



Addiction au cannabis

Les liens tabac cannabis

Dr Thomas Guélon



- Le cannabis

- Mentionné pour la première fois autour de 2700 avant JC
- Le chanvre qui donne le Cannabis est une plante connue depuis des milliers d'années
- Usages culturels médicaux et religieux

- le tabac

- Originaire d'Amérique centrale (2500 ans Pré Colombien)
- Rapporté par Jean Nicot à C de Médicis XVIème
- D'abord adopté par les aristocraties Européennes pour ces « vertus médicales »
- Rapidement premières Taxes, Monopoles d'état et sociétés privées se partagent production et vente

Cannabis pharmacologie

Résumé Historique

Année	Évolution	Auteur Principal
1840	1 ^e extrait de Cannabis indica	Schlesinger
1903	Formule brute du cannabinoïde élucidée ($C_{21}H_{30}O_2$)	Frankel
1960	Synthèse du tétrahydrocannabinol	Adams, Todd
1964	Synthèse du Δ^9 -THC	Gaoni, Mechoulam
1966	Synthèse du Δ^8 -THC	Hively
1967	Activité du Δ^9 -THC mise en évidence	Isbell
1970	Δ^9 -THC identifié comme le principe actif du cannabis	Hollister
1971	11OH- Δ^9 -THC identifié comme métabolite essentiel du cannabis	Truitt, Anderson
1990	Découverte du CB1: récepteur spécifique des cannabinoïdes	Howlett
1992	Découverte du premier ligand endogène des récepteurs CB1: anandamide	Devane

Le cannabis aujourd'hui

Prévalence mondiale de la consommation du cannabis: 125 - 203 millions d'adultes*

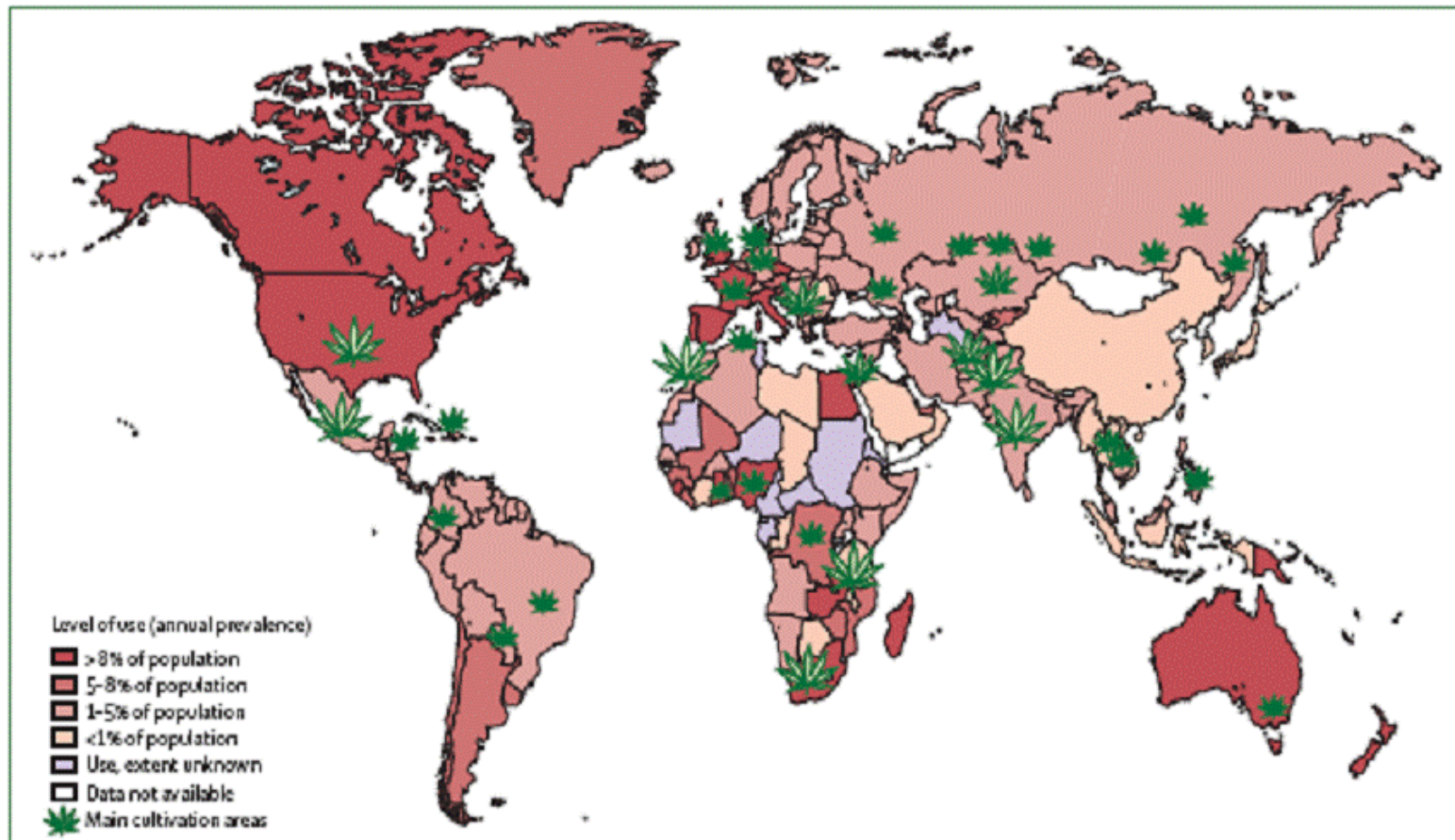


Figure 1: Use of cannabis in 2006-07 (or latest year available)

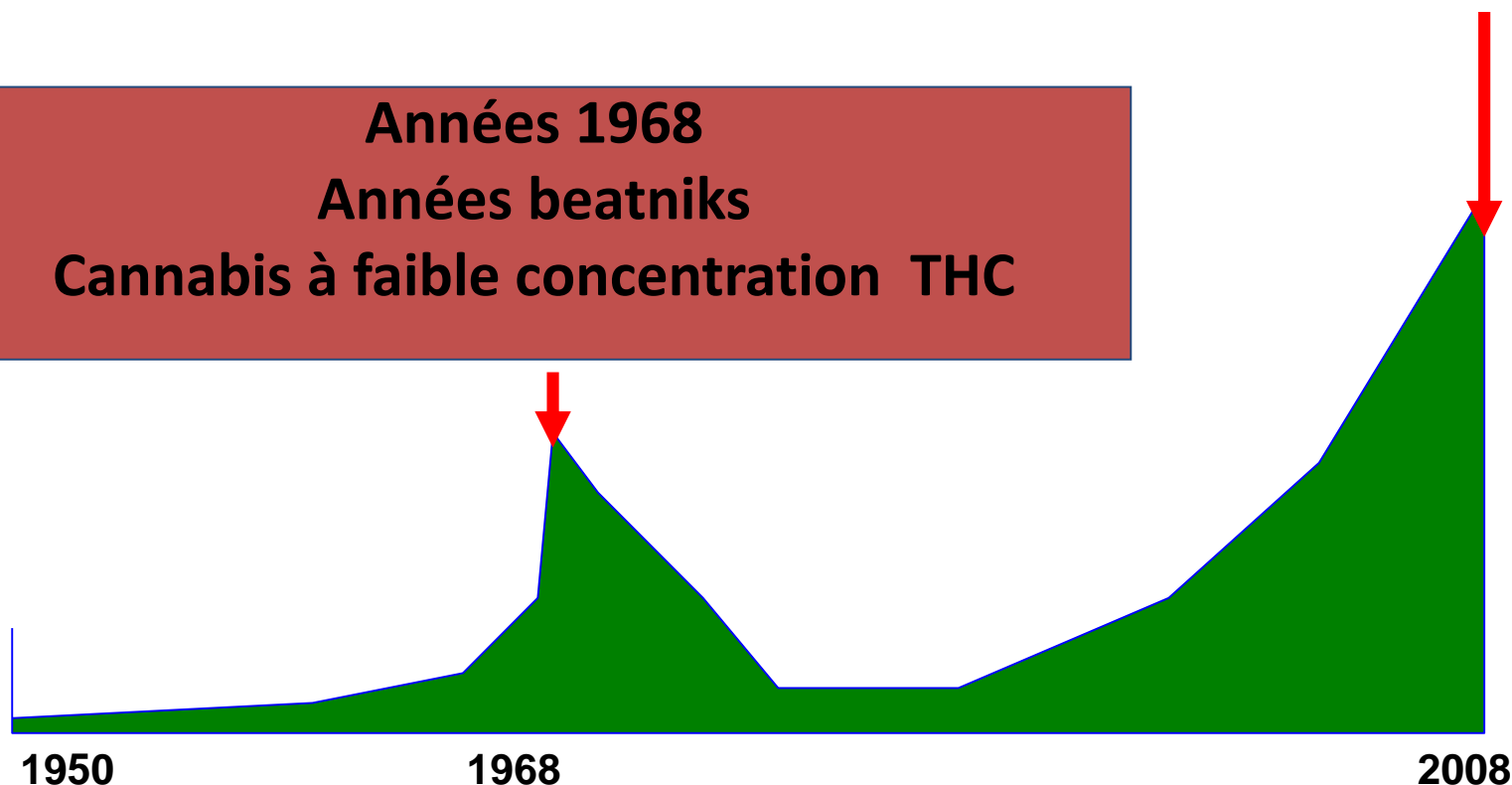
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply official endorsement or acceptance by the UN. Sources: UN Office on Drugs and Crime (UNODC) annual report questionnaires data, US Department of State reports, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Drug Abuse Information Network for Asia and the Pacific (DAINAP), UNODC Global Assessment Programme on Drug Abuse (GAP), and Inter-American Drug Abuse Control Commission (CICAD). Reproduced, with permission, from UNODC.¹

Histoire récente du cannabis

CAN02-HIS06

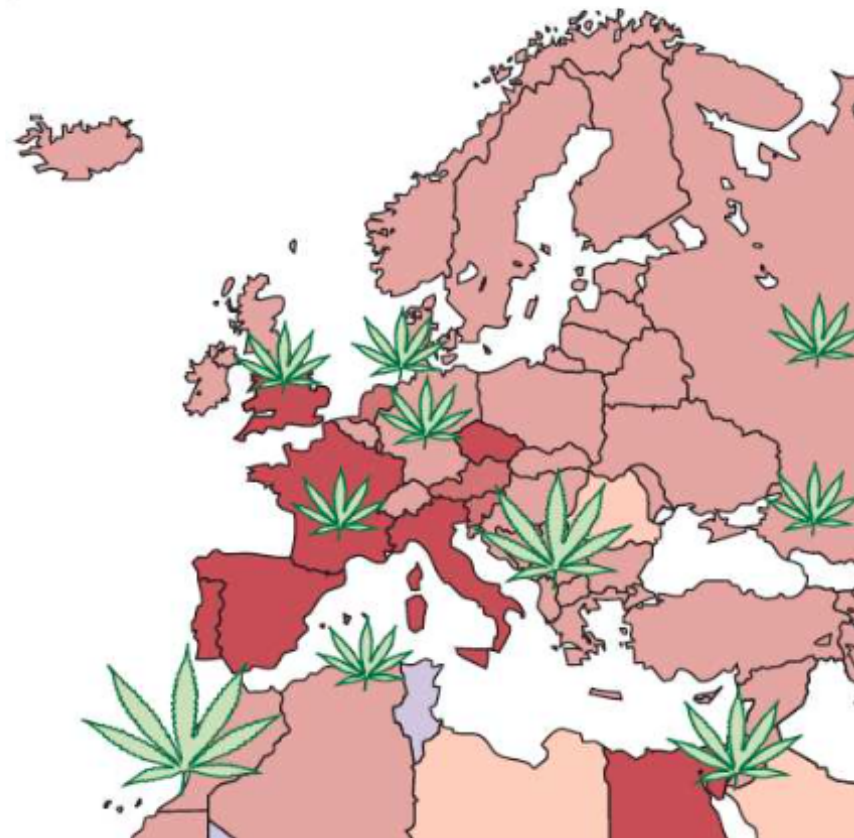
Années 2000
Marché organisé du cannabis
La norme est au cannabis chez les adolescents

