.A. Sterling, A. Travis, C. Weisner et D.D. Satre. « Patterns of marijuana use among psychiatry patients with depression and its impact on recovery », *Journal of Affective Disorders*, vol. 213 (2017), p. 168–171.
- Bally, N., D. Zullino et J.-M. Aubry. « Cannabis use and first manic episode », *Journal of Affective Disorders*, vol. 165 (2014), p. 103–108.
- Barajas, A., S. Ochoa, J.E. Obiols et L. Lalucat-Jo. « Gender differences in individuals at high-risk of psychosis: A comprehensive literature review », *The Scientific World Journal*, vol. 2015, art. 430735 (2015).
- Beirness, D.J. et A.J. Porath-Waller. *Dissiper la fumée entourant le cannabis : cannabis au volant – version actualisée*, Ottawa (Ont.), Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances, 2017.
- Bersani, G., F.S. Bersani, E. Caroti, P. Russo, G. Albano, G. Valeriani, ... et O. Corazza. « Negative symptoms as key features of depression among cannabis users: A preliminary report », *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol. 20, n° 3 (2016), p. 547–552.
- Bitencourt, R.M. et R.N. Takahashi. « Cannabidiol as a therapeutic alternative for post-traumatic stress disorder: From bench research to confirmation in human trials », *Frontiers in Neuroscience*, vol. 12 (2018), art. n° 502, p. 1-10.
- Blanco, C., D.S. Hasin, M.M. Wall, L. Flórez-Salamanca, N. Hoertel, S. Wang, ... et M. Olfson. « Cannabis use and risk of psychiatric disorders: Prospective evidence from a US national longitudinal study », *JAMA Psychiatry*, vol. 73, n° 4 (2016), p. 388–395.
- Boggs, D.L., T. Surti, A. Gupta, S. Gupta, M. Niciu, B. Pittman, ... et D.C. D'Souza. « The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial », *Psychopharmacology*, vol. 235, n° 7 (2018), p. 1923–1932.
- Bonn-Miller, M. « Study of four different potencies of smoked marijuana in 76 veterans with PTSD », *ClinicalTrials.gov*, 2019. Consulté sur le site : clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02759185
- Bonn-Miller, M.O., K.A. Babson et R. Vandrey. « Using cannabis to help you sleep: heightened frequency of medical cannabis use among those with PTSD », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 136 (2014), p. 162–165.

- Bonn-Miller, M.O., A.H. Harris et J.A. Trafton. « Prevalence of cannabis use disorder diagnoses among veterans in 2002, 2008, and 2009 », *Psychological Services*, vol. 9, n° 4 (2012), p. 404.
- Borges, G., C.L. Bagge et R. Orozco. « A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality », *Journal of Affective Disorders*, vol. 195 (2016), p. 63–74.
- Buckner, J.D., N.B. Schmidt, A.R. Lang, J.W. Small, R.C. Schlauch et P.M. Lewinsohn. « Specificity of social anxiety disorder as a risk factor for alcohol and cannabis dependence », *Journal of Psychiatric Research*, vol. 42, n° 3 (2008), p. 230–239.
- Buckner, J.D. et M.J. Zvolensky. « Cannabis and related impairment: The unique roles of cannabis use to cope with social anxiety and social avoidance », *American Journal on Addictions*, vol. 23, n° 6 (2014), p. 598–603.
- Buckner, J.D., M.J. Zvolensky, A.H. Ecker et E.R. Jeffries. « Cannabis craving in response to laboratory-induced social stress among racially diverse cannabis users: The impact of social anxiety disorder », *Journal of Psychopharmacology*, vol. 30, n° 4 (2016), p. 363–369.
- Buckner, J.D., M.J. Zvolensky, A.H. Ecker, E.R. Jeffries, A.W. Lemke, K.E. Dean, ... et M.W. Gallagher. « Anxiety and cannabis-related problem severity among dually diagnosed outpatients: The impact of false safety behaviors », *Addictive Behaviors*, vol. 70 (2017), p. 49–53.
- Caldeira, K.M., A.M. Arria, K.E. O'Grady, K.B. Vincent et E.D. Wish. « The occurrence of cannabis use disorders and other cannabis-related problems among first-year college students », *Addictive Behaviors*, vol. 33, n° 3 (2008), p. 397–411.
- Casadio, P., C. Fernandes, R.M. Murray et M. Di Forti. « Cannabis use in young people: The risk for schizophrenia », *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 35, n° 8 (2011), p. 1779–1787.
- Caspi, A., T.E. Moffitt, M. Cannon, J. McClay, R. Murray, H. Harrington, ... et A. Braithwaite. « Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene X environment interaction », *Biological Psychiatry*, vol. 57, n° 10 (2005), p. 1117–1127.
- Colizzi, M., C. Iyegbe, J. Powell, G. Ursini, A. Porcelli, A. Bonvino, ... et G. Blasi. « Interaction between functional genetic variation of DRD2 and cannabis use on risk of psychosis », *Schizophrenia Bulletin*, vol. 41, n° 5 (2015), p. 1171–1182.
- Cookey, J., D. Bernier et P.G. Tibbo. « White matter changes in early phase schizophrenia and cannabis use: An update and systematic review of diffusion tensor imaging studies », *Schizophrenia Research*, vol. 156, n° 2-3 (2014), p. 137–142.