Années 1968
Années beatniks
Cannabis à faible concentration THC

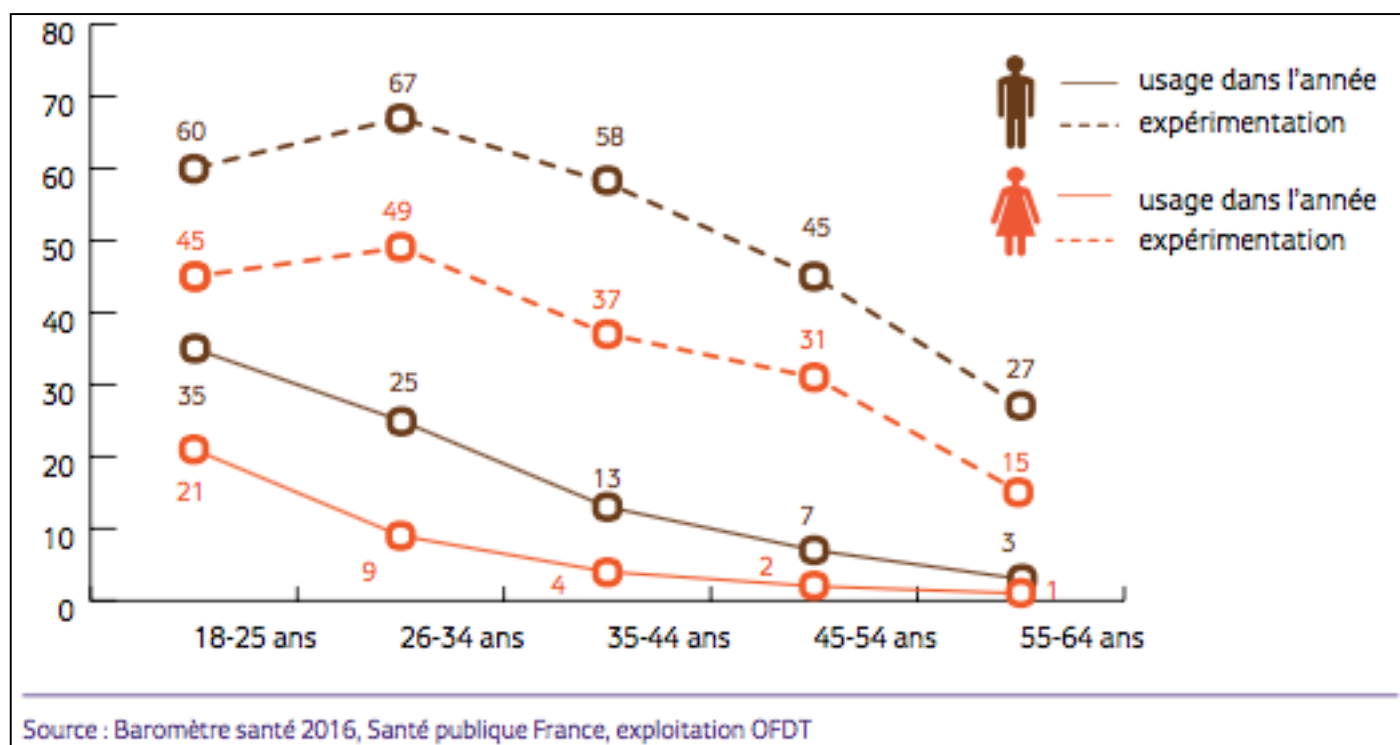


Le cannabis en France

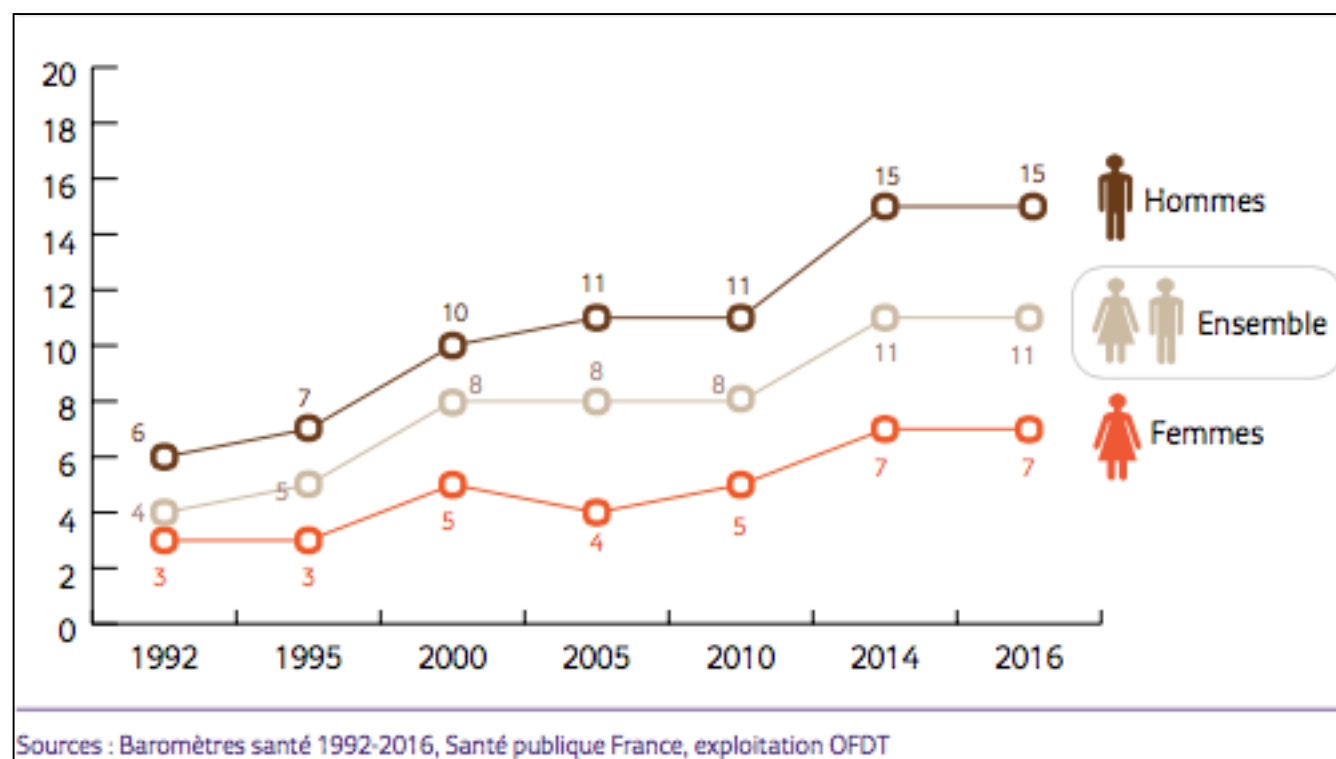
- Presque 4 millions de français l'ont consommé en 2005.¹
- 50% des français de 17 ans l'ont essayé au moins une fois.
- Les français sont parmi les plus gros consommateurs en Europe.



Expérimentation et usage actuel de cannabis en 2016 selon l'âge et le sexe (%)

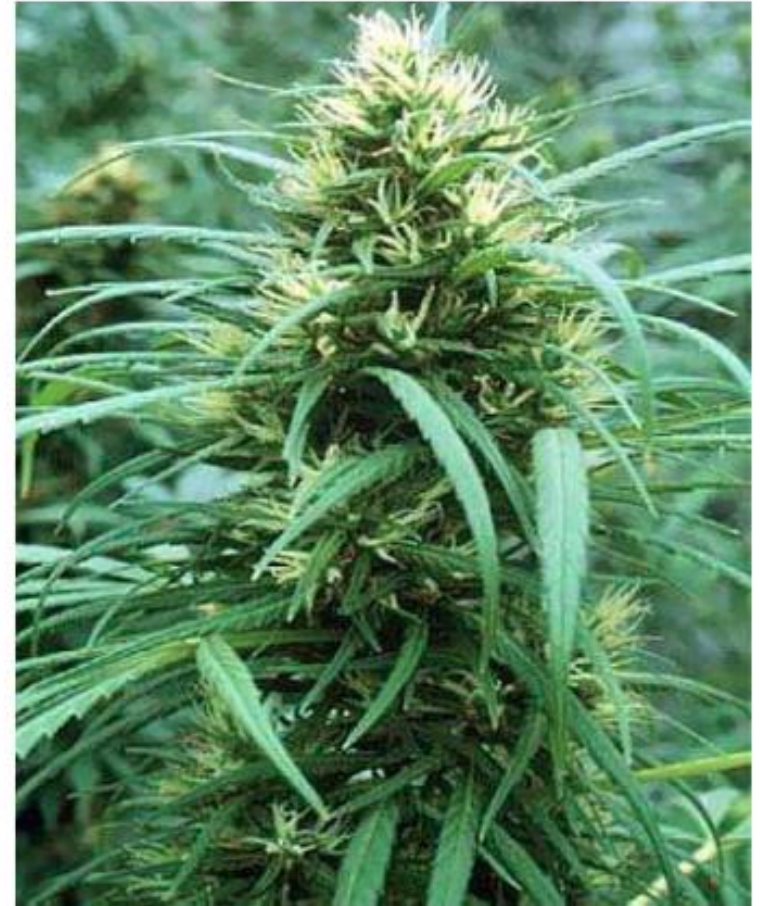


Évolution entre 1992 et 2016 de l'usage actuel de cannabis, selon le sexe (%)



Etude pharmacologique

La plante, les feuilles, la fleur



Blueberry



L'herbe



- Utilisation importante à l'époque des beatniks, remplacé par la résine qui facilité le trafic.
- Revient avec le développement de l'auto culture pour s'affranchir du réseau de « deals » et des engrais et pesticides.
- Composé des feuilles, fleurs et somites séchées
- Peut être fumé, infusé ou ingéré
- THC entre 5% et 22% (skunk)

McLauren et al. (2008) *Addiction*

Résine, Haschisch ou Shit



- Marocain (kaki verdâtre) de 8 à 12 % Tetra Hydro Cannabinol
- Teneur en THC très variable d'un échantillon à l'autre
- Substance chauffée, puis émiétée dans une papier à cigarette et du tabac pour former un joint qui est ensuite fumé

McLaren (2008) *Addiction*

Huile



- Pâte liquide vert foncée voire noire obtenue en mélangeant résine avec solvant (acétone ou essence)
- Peut contenir de 60 à 80 % de THC
- Papier à rouler ou le tabac sont imbibés d'huile puis fumés
- Chauffé, puis on inhale les vapeurs (chasser le dragon)

McLauren et al. (2008) *Addiction*

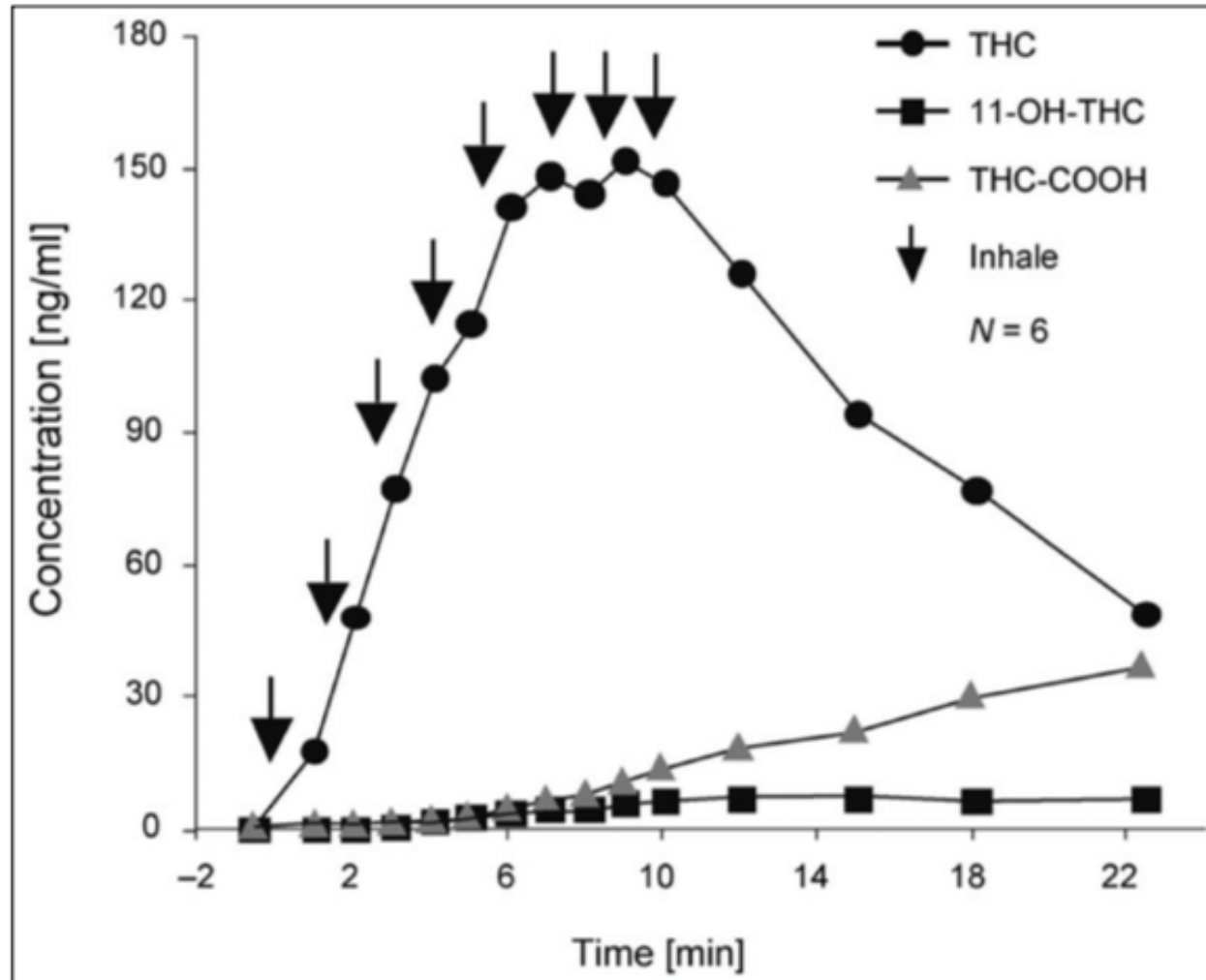
Voies d'administration

- Inhalé: joint, bong, vaporisé sur une flamme
- Enterale: majoon, manzul, lookoums, plats au curry ou les soupes relevés (Thailand, Cambodge), spacecake, brownie...
- Muqueuses: buccale, rectal
- Transcutanée