- Cornelius, J.R., L. Kirisci, M. Reynolds, D.B. Clark, J. Hayes et R. Tarter. « PTSD contributes to teen and young adult cannabis use disorders », *Addictive Behaviors*, vol. 35, n° 2 (2010), p. 91–94.
- Cogle, J.R., M.O. Bonn-Miller, A.A. Vujanovic, M.J. Zvolensky et K.A. Hawkins. « Posttraumatic stress disorder and cannabis use in a nationally representative sample », *Psychology of Addictive Behaviors*, vol. 25, n° 3 (2011), p. 554–558.
- Cogle, J.R., J.K. Hakes, R.J. Macatee, J. Chavarria et M.J. Zvolensky. « Quality of life and risk of psychiatric disorders among regular users of alcohol, nicotine, and cannabis: An analysis of the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) », *Journal of Psychiatric Research*, vol. 66 (2015), p. 135–141.
- Crane, N.A., S.A. Langenecker et R.J. Mermelstein. « Gender differences in the associations among marijuana use, cigarette use, and symptoms of depression during adolescence and young adulthood », *Addictive Behaviors*, vol. 49 (2015), p. 33–39.
- Crocker, C.E. et P.G. Tibbo. « The interaction of gender and cannabis in early phase psychosis », *Schizophrenia Research*, vol. 194 (2018), p. 18–25.
- Danielsson, A.-K., A. Lundin, E. Agardh, P. Allebeck et Y. Forsell. « Cannabis use, depression and anxiety: A 3-year prospective population-based study », *Journal of Affective Disorders*, vol. 193 (2016), p. 103–108.
- Dekker, N., J. Meijer, M. Koeter, W. van den Brink, N. van Beveren, R. Kahn, ... et R. Bruggeman. « Age at onset of non-affective psychosis in relation to cannabis use, other drug use and gender », *Psychological medicine*, vol. 42, n° 9 (2012), p. 1903–1911.

- Delforterie, M.J., M.T. Lynskey, A.C. Huizink, H.E. Creemers, J.D. Grant, L.R. Few, ... et K.K. Bucholz. « The relationship between cannabis involvement and suicidal thoughts and behaviors », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 150 (2015), p. 98–104.
- DeVylder, J.E. et E.P. Lukens. « Family history of schizophrenia as a risk factor for axis I psychiatric conditions », *Journal of Psychiatric Research*, vol. 47, n° 2 (2013), p. 181–187.
- Di Forti, M., A. Marconi, E. Carra, S. Fraiteta, A. Trotta, M. Bonomo, ... et R.M. Murray. « Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: A case-control study », *The Lancet Psychiatry*, vol. 2, n° 3 (2015), p. 233–238.
- Di Forti, M., C. Morgan, P. Dazzan, C. Pariante, V. Mondelli, T.R. Marques, ... et A. Paparelli. « High-potency cannabis and the risk of psychosis », *British Journal of Psychiatry*, vol. 195, n° 6 (2009), p. 488–491.
- Di Forti, M., H. Sallis, F. Allegri, A. Trotta, L. Ferraro, S.A. Stilo, ... et R.M. Murray. « Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users », *Schizophrenia Bulletin*, vol. 40, n° 6 (2014), p. 1509–1517.
- Dincheva, I., A.T. Drysdale, C.A. Hartley, D.C. Johnson, D. Jing, E.C. King, ... et F.S. Lee. « FAAH genetic variation enhances fronto-amygdala function in mouse and human », *Nature Communications*, vol. 6 (2015), p. 6395.
- Dube, S.R., R.F. Anda, V.J. Felitti, D.P. Chapman, D.F. Williamson et W.H. Giles. « Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: Findings from the Adverse Childhood Experiences Study », *JAMA*, vol. 286, n° 24 (2001), p. 3089–3096.
- Duperrouzel, J., S.W. Hawes, C. Lopez-Quintero, I. Pacheco-Colón, J. Comer et R. Gonzalez. « The association between adolescent cannabis use and anxiety: A parallel process analysis », *Addictive Behaviors*, vol. 78 (2018), p. 107–113.
- Eades, J. « Evaluating safety and efficacy of cannabis in participants with chronic posttraumatic stress disorder », *ClinicalTrials.gov*, 2019. Consulté sur le site : clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02517424
- ElSohly, M.A., Z. Mehmedic, S. Foster, C. Gon, S. Chandra et J.C. Church. « Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995–2014): Analysis of current data in the United States », *Biological Psychiatry*, vol. 79, n° 7 (2016), p. 613–619.
- ElTayebani, M., M. ElGamal, R. Roshdy et S. Al-Khadary. « Gender difference in affective and nonaffective psychosis », *Egyptian Journal of Psychiatry*, vol. 35, n° 1 (2014), p. 45–55.
- Englund, A., T.P. Freeman, R.M. Murray et P. McGuire. « Can we make cannabis safer? », *The Lancet Psychiatry*, vol. 4, n° 8 (2017), p. 643–648.
- Estrada, G., M. Fatjó-Vilas, M. Munoz, G. Pulido, M. Minano, E. Toledo, ... et S. Miret. « Cannabis use and age at onset of psychosis: Further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism », *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 123, n° 6 (2011), p. 485–492.
- Feingold, D., M. Weiser, J. Rehm et S. Lev-Ran. « The association between cannabis use and mood disorders: a longitudinal study », *Journal of Affective Disorders*, vol. 172 (2015), p. 211–218.
- Fleming, K. et A. McKiernan. *Parler pot avec les jeunes : un guide de communication sur le cannabis pour les alliés des jeunes*, Ottawa (Ont.), Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances, 2018.
- Filatova, S., R. Marttila, H. Koivumaa-Honkanen, T. Nordström, J. Veijola, P. Mäki, ... et K. Moilanen. « A comparison of the cumulative incidence and early risk factors for psychotic disorder in young adults in the Northern Finland birth cohorts 1966 and 1986 », *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, vol. 26, n° 3 (2017), p. 314–324.
- Fischer, B., C. Russell, P. Sabioni, W. van den Brink, B. Le Foll, W. Hall, ... et R. Room. « Lower-risk cannabis use guidelines (LRCUG): An evidence-based update », *American Journal of Public Health*, vol. 107, n° 8 (2017).
- Foster, K.T., N. Li, E.A. McClure, S.C. Sonne et K.M. Gray. « Gender differences in internalizing symptoms and suicide risk among men and women seeking treatment for cannabis use disorder from late adolescence to middle adulthood », *Journal of Substance Abuse Treatment*, vol. 66 (2016), p. 16–22.

- Franklin, J.C., J.D. Ribeiro, K.R. Fox, K.H. Bentley, E.M. Kleiman, X. Huang, ... et M.K. Nock. « Risk factors for suicidal thoughts and behaviors: a meta-analysis of 50 years of research », *Psychological Bulletin*, vol. 143, n° 2 (2017), p. 187–232.
- Freeman, A., R. Mergl, E. Kohls, A. Székely, R. Gusmao, E. Arensman, ... et C. Rummel-Kluge. « A cross-national study on gender differences in suicide intent », *BMC Psychiatry*, vol. 17, n° 1 (2017), art. n° 234, p. 1-11.
- Gabrys, R. et A. Porath. *Dissiper la fumée entourant le cannabis: usage régulier et fonctionnement cognitif*, Ottawa (Ont.), Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances, 2019.
- Gage, S.H., M. Hickman, J. Heron, M.R. Munafò, G. Lewis, J. Macleod et S. Zammit. « Associations of cannabis and cigarette use with depression and anxiety at age 18: findings from the avon longitudinal study of parents and children », *PLoS One*, vol. 10, n° 4 (2015), p. e0122896.
- Gage, S.H., H.J. Jones, S. Burgess, J. Bowden, G.D. Smith, S. Zammit et M.R. Munafò. « Assessing causality in associations between cannabis use and schizophrenia risk: a two-sample Mendelian randomization study », *Psychological Medicine*, vol. 47, n° 5 (2017), p. 971–980.
- Gentes, E.L., A.R. Schry, T.A. Hicks, C.P. Clancy, C.F. Collie, A.C. Kirby, ... et P.S. Calhoun. « Prevalence and correlates of cannabis use in an outpatient VA posttraumatic stress disorder clinic », *Psychology of Addictive Behaviors*, vol. 30, n° 3 (2016), p. 415–421.
- George, T. et F. Vaccarino (éd.). *Toxicomanie au Canada : Les effets de la consommation de cannabis pendant l'adolescence*, Ottawa (Ont.), Centre canadien de lutte contre les toxicomanies, 2015.
- Gibbs, M., C. Winsper, S. Marwaha, E. Gilbert, M. Broome et S.P. Singh. « Cannabis use and mania symptoms: A systematic review and meta-analysis », *Journal of Affective Disorders*, vol. 171 (2015), p. 39–47.
- Giordano, G.N., H. Ohlsson, K. Sundquist, J. Sundquist et K. Kendler. « The association between cannabis abuse and subsequent schizophrenia: a Swedish national co-relative control study », *Psychological Medicine*, vol. 45, n° 2 (2015), p. 407–414.
- Gobbi, G., T. Atkin, T. Zytynski, S. Wang, S. Askari, J. Boruff, ... et N. Dendukuri. « Association of cannabis use in adolescence and risk of depression, anxiety, and suicidality in young adulthood: A systematic review and meta-analysis », *JAMA Psychiatry*, vol. 76, n° 4 (2019), p. 426–434.
- Gorelick, D.A. « Psychiatric comorbidity of cannabis use disorder ». Dans I. Montoya et S. Weiss (éd.), *Cannabis use disorders*, Heidelberg (Allemagne), Springer, 2019, p. 113–125.
- Grunberg, V.A., K.A. Cordova, L. Bidwell et T.A. Ito. « Can marijuana make it better? Prospective effects of marijuana and temperament on risk for anxiety and depression », *Psychology of Addictive Behaviors*, vol. 29, n° 3 (2015), p. 590–602.
- Guimaraes, F., N. Rodrigues, N. Silva et F. Gomes. « Cannabidiol as an antipsychotic drug », *Schizophrenia Bulletin*, vol. 44, suppl. 1 (2018), p. S21–S22.