Pharmacologie

- La résine de cannabis : 400 composants
- un seul est à l'origine des effets psychotropes, le trans-delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 THC)
- La teneur en THC varie en fonction de la provenance
- Substance liquide, instable, huileuse, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool
- Le caractère liposoluble explique le métabolisme du THC

Pharmacocinétique du cannabis fumé



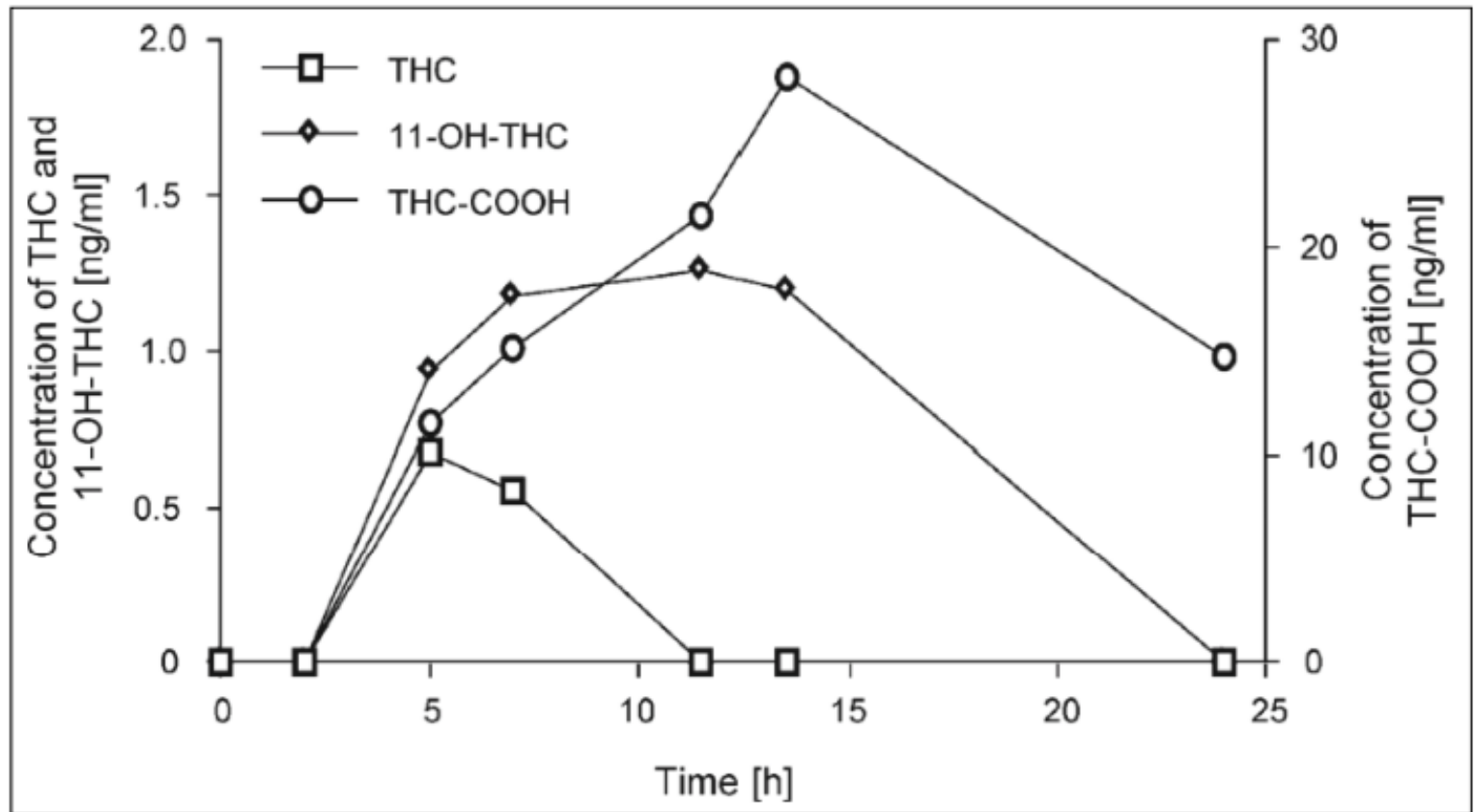
Pic plasmatique = 9 min

Demi vie = 20 min

Indétectable à 2 heures

Voir Huestis (2007) *Chem Biodivers.*

Pharmacocinétique du cannabis per os



Pic plasmatique = 5 heures, 2^{ème} pic possible

Biodisponibilité variable : 4-20%

Demi vie = 9 heures

Indétectable à 11 heures

Voir Huestis (2007) *Chem Biodivers.*

Delta 9 THC: Dépistage biologique

Milieu Biologique	Cannabinoïdes majoritaires	Délai de détection (maxi)	Intérêt	Méthode disponible
Urines	THC-COOH	2 à 7 jours	Dépistage de consommation	Oui, tests rapides
Sang	THC THC-COOH	2 à 10 heures	Dépister ou confirmer consommation récente, identifier un métabolite	Oui GC-MS
Cheveux	THC	Infini	Usage régulier	Oui, GC-MS
Salive	THC	2 à 10 heures	Consommation récente	Oui, test rapide*
Sueur	THC	Variable	Peu d'intérêt	Non

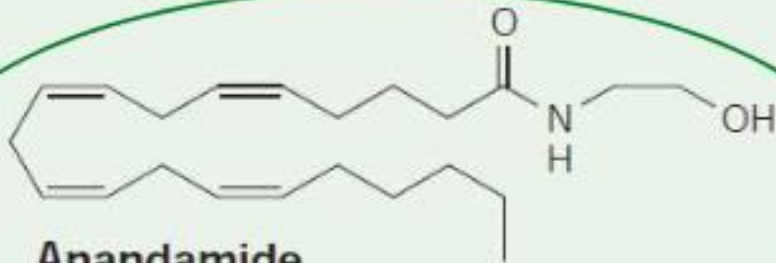
INSERM, Expertise collective, 2001.

*Cirimele et al. (2006) Forensic Sci Int.

Delta 9 THC: pharmacocinétique et métabolisme

- Passage de 15 à 50% du THC inhalé dans la circulation sanguine
- Pic plasmatique = 7 à 10 minutes
- Distribution et stockage dans les tissus adipeux dont le cerveau
- Delta 9 THC métabolisé au niveau hépatique en 11-hydroxyl-THC (psychotrope) et 11-nor-9-carboxy-delta 9-tétrahydrocannabinol (métabolite urinaire, inactif)

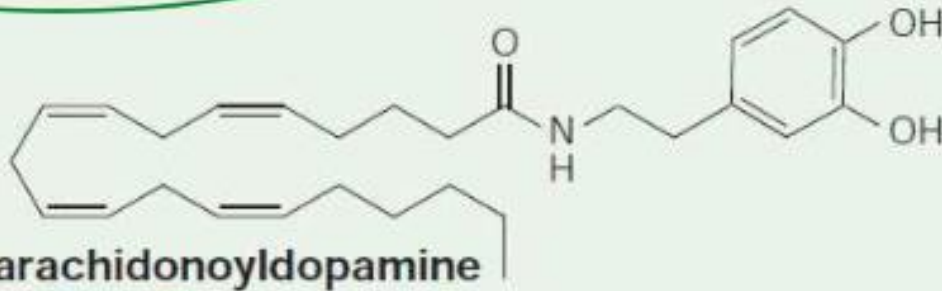
Endocannabinoids



Anandamide



Virodhamine



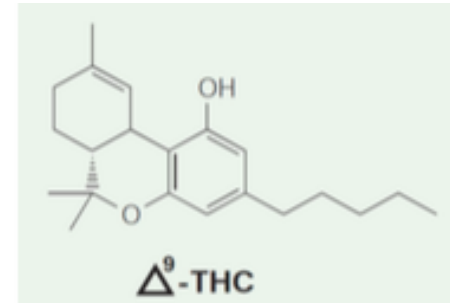
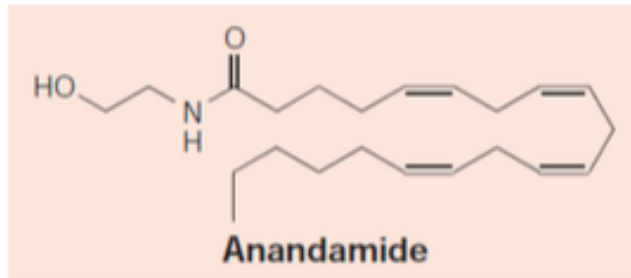
N-arachidonoyldopamine



2-Arachidonoylglycerol



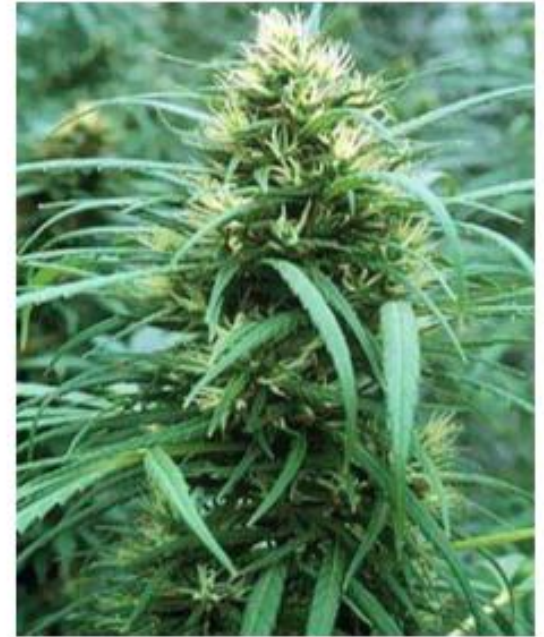
Noladin ether



- Courte durée d'action
- Fabrication « sur place », en fonction des besoins du système
- Faible affinité pour les récepteurs CB1
- Dégradation enzymatique rapide par le FAAH

- Longue durée d'action
- Apports exogènes, distribution ubiquitaire
- Forte affinité pour les récepteurs CB1
- Pas de dégradation enzymatique par le FAAH

Cannabidiol: l'autre cannabinoïde



Cannabis sativa indica

Le cannabidiol est un autre cannabinoïde majeur identifié dans le cannabis

Initialement, aucune activité psychotrope reconnue

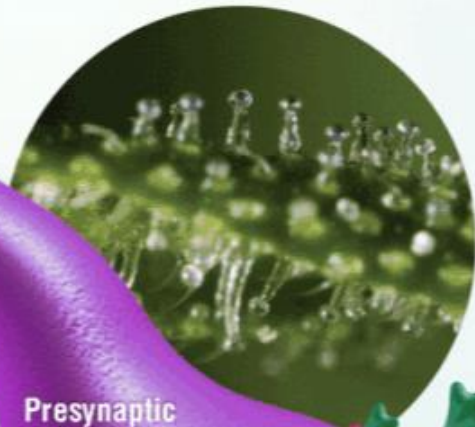
Actuellement, il suscite beaucoup d'attention

The Human Endocannabinoid System

CBD, CBN and THC fit like a lock and key into existing human receptors. These receptors are part of the endocannabinoid system which impact physiological processes affecting pain modulation, memory, and appetite plus anti-inflammatory effects and other immune system responses. The endocannabinoid system comprises two types of receptors, CB1 and CB2, which serve distinct functions in human health and well-being.

CB1 receptors are primarily found in the brain and central nervous system, and to a lesser extent in other tissues.

Receptors are found on cell surfaces



Presynaptic
(sending neuron)

Cannabinoid
Receptor

Neurotransmitters

Receptors



Tetrahydrocannabinol



Cannabidiol



Cannabinol

CB1

CBD does not directly "fit" CB1 or CB2 receptors but has powerful indirect effects still being studied.

CB2

CB2 receptors are mostly in the peripheral organs especially cells associated with the immune system.