- Hall, W. et K. Morley. « Possible causes and consequences of reduced perceptions of the risks of using cannabis », *Clinical Toxicology*, vol. 53, n° 3 (2015), p. 141–142.
- Haney, M. et A.E. Evins. « Does cannabis cause, exacerbate or ameliorate psychiatric disorders? An oversimplified debate discussed », *Neuropsychopharmacology*, vol. 41, n° 2 (2016), p. 393–401.
- Hango, D. et S. LaRoche-Côté. *Association entre la fréquence de consommation de cannabis et certains indicateurs sociaux*, Ottawa (Ont.), Statistique Canada, 2018.
- Hanna, R.C., J.M. Perez et S. Ghose. « Cannabis and development of dual diagnoses: A literature review », *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, vol. 43, n° 4 (2017), p. 442–455.
- Hariri, A.R., A. Gorka, L.W. Hyde, M. Kimak, I. Halder, F. Ducci, ... et S.B. Manuck. « Divergent effects of genetic variation in endocannabinoid signaling on human threat-and reward-related brain function », *Biological Psychiatry*, vol. 66, n° 1 (2009), p. 9–16.
- Hawton, K., C. Casañas i Comabella, C. Haw et K. Saunders. « Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review », *Journal of Affective Disorders*, vol. 147, n° 1–3 (2013), p. 17–28.

- Hayatbakhsh, M.R., J.M. Najman, K. Jamrozik, A.A. Mamun, R. Alati et W. Bor. « Cannabis and anxiety and depression in young adults: A large prospective study », *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, vol. 46, n° 3 (2007), p. 408–417.
- Henquet, C., L. Krabbendam, R. de Graaf, M. ten Have et J. van Os. « Cannabis use and expression of mania in the general population », *Journal of Affective Disorders*, vol. 95, n° 1–3 (2006), p. 103–110.
- Henquet, C., R. Murray, D. Linszen et J. van Os. « The environment and schizophrenia: The role of cannabis use », *Schizophrenia Bulletin*, vol. 31, n° 3 (2005), p. 608–612.
- Hor, K. et M. Taylor. « Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors », *Journal of Psychopharmacology*, vol. 24, suppl. 4 (2010), p. 81–90.
- Hosseini, S. et M. Oremus. « The effect of age of initiation of cannabis use on psychosis, depression, and anxiety among youth under 25 years », *Revue canadienne de psychiatrie*, publication en ligne anticipée, 2018. Consulté sur le site : doi.org/10.1177/0706743718809339
- Hser, Y.I., L.J. Mooney, D. Huang, Y. Zhu, R.L. Tomko, E. McClure, ... et K.M. Gray. « Reductions in cannabis use are associated with improvements in anxiety, depression, and sleep quality, but not quality of life », *Journal of Substance Abuse Treatment*, vol. 81 (2017), p. 53–58.
- Huestis, M.A. « Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, Δ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol ». Dans R.G. Pertwee (éd.), *Cannabinoids*, Heidelberg (Allemagne), Springer, 2005, p. 657–690.
- Hunt, G.E., M.M. Large, M. Cleary, H.M.X. Lai et J.B. Saunders. « Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 191 (2018), p. 234–258.
- Iseger, T.A. et M.G. Bossong. « A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans », *Schizophrenia Research*, vol. 162, n° 1–3 (2015), p. 153–161.
- Jacobson, M.R., J.J. Watts, I. Boileau, J. Tong et R. Mizrahi. « A systematic review of phytocannabinoid exposure on the endocannabinoid system: Implications for psychosis », *European Neuropsychopharmacology*, vol. 29, n° 3 (2019), p. 330–348.
- Jacobus, J., L.M. Squeglia, S. Escobar, B.M. McKenna, M.M. Hernandez, K.S. Bagot, ... et M.A. Huestis. « Changes in marijuana use symptoms and emotional functioning over 28-days of monitored abstinence in adolescent marijuana users », *Psychopharmacology*, vol. 234, n° 23–24 (2017), p. 3431–3442.
- Jetly, R., A. Heber, G. Fraser et D. Boisvert. « The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study », *Psychoneuroendocrinology*, vol. 51 (2015), p. 585–588.
- Johnson, M.J., J.D. Pierce, S. Mavandadi, J. Klaus, D. Defelice, E. Ingram et D.W. Oslin. « Mental health symptom severity in cannabis using and non-using veterans with probable PTSD », *Journal of Affective Disorders*, vol. 190 (2016), p. 439–442.
- Kalant, H. et A. Porath-Waller. *Dissiper la fumée entourant le cannabis : usage de cannabis et de cannabinoïdes à des fins médicales – version actualisée*, Ottawa (Ont.), Centre canadien de lutte contre les toxicomanies, 2016.
- Karcher, N.R., D.M. Barch, C.H. Demers, D.A. Baranger, A.C. Heath, M.T. Lynskey et A. Agrawal. « Genetic predisposition vs individual-specific processes in the association between psychotic-like experiences and cannabis use », *JAMA Psychiatry*, vol. 76, n° 1 (2019), p. 87–94.
- Kedzior, K.K. et L.T. Laeber. « A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population—a meta-analysis of 31 studies », *BMC Psychiatry*, vol. 14, n° 1 (2014), p. 136.