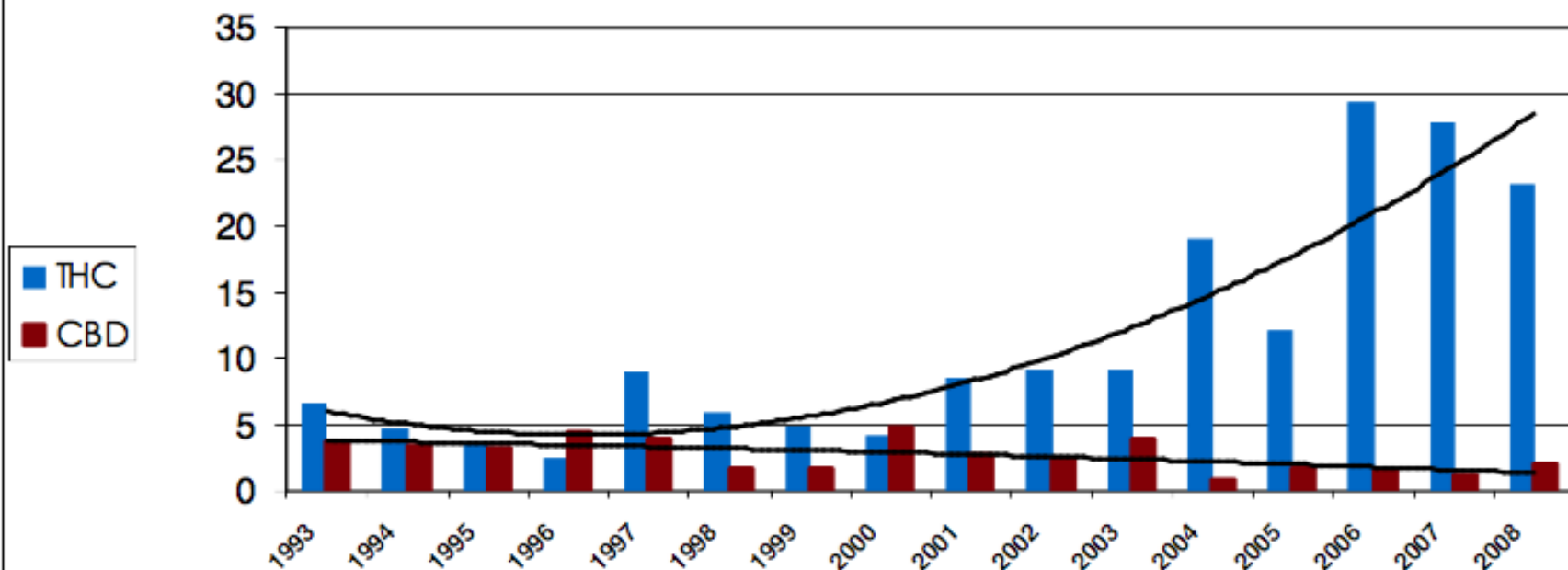




Potency Trends of Δ^9 -THC and Other Cannabinoids in Confiscated Cannabis Preparations from 1993 to 2008*

Zlatko Mehmedic,¹ M.Sc.Pharm.; Suman Chandra,¹ Ph.D.; Desmond Slade,¹ Ph.D.;
Heather Denham,¹ B.A.; Susan Foster,¹ B.A.; Amit S. Patel,^{2,3} Ph.D.; Samir A. Ross,^{1,4} Ph.D.;
Ikhlas A. Khan,^{1,4} Ph.D.; and Mahmoud A. ElSohly,^{1,5} Ph.D.

Echantillons de résine de cannabis USA (n = 464)



DONNEES TABAC ET CANNABIS

- Co-consommation tabac-cannabis **fréquente** (« pétard, joint », narguilé)
- Consommations corrélées avec **renforcement réciproque** par augmentation de la dépendance à chaque produit.
- **Tabac très addictogène, cannabis peu addictogène**
- **Toxicité accrue de la fumée** (BPCO, AOMI, IDM, K. VADS...)
- Essentiel de la consommation **entre 17 et 34 ans** (17-24 ans)
- **Dépendance cannabis physique faible :**
 - Tolérance démontrée expérimentalement (chez l'Homme : consom. régulier)
 - **syndrome de sevrage clinique** : Irritabilité, humeur dépressive, agitation, insomnie, rêves étranges, perte d'appétit, parfois agressivité (analogie avec syndr. de sevrage à la nicotine)

Tabac - Cannabis

- Goudrons et composés cancérogènes dans fumée du cannabis > tabac
- Inspiration longue forcée, bloquée
 - Majoré par pipes à eau
- Toxicité directe au niveau muqueuse bronchique
 - 1 joint = 7 cg
- Altération des défenses immunitaires locales
- Risques cumulés avec le tabac

Système endocannabinoïde

- **Cannabinoïdes: inhibiteurs**

- Modulateurs (plasticité)
- Impliqués dans pathologies psychiatriques?

Système endocannabinoïde ENDCA

- ✓ Anandamide ou AEA (Ethanolamide of arachidonic acid), 2 arachidonoylglycerol (2-AG), noladin (2 AGE), virodhamine, NADA...
- ✓ Récepteurs CB1, CB2

- **Interactions nicotine/THC**

- Exposition chronique nicotine: augmentation des ENDCA en particulier anandamide
- Antagonistes CB1 (rimonabant) réduit effet renforçateur de la nicotine, le craving et la prise de poids...risque dépressif suicidaire
- Atténuation croisée des effets de sevrages
- THC inhibe les effets anxiogènes de la nicotine
- Implication du système corticotrope

La clinique du cannabis

Intoxication ou ivresse cannabique

- Un vécu affectif de bien-être avec euphorie
- Des modifications sensorielles, inconstantes à faible dose
- Perception visuelle, tactile, auditive
- Illusion perceptive, hallucinations
- Sentiment de ralentissement du temps
- Perturbations cognitives : mémoire de fixation
- Augmentation du temps de réaction
- Troubles de la coordination motrice
- Difficultés à effectuer des tâches complexes

Complications aiguës: troubles anxieux

- Troubles les plus fréquents+++
- Attaque de panique (bad trip), aversive
- Syndrome de dépersonnalisation/
déréalisation, immédiat, peut durer
quelques semaines

Complications aiguës: Troubles psychotiques

- Bouffées délirantes aiguës : facteurs psychologiques précipitants, forte dose
- Hallucinations visuelles plutôt qu'auditives
- La résolution sous traitement neuroleptique est rapide avec prise de conscience du caractère délirant de l'épisode.
- Sentiment de persécution ou effet parano
- Le flash-back ou rémanences spontanées

Pathophysiologie

The Psychotomimetic Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy Individuals: Implications for Psychosis

Deepak Cyril D'Souza^{1,2,3}, Edward Perry^{1,3}, Lisa MacDougall^{1,3}, Yola Ammerman^{1,3}, Thomas Cooper^{5,6}, Yu-te Wu^{2,4}, Gabriel Braley^{1,3}, Ralitza Gueorgieva^{2,4} and John Harrison Krystal^{1,2,3}

Chez 12 volontaires sains, troubles transitoires,
dose-dépendants, variables

- Effets positifs: paranoïa, méfiance, pensées désorganisées, modification des perceptions
- Effets négatifs: retrait émotionnel, ralentissement psycho-moteur
- Troubles cognitifs: Troubles de la mémoire verbal, inclusions

Effets somatiques

AIGUS

- Trouble du rythme, trouble de conduction, hypotension orthostatique (syncope), *Infarctus Du Myocarde* (âge moy 44 ans)
- Bronchodilatation transitoire
- Pneumothorax
- Hyperhémie conj, ralentissement poursuite oculaire, mydriase inconstante
- Sécheresse buccale
- Troubles digestifs (vomissements, diarrhée)

consommation chronique

Cardiovasculaire

- Baisse de la FC, trouble du rythme
- Artériopathie (*Disdier et coll 1999; Sauvanier et al, 2002*)
- Facteur de risque IDM
 - Âge < 45 ans, risque X5 dans h qui suit prise (*Mittleman et al, 2001*)
 - Vasospasme coronaire
 - (*Basnet et al, 2009*)

ORL - Pneumo

- Laryngite chronique
- Toux, dyspnée, expectoration
- Bronchites récidivantes
- Pneumopathies (atypiques), Pneumothorax
- BPCO, emphysème
- Cancers VAEDS et bronchopulm

Carriot et Sasco, revue de la littérature, 2000
Sasco et al, 2003; Kalant, 2004
Tashkin et al, 2005
Sasco et al, 2008
Hall et al, 2009

Autres:

- Baisse de la fertilité (homme = femme)
- Grossesse :
 - Hypotrophie, RCIU, prématurité, complications
 - Malformations : cardiaque et digestive
- Nouveau né
 - Mort subite X 2

Troubles liés à l'usage du cannabis

Addiction: étymologie

- Ad dictum = qui appartient à
- Utilisé au temps des Romains pour désigner un esclave
- Addiction: la perte du libre arbitre, du choix par rapport à une substance ou un comportement

USAGE Répété: Troubles induits par une substance

Du DSM-IV au DSM-5

Critères	DSM-IV		DSM-5
	Abus	dépendance	
1. Incapacité à faire face à ses obligations	X		X
2. Utilisation dangereuse	X		X
3. Problèmes médico-légaux	X		-
4. Problèmes sociaux et interpersonnels	X		X
5. Tolérance à la substance		X	X
6. Syndrome de sevrage		X	X
7. Désir persistant et inefficace d'arrêter		X	X
8. Consommation importante et durable		X	X
9. Négligence des activités habituelles		X	X
10. Temps excessif consacré à la substance		X	X
11. Persistance de conso malgré les Problèmes physiques et psychiques		X	X
12. Craving		-	X

Léger : 2 - 3

Moyen : 4 -

5

Sévère : ≥ 6

Syndrome de sevrage au cannabis

Signes fréquents

- Colère ou agressivité
- Anorexie ou perte de poids
- Irritabilité
- Angoisse ou nervosité
- Déambulation
- Insomnies et rêves étranges

Signes moins fréquents

- Frissons
- Thymie dépressive
- Douleurs abdominales
- Tremblements
- Sueurs

Début à 24H, maximal entre 2 et 4 jours, décru à 7 jours

Budney et al. Am J Psy. 2004

Regular article

Comparison of cannabis and tobacco withdrawal: Severity and contribution to relapse

Alan J. Budney, (Ph.D.)^{a,*}, Ryan G. Vandrey, (Ph.D.)^b, John R. Hughes, (M.D.)^c,
Jeff D. Thostenson, (M.S.)^a, Zoran Bursac, (Ph.D.)^a

Journal of Substance Abuse Treatment, 2008

- Comparaison de la sévérité du sevrage chez les fumeurs quotidiens de cannabis (n=67) versus les fumeurs du tabac (n=54)
- Withdrawal Discomfort Score:
 - cannabis = 13 versus tabac = 13,2
- Sueurs et craving plus forts chez les tabagiques
- > 50% des participants évoquent les signes de sevrage comme motif de la rechute.

Complications chroniques: syndrome amotivationnel

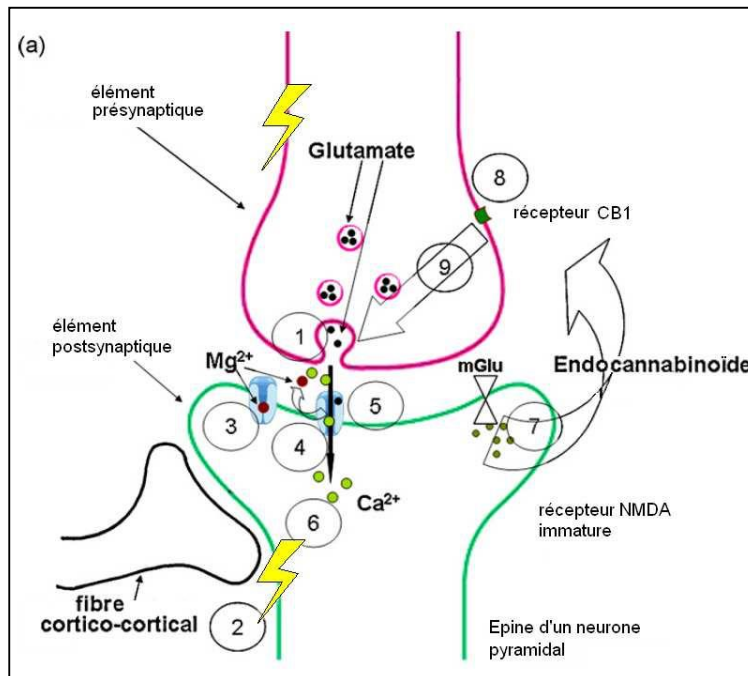
- Déficit de l'activité
- Asthénie intellectuelle et physique
- Perturbations cognitives
- Pensée abstraite et floue
- Difficultés de concentration et mnésiques
- Rétrécissement de la vie relationnelle

Diagnostic différentiel: schizophrénie, détérioration mentale

Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia

Matthijs G. Bossong^{a,b}, Raymond J.M. Niesink^{b,c,*}

Progress in Neurobiology 92 (2010) 370-385



1/ Dépolarisation de l'élément pré-synaptique et largage du glutamate dans la fente synaptique

2/ Dépolarisation de l'élément post-synaptique

3/ Décrochage de l'ion Mg²⁺, mise en service du récepteur NMDA

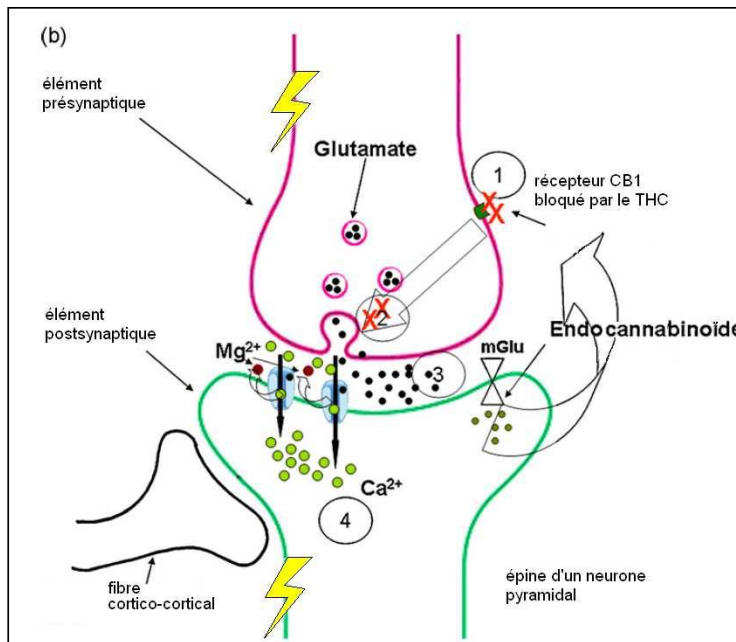
4/ Liaison du glutamate au récepteur

5/ Passage du Ca²⁺ à travers le canal

6/ Renforcement du synapse

7/ Activation du récepteur glutamaturgique métabotrope, largage de l'anandamide

8-9/ Fixation des endocannabinoïdes au récepteur CB1 et activation du boucle de rétrocontrôle cannabinoïde.



1/ Le blocage du récepteur CB1 par le THC empêche le système de rétrocontrôle de fonctionner

2/ Largage excessif du glutamate

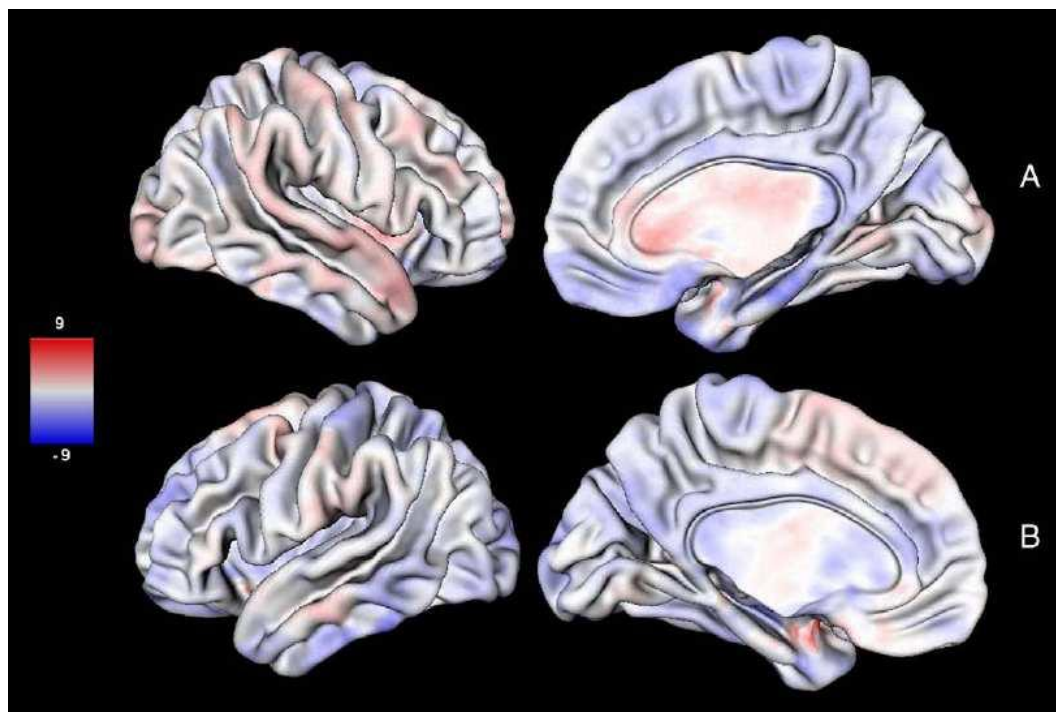
3/ Entrée excessive du Ca^{+2}

4/ Déséquilibre du potentiel d'action, désactivation du synapse et élimination de l'élément post-synaptique et l'arbre dendritique associé.

Cannabis use and progressive cortical thickness loss in areas rich in CB1 receptors during the first five years of schizophrenia

European Neuropsychopharmacology (2010) 20, 855–865

Monica Rais, Neeltje E.M. van Haren, Wiepke Cahn, Hugo G. Schnack, Claude Lepage, Louis Collins, Alan C. Evans, Hilleke E. Hulshoff Pol, René S. Kahn



Les régions corticales ayant les plus fortes densités de récepteurs CB1 sont les plus amincies chez les schizophrènes consommateurs de cannabis versus les non-consommateurs (après 5 ans d'évolution de la maladie)

Troubles anxieux

Cannabis et anxiété

L'affection psychiatrique la plus fréquemment associée au cannabis est l'attaque de panique, observée essentiellement chez les primo-consommateurs.

La consommation de cannabis chez les adolescentes multiplie par 2 le risque d'apparition de l'anxiété.
Ce risque avec la précocité de la consommation

Thomas, 1996

Lifetime associations between cannabis, use, abuse, and dependence and panic attacks in a representative sample

Michael J. Zvolensky ^{a,*}, Amit Bernstein ^a, Natalie Sachs-Ericsson ^b
Norman B. Schmidt ^b, Julia D. Buckner ^b, Marcel O. Bonn-Miller ^a

Journal of Psychiatric Research 40 (2006) 477-486

Étude rétrospective (n = 4745, 52% femmes) dans le cadre du Colorado Social Health Survey (CSHS)

Augmentation significative des attaques de panique chez les personnes dépendants au cannabis

Âge moyen du début des attaques de panique:

- Chez les dépendants au cannabis = 19 ans
- Chez les non-dépendants = 27,5 ans

Comorbidités thymiques

Co-morbidité trouble bipolaire-conduites addictives: hypothèses

- L'addiction ● est un symptôme du trouble bipolaire ●



- L'addiction ● provoque le trouble bipolaire ●



- L'addiction ● est une tentative d'automédication du TBP

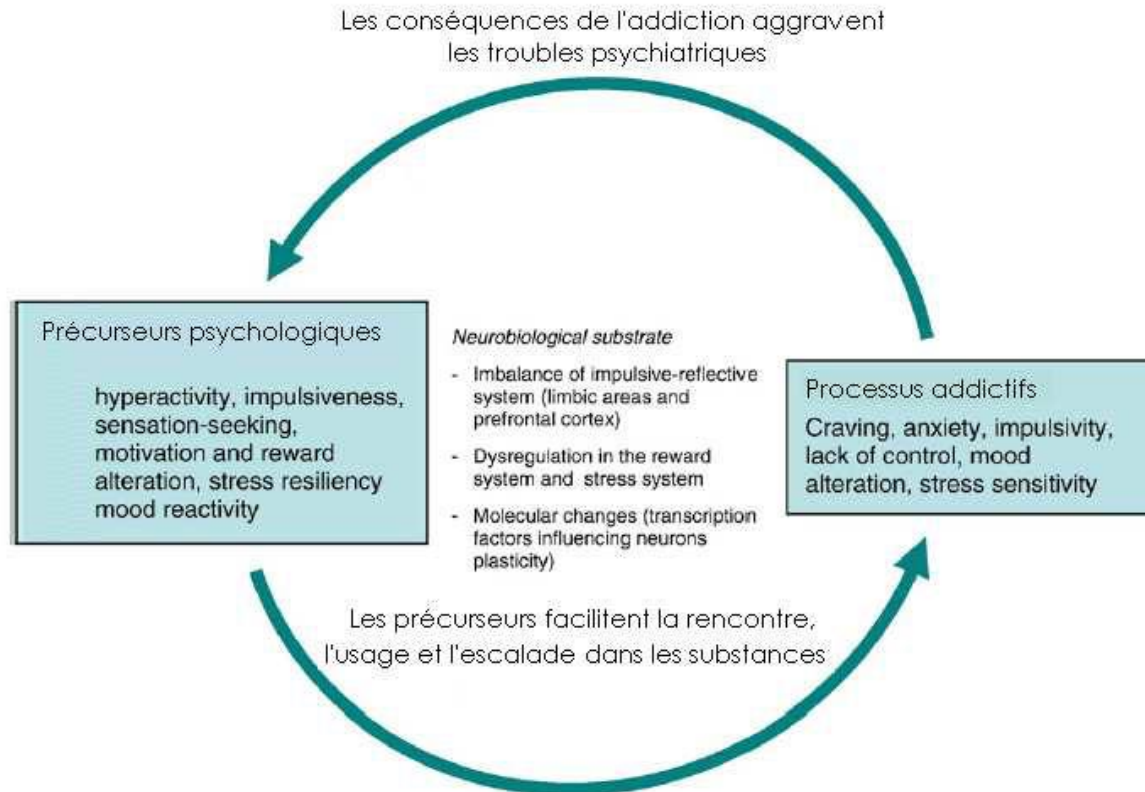


- Addiction ● et trouble bipolaire ● partagent des facteurs de risque commun



Figure 1 Étiologies de la comorbidité trouble bipolaire et addictions.

Liens addictions-troubles mentaux



Addiction comme le produit de l'interaction entre les précurseurs psychologiques et les processus addictifs.

Pani et al. 2010

Cannabis et trouble bipolaire

- Anomalies neuro-anatomiques structurelles¹
- Symptômes psychotiques chez les TB²
- Sévérité accrue de manie³
- Plus de temps en épisodes affectifs et de cycles rapides⁴
- Rémission immédiate /cannabis mais rapidement suivie de récurrences ⁴

1/Jarvis et al. 2008; 2/ De Pradier et al. 2010

3/ Baethge et al. 2005; Strakowski et al. 2000; Garcia-Portilla et al. 2010

4/ Strakowski et al. 2007

Major Depressive Disorder, Suicidal Ideation, and Suicide Attempt in Twins Discordant for Cannabis Dependence and Early-Onset Cannabis Use

*Michael T. Lynskey, PhD; Anne L. Glowinski, MD; Alexandre A. Todorov, PhD;
Kathleen K. Bucholz, PhD; Pamela A. F. Madden, PhD; Elliot C. Nelson, MD;
Dixie J. Statham, MA; Nicholas G. Martin, PhD; Andrew C. Heath, DPhil*

Le risque d'idées suicidaires et de tentative de suicide sont de 2,5 à 3 fois plus important chez les jumeaux consommateurs versus non-consommateurs.

Ceux qui ont débuté leur consommation avant l'âge de 17 ans ont un risque augmenté de tentative de suicide (OR=3,5).

La comorbidité dépendance au cannabis/MDD apparaît sur un même terrain de vulnérabilité génétique et environnemental.

Arch Gen Psychiatry. 2004;61:1026-1032

Cannabis et psychose

Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders[☆]

Wulf Rössler^{a,*}, Hans Joachim Salize^b, Jim van Os^c, Anita Riecher-Rössler^d

European Neuropsychopharmacology 15 (2005) 399-409

- Prévalence-vie psychoses: 45 pour 1000
- Prévalence-vie schizophrénie: 2-4 pour 1000
- Maladie ayant un coût lourd à la société:
 - 2,8% des années vécus avec un handicap (YLD)
 - 8ème maladie la plus lourde en termes d'handicap parmi les jeunes adultes (15-44 ans)

YLD = Years Lived with Disability

Schizophrénie et cannabis

L'abus et la dépendance au cannabis sont fréquents en population schizophrène, entre 15 à 40 % ; pour 5,6 à 7,7 % de la population générale.

La fréquence élevée renvoie à plusieurs hypothèses:

- Automédication
- Substance démasque la maladie
- Vulnérabilité commune (génétique, neurobiologique)

Prevalence of Marijuana Use Disorders in the United States Between 2001-2002 and 2012-2013

Deborah S. Hasin, PhD; Tulshi D. Saha, PhD; Bradley T. Kerridge, PhD; Risë B. Goldstein, PhD, MPH;
S. Patricia Chou, PhD; Haitao Zhang, PhD; Jeeseun Jung, PhD; Roger P. Pickering, MS; W. June Ruan, MA;
Sharon M. Smith, PhD; Boji Huang, MD, PhD; Bridget F. Grant, PhD, PhD

Prévalence de la consommation du cannabis aux Etats-Unis

Caractéristique	NESARC wave I (2001-2)	NESARC wave III (2012-13)
Total	4,1 (0,15)	9,5 (0,27)
Hommes	5,6 (0,24)	12,3 (0,40)
Femmes	2,6 (0,15)	6,9 (0,29)
18-29	10,5 (0,47)	21,2 (0,67)
30-34	4,1 (0,24)	10,1 (0,41)
45-64	1,6 (0,15)	5,9 (0,28)
≥ 65	0,0 (0,02)	1,3 (0,22)

Prevalence of Marijuana Use Disorders in the United States Between 2001-2002 and 2012-2013

Deborah S. Hasin, PhD; Tulshi D. Saha, PhD; Bradley T. Kerridge, PhD; Risë B. Goldstein, PhD, MPH;
S. Patricia Chou, PhD; Haitao Zhang, PhD; Jeeseun Jung, PhD; Roger P. Pickering, MS; W. June Ruan, MA;
Sharon M. Smith, PhD; Boji Huang, MD, PhD; Bridget F. Grant, PhD, PhD

Prévalence des troubles liés à l'usage du cannabis

Caractéristique	NESARC wave I (2001-2)	NESARC wave III (2012-13)
Total	1,5 (0,08)	2,9 (0,13)
Hommes	2,2 (0,14)	4,2 (0,21)
Femmes	0,8 (0,07)	1,7 (0,13)
18-29	4,4 (0,30)	7,5 (0,45)
30-34	1,2 (0,12)	2,9 (0,21)
45-64	0,4 (0,08)	1,3 (0,15)
≥ 65	0,0 (0,01)	0,3 (0,10)

Prevalence of Marijuana Use Disorders in the United States Between 2001-2002 and 2012-2013