- Ketcherside, A. et F.M. Filbey. « Mediating processes between stress and problematic marijuana use », *Addictive Behaviors*, vol. 45 (2015), p. 113–118.
- Khan, S. *Troubles concomitants de santé mentale et de consommation d'alcool ou de drogues au Canada*, Ottawa (Ont.), Statistique Canada, 2017.

- Konefal, S., P. Kent et A. Porath. *Dissiper la fumée entourant le cannabis : effets du cannabis pendant la grossesse – version actualisée*, Ottawa (Ont.), Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances, 2018.
- Krysinska, K. et D. Lester. « Post-traumatic stress disorder and suicide risk: a systematic review », *Archives of Suicide Research*, vol. 14, n° 1 (2010), p. 1–23.
- Kuepper, R., J. van Os, R. Lieb, H.-U. Wittchen et C. Henquet. « Do cannabis and urbanicity co-participate in causing psychosis? Evidence from a 10-year follow-up cohort study », *Psychological Medicine*, vol. 41, n° 10 (2011), p. 2121–2129.
- Kung, H.-C., J.L. Pearson et X. Liu. « Risk factors for male and female suicide decedents ages 15–64 in the United States », *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol. 38, n° 8 (2003), p. 419–426.
- Kung, H.-C., J.L. Pearson et R. Wei. « Substance use, firearm availability, depressive symptoms, and mental health service utilization among white and African American suicide decedents aged 15 to 64 years », *Annals of Epidemiology*, vol. 15, n° 8 (2005), p. 614–621.
- Lagerberg, T.V., K. Sundet, S.R. Aminoff, A.O. Berg, P.A. Ringen, O.A. Andreassen et I. Melle. « Excessive cannabis use is associated with earlier age at onset in bipolar disorder », *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 261, n° 6 (2011), p. 397–405.
- Lange, E.H., R. Nesvåg, P.A. Ringen, C.B. Hartberg, U.K. Haukvik, O.A. Andreassen, ... et I. Agartz. « One year follow-up of alcohol and illicit substance use in first-episode psychosis: does gender matter? », *Comprehensive Psychiatry*, vol. 55, n° 2 (2014), p. 274–282.
- Leadbeater, B.J., M.E. Ames et A.N. Linden-Carmichael. « Age-varying effects of cannabis use frequency and disorder on symptoms of psychosis, depression and anxiety in adolescents and adults », *Addiction*, vol. 114, n° 2 (2019), p. 278–293.
- LeDoux, J.E. « Emotion circuits in the brain », *Annual Review of Neuroscience*, vol. 23, n° 1 (2000), p. 155–184.
- Lee, J.Y., J.S. Brook, S.J. Finch et D.W. Brook. « Trajectories of cannabis use beginning in adolescence associated with symptoms of posttraumatic stress disorder in the mid-thirties », *Substance Abuse*, vol. 39, n° 1 (2018), p. 39–45.
- Levine, A., K. Clemenza, M. Rynn et J. Lieberman. « Evidence for the risks and consequences of adolescent cannabis exposure », *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, vol. 56, n° 3 (2017), p. 214–225.
- Lev-Ran, S., B. Le Foll, K. McKenzie, T.P. George et J. Rehm. « Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: characteristics, co-morbidities and clinical correlates », *Psychiatry Research*, vol. 209, n° 3 (2013), p. 459–465.
- Lev-Ran, S., M. Roerecke, B. Le Foll, T.P. George, K. McKenzie et J. Rehm. « The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies », *Psychological Medicine*, vol. 44, n° 4 (2014), p. 797–810.
- Libuy, N., V. de Angel, C. Ibáñez, R.M. Murray et A.P. Mundt. « The relative prevalence of schizophrenia among cannabis and cocaine users attending addiction services », *Schizophrenia Research*, vol. 194 (2018), p. 13–17.
- Lodhi, R.J., Y. Wang, D. Rossolatos, G. MacIntyre, A. Bowker, C. Crocker, ... et A. Loverock. « Investigation of the COMT Val158Met variant association with age of onset of psychosis, adjusting for cannabis use », *Brain and Behavior*, vol. 7, n° 11 (2017), p. e00850.
- Loflin, M.J., K.A. Babson et M.O. Bonn-Miller. « Cannabinoids as therapeutic for PTSD », *Current Opinion in Psychology*, vol. 14 (2017), p. 78–83.
- Lorenzetti, V., N. Solowij et M. Yücel. « The role of cannabinoids in neuroanatomic alterations in cannabis users », *Biological Psychiatry*, vol. 79, n° 7 (2016), p. e17–e31.
- Lucatch, A.M., A.S. Coles, K.P. Hill et T.P. George. « Cannabis and mood disorders », *Current Addiction Reports*, vol. 5, n° 3 (2018), p. 336–345.
- Lynskey, M.T., A.L. Glowinski, A.A. Todorov, K.K. Bucholz, P.A. Madden, E.C. Nelson, ... A.C. Heath. « Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use », *Archives of General Psychiatry*, vol. 61, n° 10 (2004), p. 1026–1032.
- Malone, D.T., M.N. Hill et T. Rubino. « Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models », *British Journal of Pharmacology*, vol. 160, n° 3 (2010), p. 511–522.