Deborah S. Hasin, PhD; Tulshi D. Saha, PhD; Bradley T. Kerridge, PhD; Risë B. Goldstein, PhD, MPH;
S. Patricia Chou, PhD; Haitao Zhang, PhD; Jeeseun Jung, PhD; Roger P. Pickering, MS; W. June Ruan, MA;
Sharon M. Smith, PhD; Boji Huang, MD, PhD; Bridget F. Grant, PhD, PhD

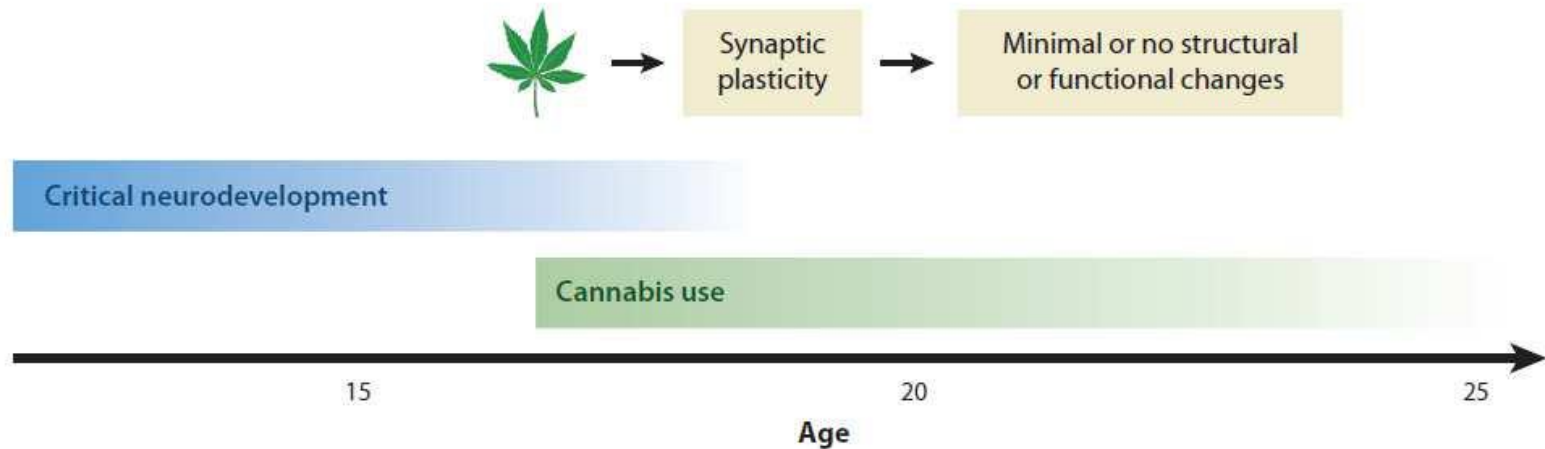
Prévalence des troubles liés à la consommation du cannabis parmi les usagers

Caractéristique	NESARC wave I (2001-2)	NESARC wave III (2012-13)
Total	35,6 (1,37)	30,6 (1,04)
Hommes	38,9 (1,86)	34,2 (1,26)
Femmes	29,2 (2,03)	24,6 (1,46)
18-29	42,1 (1,97)	35,4 (1,81)
30-34	27,9 (2,63)	29,0 (1,81)
45-64	25,8 (4,22)	22,6 (2,17)
≥ 65	27,3 (15,77)	23,8 (5,54)

Epidemiological, Neurobiological, and Genetic Clues to the Mechanisms Linking Cannabis Use to Risk for Nonaffective Psychosis

Ruud van Winkel^{1,2} and Rebecca Kuepper¹

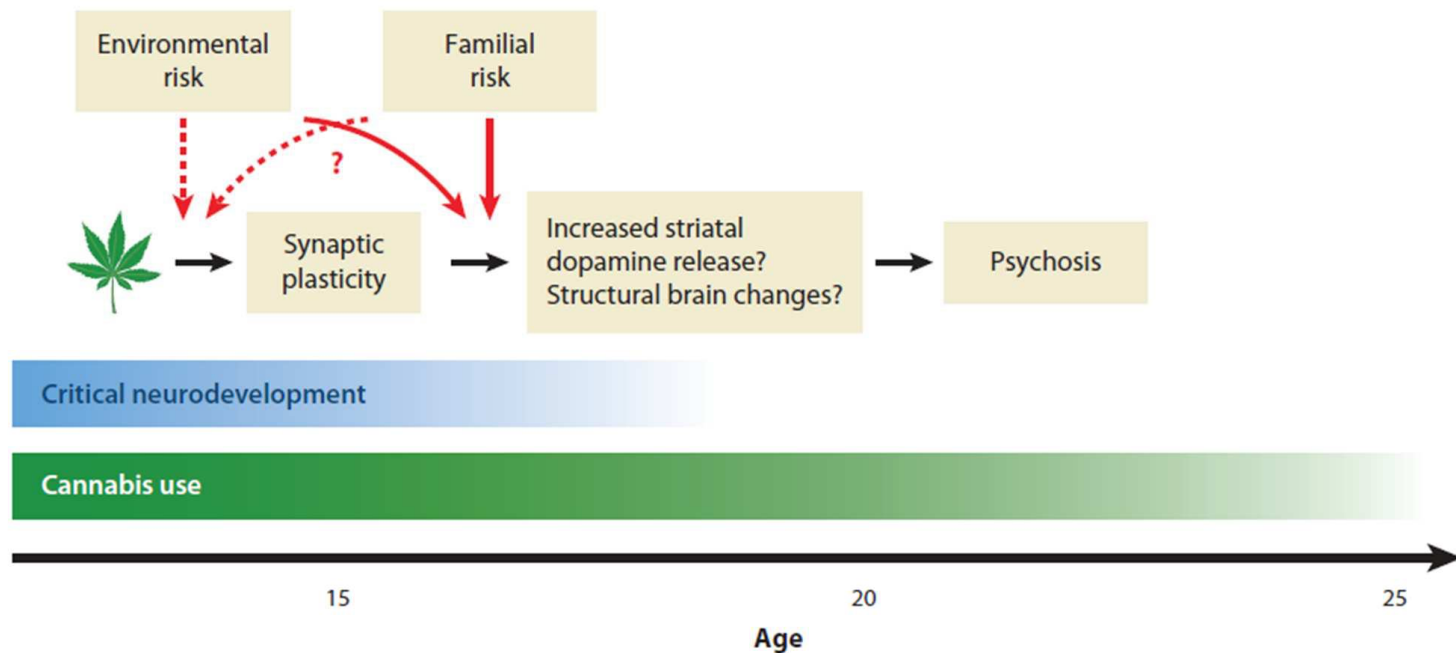
Annu. Rev. Clin. Psychol. 2014. 10:767–91



Epidemiological, Neurobiological, and Genetic Clues to the Mechanisms Linking Cannabis Use to Risk for Nonaffective Psychosis

Ruud van Winkel^{1,2} and Rebecca Kuepper¹

Annu. Rev. Clin. Psychol. 2014. 10:767–91



Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife

Madeline H. Meier^{a,b,1}, Avshalom Caspi^{a,b,c,d,e}, Antony Ambler^{e,f}, HonaLee Harrington^{b,c,d}, Renate Houts^{b,c,d}, Richard S. E. Keefe^d, Kay McDonald^f, Aimee Ward^f, Richie Poulton^f, and Terrie E. Moffitt^{a,b,c,d,e}

^aDuke Transdisciplinary Prevention Research Center, Center for Child and Family Policy, ^bDepartment of Psychology and Neuroscience, and ^cInstitute for Genome Sciences and Policy, Duke University, Durham, NC 27708; ^dDepartment of Psychiatry and Behavioral Sciences, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710; ^eSocial, Genetic, and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, King's College London, London SE5 8AF, United Kingdom; and ^fDunedin Multidisciplinary Health and Development Research Unit, Department of Preventive and Social Medicine, School of Medicine, University of Otago, Dunedin 9054, New Zealand

- Suivi longitudinal de 1037 personnes durant 38 ans avec évaluation neuropsychologique avant THC (13a) et après THC (38a)
- Baisse des scores de QI de manière dose dépendant et spécifique
- La consommation précoce (<15 ans) était associée aux baisses les plus importantes qui persistent après l'arrêt
- Résultats ajustés en fonction de l'état antérieur et le niveau de formation

Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review

Theresa H M Moore, Stanley Zammit, Anne Lingford-Hughes, Thomas R E Barnes, Peter B Jones, Margaret Burke, Glyn Lewis
Lancet 2007;370: 319-28

Méta-analyse de 35 études (sur 4804),

11 études psychose – cannabis

L'utilisation au cours de la vie augmente le risque de psychose par 40%

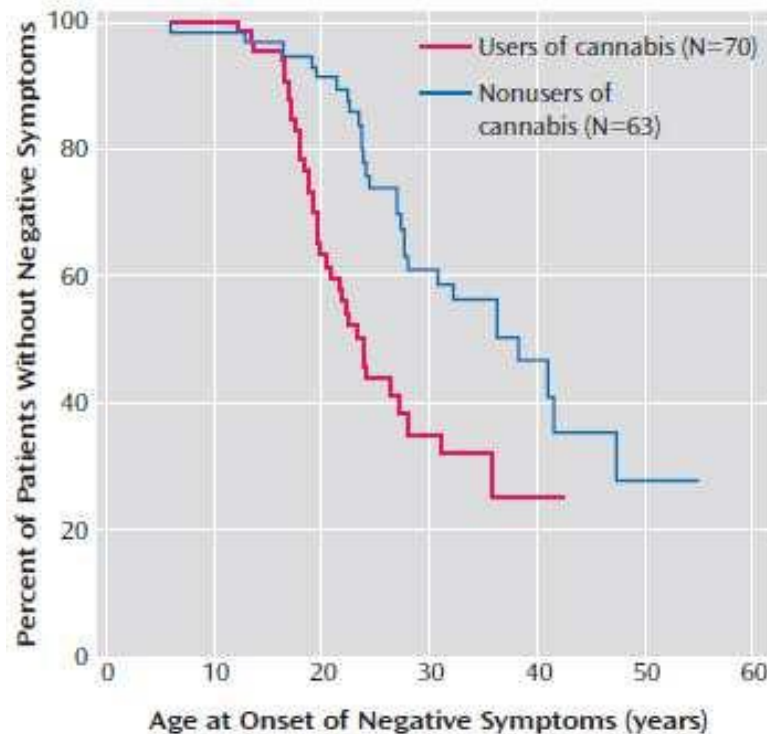
(OR = 1,41; IdC 95%: 1,20 – 1,65).

Ce risque augmente de 50 à 200% chez les plus forts consommateurs

(OR = 2,09; IdC 95%: 1,08 – 6,13).

Cannabis Use and Age at Onset of Schizophrenia

Natalie D. Veen, M.D., Jean-Paul Selten, M.D., Ph.D., Ingeborg van der Tweel,
Wilma G. Feller, Hans W. Hoek, M.D., Ph.D., René S. Kahn, M.D., Ph.D.
(*Am J Psychiatry* 2004; 161:501-506)



Enquête rétrospectif, 133 patients schizophrènes

Signes inauguraux (rupture de parcours social ou scolaire) en moyenne 7 ans plus tôt chez les consommateurs de cannabis vs les non-consommateurs

Cannabis Use and Earlier Onset of Psychosis

A Systematic Meta-analysis

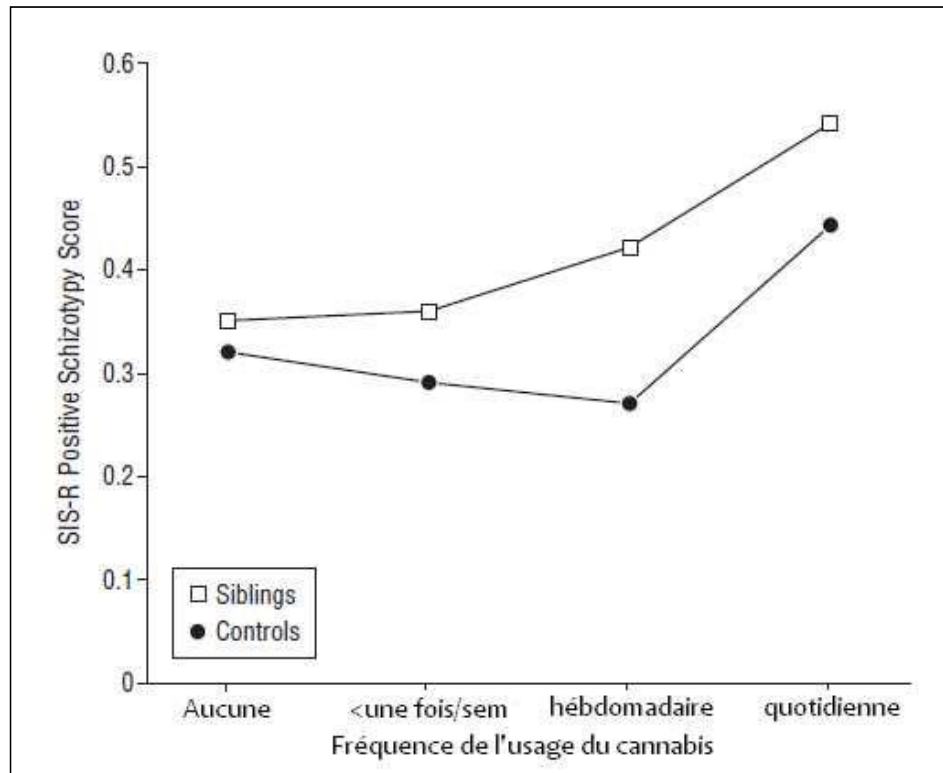
Matthew Large, BSc(Med), MBBS, FRANZCP; Swapnil Sharma, MBBS, FRANZCP;
Michael T. Compton, MD, MPH; Tim Slade, PhD; Olav Nielssen, MBBS, MCrim, FRANZCP