- Mammen, G., S. Rueda, M. Roerecke, S. Bonato, S. Lev-Ran et J. Rehm. « Association of cannabis with long-term clinical symptoms in anxiety and mood disorders: A systematic review of prospective studies », *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 79, n° 4 (2018).
- Mané, A., D. Bergé, M.J. Penzol, M. Parellada, M. Bioque, A. Lobo, ... et A.M. Sánchez-Torres. « Cannabis use, COMT, BDNF and age at first-episode psychosis », *Psychiatry Research*, vol. 250 (2017), p. 38–43.
- Manhapra, A., E. Stefanovics et R. Rosenheck. « Treatment outcomes for veterans with PTSD and substance use: Impact of specific substances and achievement of abstinence », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 156 (2015), p. 70–77.
- Marconi, A., M. Di Forti, C.M. Lewis, R.M. Murray et E. Vassos. « Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis », *Schizophrenia Bulletin*, vol. 42, n° 5 (2016), p. 1262–1269.
- McGuire, P., P. Robson, W.J. Cubala, D. Vasile, P.D. Morrison, R. Barron, ... et S. Wright. « Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial », *American Journal of Psychiatry*, vol. 175, n° 3 (2017), p. 225–231.
- McInnis, O. et D. Plecas. *Dissiper la fumée entourant le cannabis : les troubles respiratoires causés par l'inhalation de cannabis – version actualisée*, Ottawa (Ont.), Centre canadien de lutte contre les toxicomanies, 2016.
- McKiernan, A. et K. Fleming. *Les perceptions des jeunes Canadiens sur le cannabis*, Ottawa (Ont.), Centre canadien de lutte contre les toxicomanies, 2017.
- McLoughlin, B.C., J.A. Pushpa-Rajah, D. Gillies, J. Rathbone, H. Variend, E. Kalakouti et K. Kyprianou. « Cannabis dans le traitement de la schizophrénie », *Base de données des revues systématiques Cochrane*, vol. 10, 2014, CD004837.
- Michopoulos, V., S.D. Norrholm et T. Jovanovic. « Diagnostic biomarkers for posttraumatic stress disorder: promising horizons from translational neuroscience research », *Biological Psychiatry*, vol. 78, n° 5 (2015), p. 344–353.
- Misiak, B., F. Stramecki, Ł. Gawęda, K. Prochwicz, M.M. Sasiadek, A.A. Moustafa et D. Frydecka. « Interactions between variation in candidate genes and environmental factors in the etiology of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review », *Molecular Neurobiology*, vol. 55, n° 6 (2018), p. 5075–5100.
- Moitra, E., B.J. Anderson et M.D. Stein. « Reductions in cannabis use are associated with mood improvement in female emerging adults », *Depression and Anxiety*, vol. 33, n° 4 (2016), p. 332–338.
- Moore, T.H., S. Zammit, A. Lingford-Hughes, T.R. Barnes, P.B. Jones, M. Burke et G. Lewis. « Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: A systematic review », *The Lancet*, vol. 370, n° 9584 (2007), p. 319–328.
- Morgan, C., T. Freeman, J. Powell et H. Curran. « AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers », *Translational Psychiatry*, vol. 6, n° 2 (2016), p. e738.
- Myles, N., H. Newall, O. Nielssen et M. Large. « The association between cannabis use and earlier age at onset of schizophrenia and other psychoses: meta-analysis of possible confounding factors », *Current pharmaceutical design*, vol. 18, n° 32 (2012), p. 5055–5069.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research*, Washington (D.C.), National Academies Press, 2017.
- Neumeister, A., M.D. Normandin, R.H. Pietrzak, D. Piomelli, M.-Q. Zheng, A. Gujarró-Anton, ... et S. Najafzadeh. « Elevated brain cannabinoid CB1 receptor availability in post-traumatic stress disorder: A positron emission tomography study », *Molecular Psychiatry*, vol. 18, n° 9 (2013), p. 1034–1040.
- Nielsen, S., N. Toftdahl, M. Nordentoft et C. Hjorthøj. « Association between alcohol, cannabis, and other illicit substance abuse and risk of developing schizophrenia: A nationwide population based register study », *Psychological Medicine*, vol. 47, n° 9 (2017), p. 1668–1677.
- Nock, M.K., G. Borges, E.J. Bromet, C.B. Cha, R.C. Kessler et S. Lee. « Suicide and suicidal behavior », *Epidemiologic Reviews*, vol. 30, n° 1 (2008), p. 133–154.

- Ochoa, S., J. Usall, J. Cobo, X. Labad et J. Kulkarni. « Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: A comprehensive literature review », *Schizophrenia Research and Treatment* (2012).
- Olf, M. « Sex and gender differences in post-traumatic stress disorder: An update », *European Journal of Psychotraumatology*, vol. 8, suppl. 4 (2017), art. 1351204.
- Otten, R., A.C. Huizink, K. Monshouwer, H.E. Creemers et S. Onrust. « Cannabis use and symptoms of anxiety in adolescence and the moderating effect of the serotonin transporter gene », *Addiction Biology*, vol. 22, n° 4 (2017), p. 1081–1089.
- Patton, G.C., C. Coffey, J.B. Carlin, L. Degenhardt, M. Lynskey et W. Hall. « Cannabis use and mental health in young people: cohort study », *British Medical Journal*, vol. 325, n° 7374 (2002), p. 1195–1198.
- Pelayo-Terán, J.M., R. Pérez-Iglesias, I. Mata, E. Carrasco-Marín, J.L. Vázquez-Barquero et B. Crespo-Facorro. « Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met variations and cannabis use in first-episode non-affective psychosis: clinical-onset implications », *Psychiatry Research*, vol. 179, n° 3 (2010), p. 291–296.
- Pietrzak, R.H., Y. Huang, S. Corsi-Travali, M.-Q. Zheng, S.-F. Lin, S. Henry, ... et A. Neumeister. « Cannabinoid type 1 receptor availability in the amygdala mediates threat processing in trauma survivors », *Neuropsychopharmacology*, vol. 39, n° 11 (2014), p. 2519–2528.
- Pitman, R.K., A.M. Rasmusson, K.C. Koenen, L.M. Shin, S.P. Orr, M.W. Gilbertson, ... et I. Liberzon. « Biological studies of post-traumatic stress disorder », *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 13, n° 11 (2012), p. 769–787.
- Power, R.A., K.J. Verweij, M. Zuhair, G.W. Montgomery, A.K. Henders, A.C. Heath, ... et N.G. Martin. « Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis », *Molecular Psychiatry*, vol. 19, n° 11 (2014), p. 1201–1204.
- Proal, A.C., J. Fleming, J.A. Galvez-Buccollini et L.E. DeLisi. « A controlled family study of cannabis users with and without psychosis », *Schizophrenia Research*, vol. 152, n° 1 (2014), p. 283–288.
- Qin, P., E. Agerbo et P.B. Mortensen. « Suicide risk in relation to family history of completed suicide and psychiatric disorders: A nested case-control study based on longitudinal registers », *The Lancet*, vol. 360, n° 9340 (2002), p. 1126–1130.
- Rabinak, C.A., M. Angstadt, C.S. Sripada, J.L. Abelson, I. Liberzon, M.R. Milad et K.L. Phan. « Cannabinoid facilitation of fear extinction memory recall in humans », *Neuropharmacology*, vol. 64 (2013), p. 396–402.
- Rabinowitz, J., E. Bromet, J. Lavelle, G. Carlson, B. Kovasznay et J. Schwartz. « Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients », *Psychological Medicine*, vol. 28, n° 6 (1998), p. 1411–1419.
- Rhew, I.C., C.B. Fleming, A. Vander Stoep, S. Nicodimos, C. Zheng et E. McCauley. « Examination of cumulative effects of early adolescent depression on cannabis and alcohol use disorder in late adolescence in a community-based cohort », *Addiction*, vol. 112, n° 11 (2017), p. 1952–1960.
- Rodrigues, S.M., G.E. Schafe et J.E. LeDoux. « Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala », *Neuron*, vol. 44, n° 1 (2004), p. 75–91.
- Rogan, M.T., U.V. Stäubli et J.E. LeDoux. « Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala », *Nature*, vol. 390, n° 6660 (1997), p. 604–607.
- Ross, D.A., M.R. Arbuckle, M.J. Travis, J.B. Dwyer, G.I. van Schalkwyk et K.J. Ressler. « An integrated neuroscience perspective on formulation and treatment planning for posttraumatic stress disorder: an educational review », *JAMA Psychiatry*, vol. 74, n° 4 (2017), p. 407–415.
- Santé Canada. *Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues (ECTAD) : tableaux détaillés de 2017*, Ottawa (Ont.), chez l'auteur, 2018. Consulté sur le site : www.canada.ca/fr/sante-canada/services/enquete-canadienne-tabac-alcool-et-drogues/sommaire-2017/tableaux-detailles-2017.html
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics. « Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci », *Nature*, vol. 511 (2014), p. 421–427.
- Schneider, B. « Substance use disorders and risk for completed suicide », *Archives of Suicide Research*, vol. 13, n° 4 (2009), p. 303–316.

- Segarra, R., N. Ojeda, A. Zabala, J. García, A. Catalán, J.I. Eguíluz et M. Gutiérrez. « Similarities in early course among men and women with a first episode of schizophrenia and schizophreniform disorder », *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 262, n° 2 (2012), p. 95–105.
- Shalit, N., G. Shoval, D. Shlosberg, D. Feingold et S. Lev-Ran. « The association between cannabis use and suicidality among men and women: A population-based longitudinal study », *Journal of Affective Disorders*, vol. 205 (2016), p. 216–224.
- Shishko, I., R. Oliveira, T.A. Moore et K. Almeida. « A review of medical marijuana for the treatment of posttraumatic stress disorder: Real symptom re-leaf or just high hopes? », *The Mental Health Clinician*, vol. 8, n° 2 (2018), p. 86–94.
- Smith, J.M., J. Mader, A.C. Szeto, A.M. Arria, K.C. Winters et T.C.R. Wilkes. « Cannabis use for medicinal purposes among Canadian university students », *Revue canadienne de psychiatrie*, 2019. Consulté sur le site : <https://doi.org/10.1177/0706743718818420>
- Smolkina, M., K.I. Morley, F. Rijdsdijk, A. Agrawal, J.E. Bergin, E.C. Nelson, ... et M.T. Lynskey. « Cannabis and depression: A twin model approach to co-morbidity », *Behavior Genetics*, vol. 47, n° 4 (2017), p. 394–404.