- Analysis of 83 studies examining the relationship between psychoactive substances and the age at first psychosis
- Cannabis users: 2.70 years earlier than non-users
- Psychoactive substance users: 2.00 years earlier
- Alcohol use had no impact in this study

Evidence That Familial Liability for Psychosis Is Expressed as Differential Sensitivity to Cannabis

An Analysis of Patient-Sibling and Sibling-Control Pairs

Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) Investigators

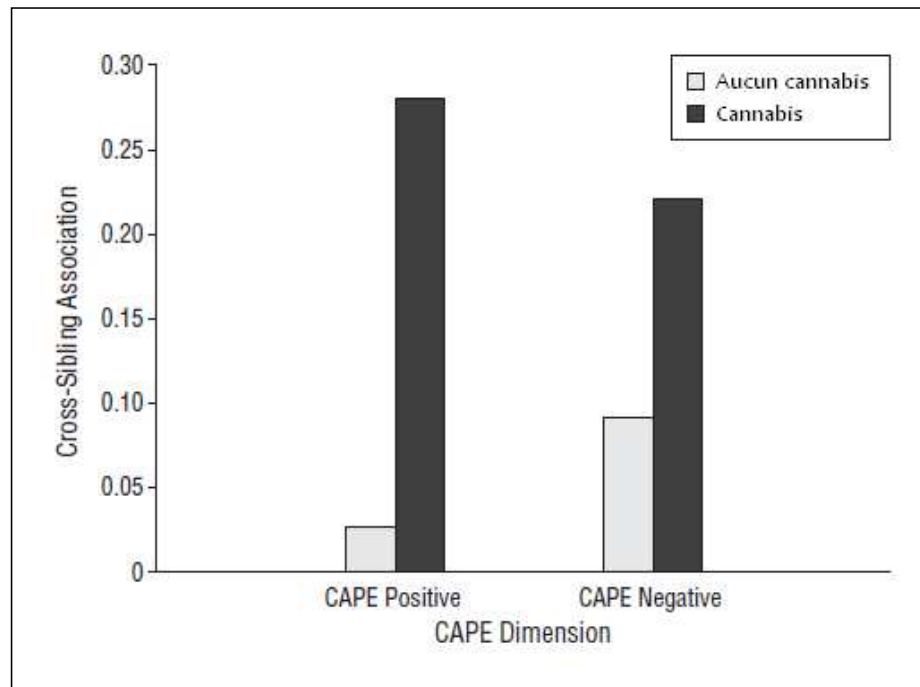


- Comparaison entre les frères/sœurs (F/S) de patients psychotiques vs contrôles
- Plus de schizotypie positive chez les F/D versus contrôles
- F/S sont jusqu'à 15 fois plus sensibles aux effets psychotomimetiques du cannabis

Evidence That Familial Liability for Psychosis Is Expressed as Differential Sensitivity to Cannabis

An Analysis of Patient-Sibling and Sibling-Control Pairs

Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) Investigators



- Comparaison entre F/S consommateurs du cannabis vs non-consommateurs
- Difference nette des résultats CAPE

COMT Val¹⁵⁸Met moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life

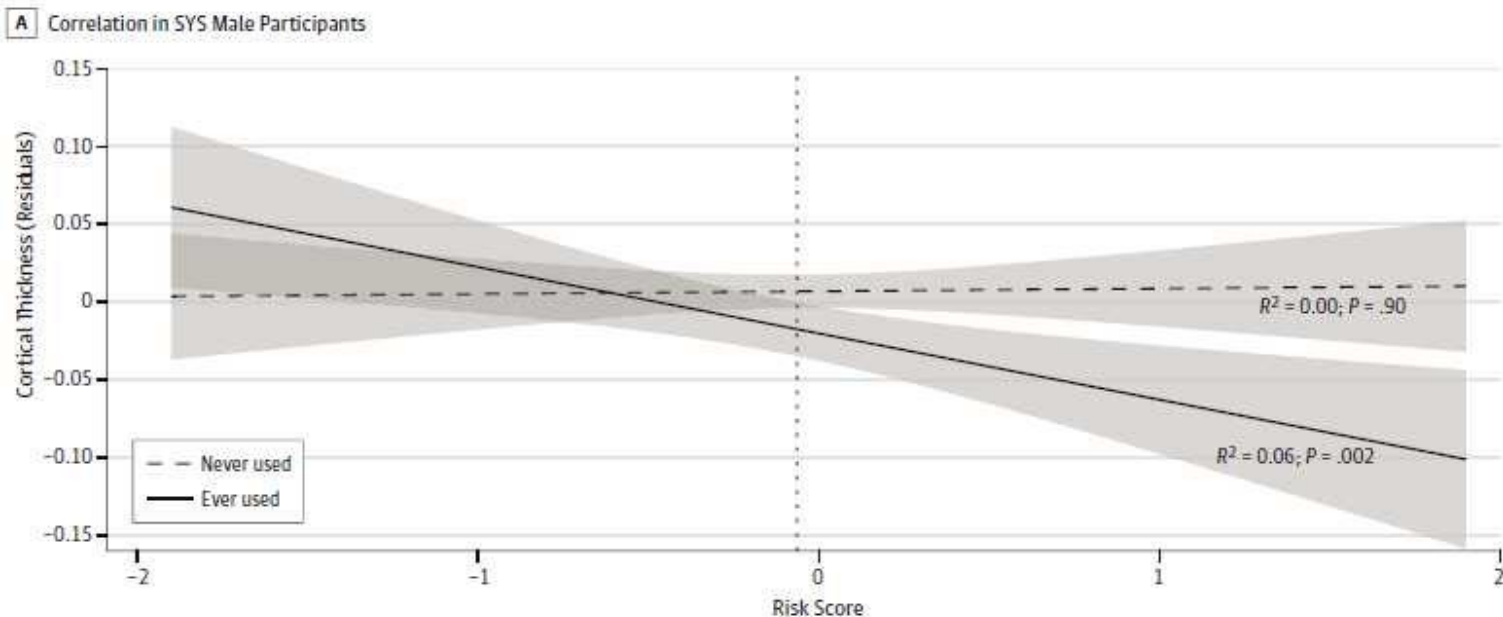
Henquet C, Rosa A, Delespaul P, Papiol S, Fañanás L, van Os J, Myin-Germeys I.
Acta Psychiatrica Scandinavica 2009; 119: 156-160

- Evaluation en temps réel: hallucinations et délires (n=31 psychotiques, 25 contrôles) par rapport à l'exposition au cannabis et allèle (Val ou Met)
- Porteurs de l'allèle Val:
 - ↗ hallucinations après cannabis chez les sujets à susceptibilité psychotique
 - Pas d'association avec le délire

Early Cannabis Use, Polygenic Risk Score for Schizophrenia, and Brain Maturation in Adolescence

Leon French, PhD; Courtney Gray, MSc; Gabriel Leonard, PhD; Michel Perron, PhD; G. Bruce Pike, PhD; Louis Richer, PhD; Jean R. Séguin, PhD; Suzanne Veillette, PhD; C. John Evans, PhD; Eric Artiges, MD, PhD; Tobias Banaschewski, MD, PhD; Arun W. L. Bokde, PhD; Uli Bromberg, PhD; Ruediger Bruehl, PhD; Christian Buchel, MD; Anna Cattrell, PhD; Patricia J. Conrod, PhD; Herta Flor, PhD; Vincent Frouin, PhD; Jurgen Gallinat, MD; Hugh Garavan, PhD; Penny Gowland, PhD; Andreas Heinz, MD; Herve Lemaitre, PhD; Jean-Luc Martinot, MD; Frauke Nees, PhD; Dimitri Papadopoulos Orfanos, PhD; Melissa Marie Pangelinan, PhD; Luise Poustka, MD; Marcella Rietschel, MD; Michael N. Smolka, PhD; Henrik Walter, MD; Robert Whelan, PhD; Nic J. Timpson, PhD; Gunter Schumann, MD; George Davey Smith, MD, DSc; Zdenka Pausova, MD; Tomáš Paus, MD, PhD

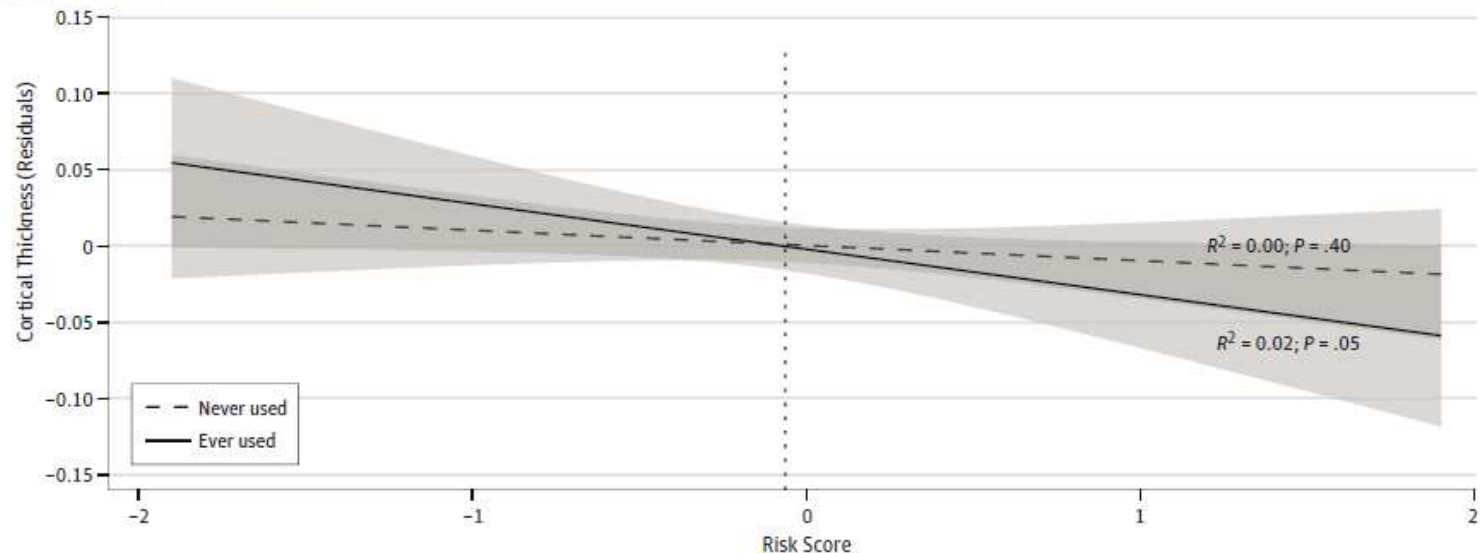
Figure 1. Age-Adjusted Cortical Thickness and Polygenic Risk Score for Schizophrenia in the Saguenay Youth Study (SYS) Participants



Early Cannabis Use, Polygenic Risk Score for Schizophrenia, and Brain Maturation in Adolescence

Leon French, PhD; Courtney Gray, MSc; Gabriel Leonard, PhD; Michel Perron, PhD; G. Bruce Pike, PhD; Louis Richer, PhD; Jean R. Séguin, PhD; Suzanne Veillette, PhD; C. John Evans, PhD; Eric Artiges, MD, PhD; Tobias Banaschewski, MD, PhD; Arun W. L. Bokde, PhD; Uli Bromberg, PhD; Ruediger Bruehl, PhD; Christian Buchel, MD; Anna Cattrell, PhD; Patricia J. Conrod, PhD; Herta Flor, PhD; Vincent Frouin, PhD; Jurgen Gallinat, MD; Hugh Garavan, PhD; Penny Gowland, PhD; Andreas Heinz, MD; Herve Lemaitre, PhD; Jean-Luc Martinot, MD; Frauke Nees, PhD; Dimitri Papadopoulos Orfanos, PhD; Melissa Marie Pangelinan, PhD; Luise Poustka, MD; Marcella Rietschel, MD; Michael N. Smolka, PhD; Henrik Walter, MD; Robert Whelan, PhD; Nic J. Timpson, PhD; Gunter Schumann, MD; George Davey Smith, MD, DSc; Zdenka Pausova, MD; Tomáš Paus, MD, PhD