- Statistique Canada. *Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes : santé mentale, 2012*, Ottawa (Ont.), chez l'auteur, 2013.
- Strakowski, S.M., M.P. DelBello, D.E. Fleck et S. Arndt. « The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder », *Biological Psychiatry*, vol. 48, n° 6 (2000), p. 477–485.
- Taub, S., D. Feingold, J. Rehm et S. Lev-Ran. « Patterns of cannabis use and clinical correlates among individuals with Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder », *Comprehensive Psychiatry*, vol. 80 (2018), p. 89–96.
- Temple, E.C., M. Driver et R.F. Brown. « Cannabis use and anxiety: Is stress the missing piece of the puzzle? », *Frontiers in Psychiatry*, vol. 5 (2014), p. 168.
- Tibbo, P., C.E. Crocker, R.W. Lam, J. Meyer, J. Sareen et K.J. Aitchison. « Implications of cannabis legalization on youth and young adults », *Revue canadienne de psychiatrie*, vol. 63, n° 1 (2018), p. 65–71.
- Turecki, G. et D.A. Brent. « Suicide and suicidal behaviour », *The Lancet*, vol. 387, n° 10024 (2016), p. 1227–1239.
- Turna, J., W. Simpson, B. Patterson, P. Lucas et M. Van Ameringen. « Cannabis use behaviors and prevalence of anxiety and depressive symptoms in a cohort of Canadian medicinal cannabis users », *Journal of Psychiatric Research*, vol. 111 (2019), p. 134–139.
- Twomey, C.D. « Association of cannabis use with the development of elevated anxiety symptoms in the general population: a meta-analysis », *Journal of Epidemiology and Community Health*, vol. 71, n° 8 (2017), p. 811–816.
- Van Ameringen, M., C. Mancini, B. Patterson et M.H. Boyle. « Post-traumatic stress disorder in Canada », *CNS Neuroscience & Therapeutics*, vol. 14, n° 3 (2008), p. 171–181.
- van Os, J., M. Bak, M. Hanssen, R. Bijl, R. De Graaf et H. Verdoux. « Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study », *American journal of epidemiology*, vol. 156, n° 4 (2002), p. 319–327.
- van Ours, J.C., J. Williams, D. Fergusson et L.J. Horwood. « Cannabis use and suicidal ideation », *Journal of Health Economics*, vol. 32, n° 3 (2013), p. 524–537.
- van Rossum, I., M. Boomsma, D. Tenback, C. Reed et J. van Os. « Does cannabis use affect treatment outcome in bipolar disorder?: A longitudinal analysis », *The Journal of Nervous and Mental Disease*, vol. 197, n° 1 (2009), p. 35–40.
- Verweij, K.J., A. Abdellaoui, M.G. Nivard, A.S. Cort, L. Ligthart, H.H. Draisma, ... et J.-J. Hottenga. « Genetic association between schizophrenia and cannabis use », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 171 (2017), p. 117–121.
- Wadsworth, E. et D. Hammond. « International differences in patterns of cannabis use among youth: Prevalence, perceptions of harm, and driving under the influence in Canada, England & United States », *Addictive Behaviors*, vol. 90 (2019), p. 171–175.
- Wilkinson, A.L., C.T. Halpern et A.H. Herring. « Directions of the relationship between substance use and depressive symptoms from adolescence to young adulthood », *Addictive Behaviors*, vol. 60 (2016), p. 64–70.
- Wilkinson, S.T., E. Stefanovics et R.A. Rosenheck. « Marijuana use is associated with worse outcomes in symptom severity and violent behavior in patients with PTSD », *The Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 76, n° 9 (2015), p. 1174–1180.

- Yehuda, R., C.W. Hoge, A.C. McFarlane, E. Vermetten, R.A. Lanius, C.M. Nievergelt, ... et S.E. Hyman. « Post-traumatic stress disorder », *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 1 (2015), art. 15057.
- Yücel, M., E. Bora, D.I. Lubman, N. Solowij, W.J. Brewer, S.M. Cotton, ... et S.J. Wood. « The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample », *Schizophrenia Bulletin*, vol. 38, n° 2 (2010), p. 316–330.
- Zammit, S., P. Allebeck, S. Andréasson, I. Lundberg et G. Lewis. « Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: Historical cohort study », *British Medical Journal*, vol. 325, n° 7374 (2002), p. 1199.
- Zorrilla, I., J. Aguado, J. Haro, S. Barbeito, S. Lopez Zurbano, A. Ortiz, ... et A. Gonzalez-Pinto. « Cannabis and bipolar disorder: does quitting cannabis use during manic/mixed episode improve clinical/functional outcomes? », *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 131, n° 2 (2015), p. 100–110.
- Zou, S. et U. Kumar. « Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system », *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, n° 3 (2018), p. 833.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les réviseurs externes pour leurs commentaires sur une version antérieure du rapport. Ce document a été produit grâce à une contribution financière de Santé Canada. Les opinions exprimées ne représentent pas nécessairement celles de Santé Canada.