C Correlation in SYS Female Participants



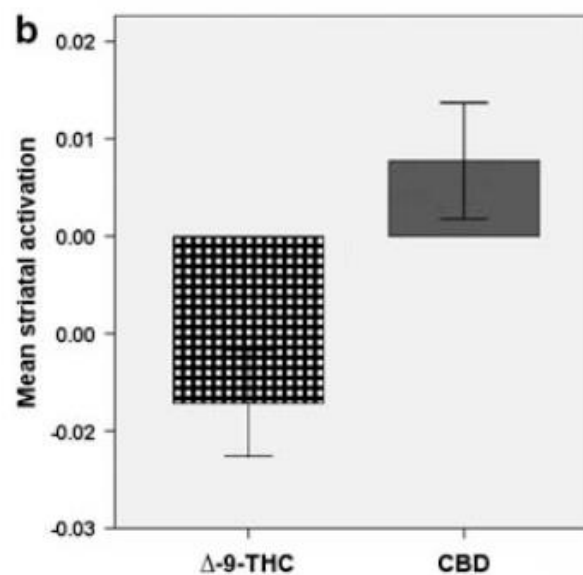
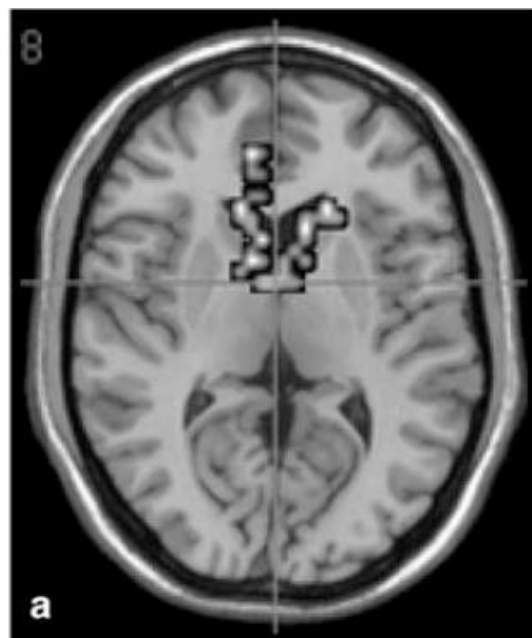
D'autres pistes

- ABCB1 a montré un impacts sur la distribution du THC dans un modèle murin¹
- Protocole de recherche en cours pour comparer la distribution génétique de l'*ABCB1 C3435T*
 - Population 1: SCZ et dépendance au cannabis
 - Population 2: Dépendance au cannabis seul
 - Population 3: Contrôles sans troubles psychiatriques, ni addictifs
- Résultats à venir

Bonnhomme-Fèvre, Benyamina et al (2008) *Addiction Biol*

Opposite Effects of Δ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology

Sagnik Bhattacharyya¹, Paul D Morrison², Paolo Fusar-Poli^{1,3}, Rocio Martin-Santos^{1,4}, Stefan Borgwardt^{1,5}, Toby Winton-Brown¹, Chiara Nosarti⁶, Colin M O' Carroll⁷, Marc Seal⁸, Paul Allen¹, Mitul A Mehta⁹, James M Stone¹, Nigel Tunstall², Vincent Giampietro¹⁰, Shitij Kapur¹¹, Robin M Murray², Antonio W Zuardi^{12,13}, José A Crippa^{12,13}, Zerrin Atakan¹ and Philip K McGuire¹





Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences

Christian D. Schubart^{a,*}, Iris E.C. Sommer^a, Willemijn A. van Gastel^a, Rogier L. Goetgebuer^a, René S. Kahn^a, Marco P.M. Boks^{a,b}
Schizophrenia Research 130 (2011) 216 - 221

- Étude Internet (n=1877) chez les consommateurs de cannabis utilisant très régulièrement le même type de cannabis (THC/CBD connu)
- Relation inverse significative entre la teneur en CBD et les signes psychotiques positifs
- Pas de relation significative entre le CBD et les signes négatifs ou la dépression

Conclusion

Les facteurs de vulnérabilité dans la genèse de la schizophrénie associés au cannabis sont de plus en plus connus

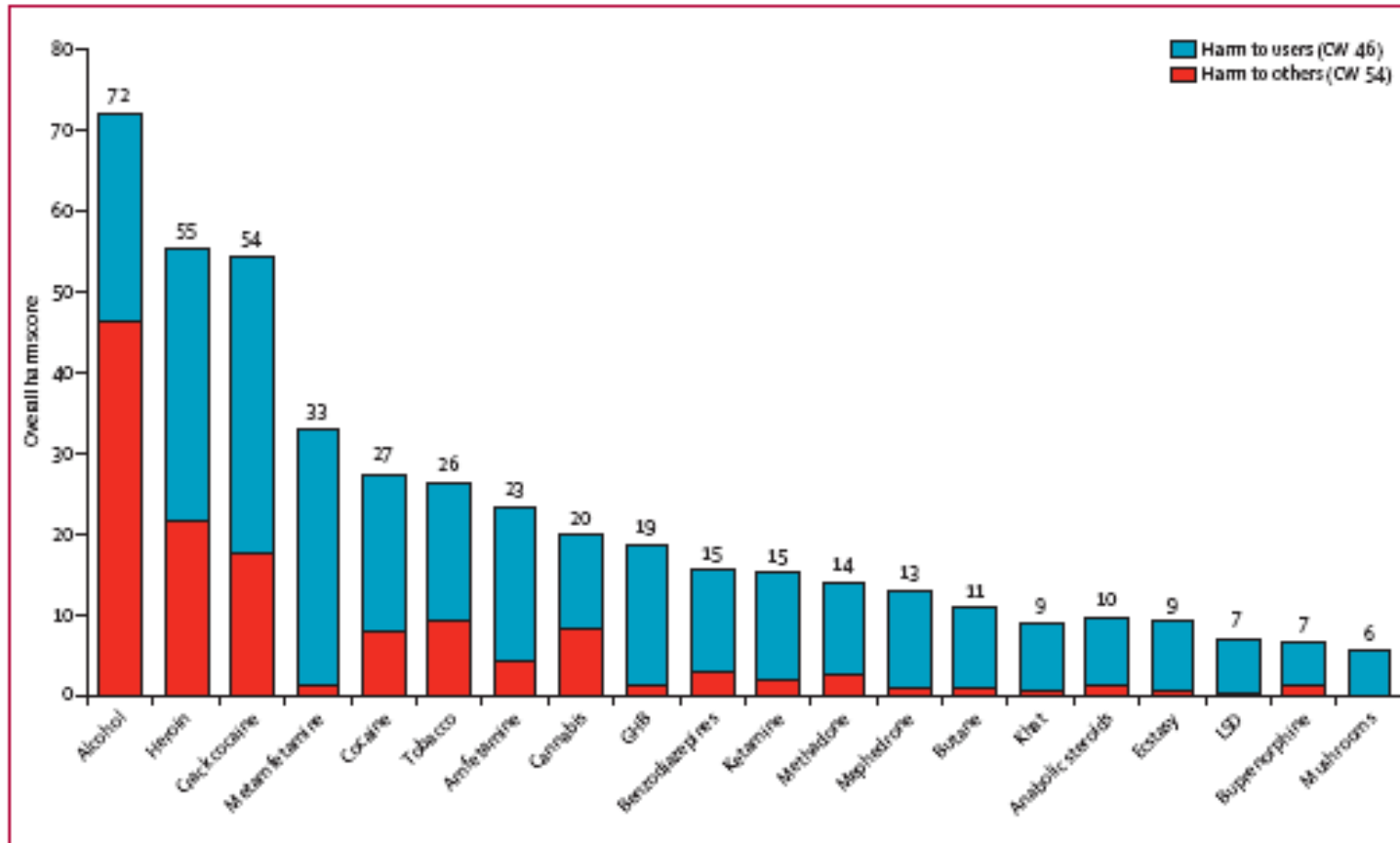
- La précocité
- La nature et le titrage
- Les facteurs génétiques confrontés à l'environnement
- Les antécédents familiaux

Les risques: médico-sociaux



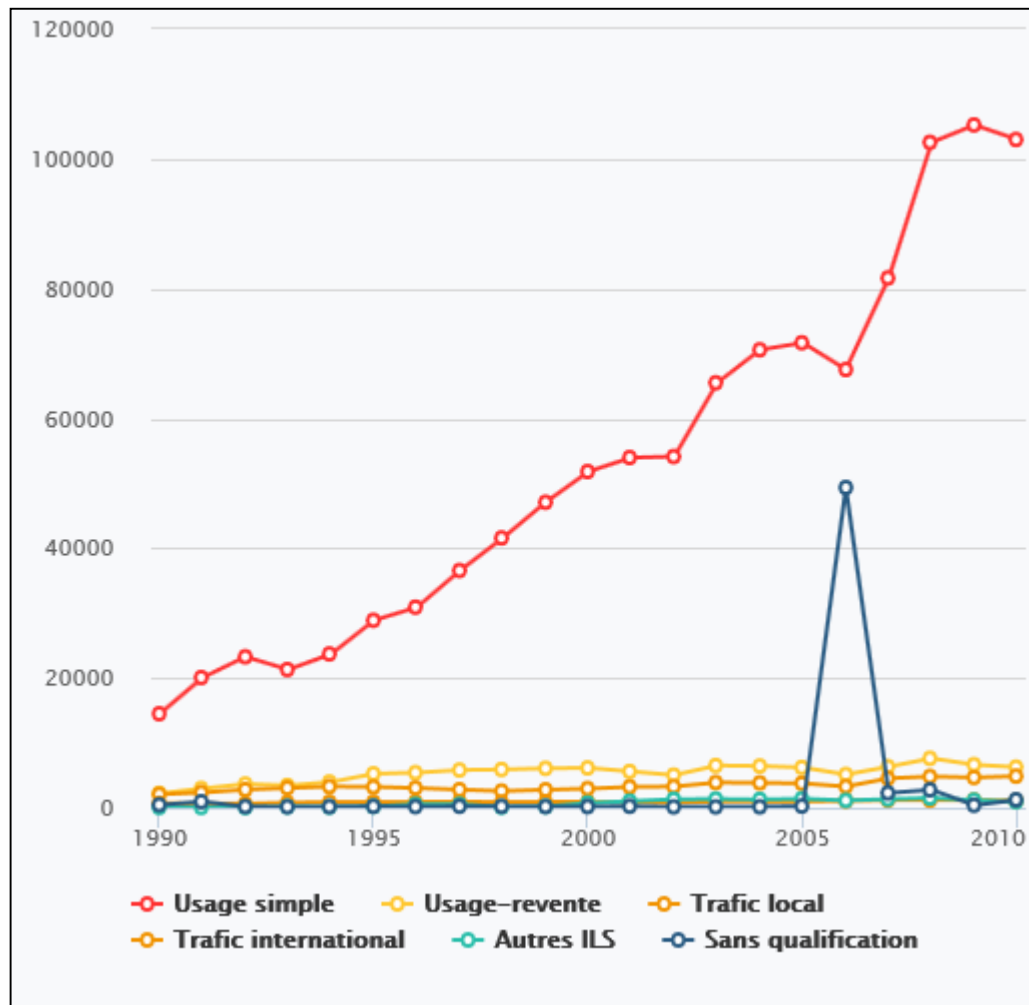
Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis

David J Nutt, Leslie A King, Lawrence D Phillips, on behalf of the Independent Scientific Committee on Drugs



Nutt et al,
Nov 2010

Figure 2: Drugs ordered by their overall harm scores, showing the separate contributions to the overall scores of harms to users and harm to others. The weights after normalisation (0–100) are shown in the key (cumulative in the sense of the sum of all the normalised weights for all the criteria to users, 46; and for all the criteria to others, 54). CW=cumulative weight. GHB=γ hydroxybutyric acid. LSD=lysergic acid diethylamide.

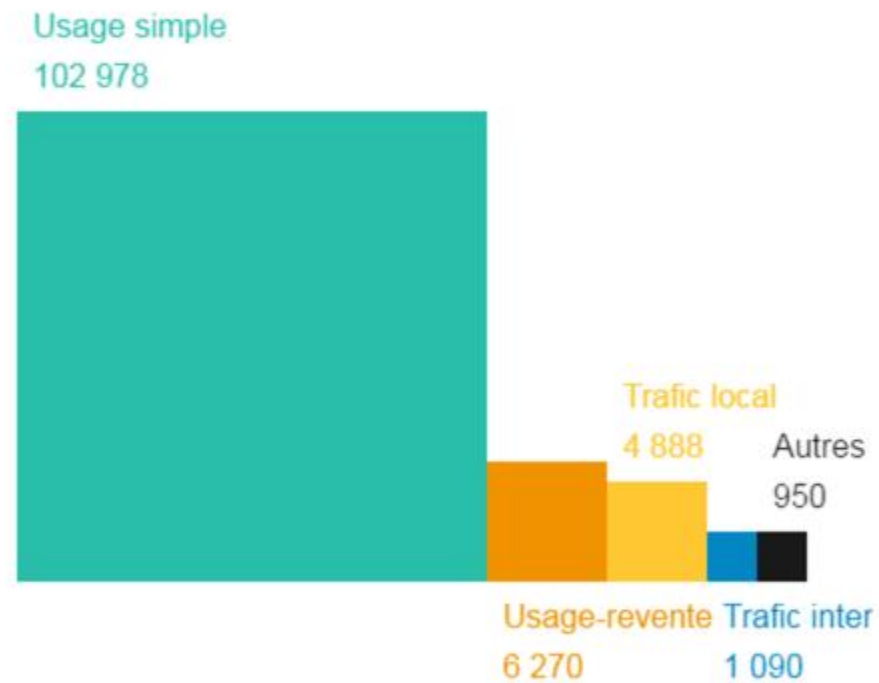


L'évolution du nombre d'affaires d'infractions à la législation sur les stupéfiants (ILS) de 1990 à 2010

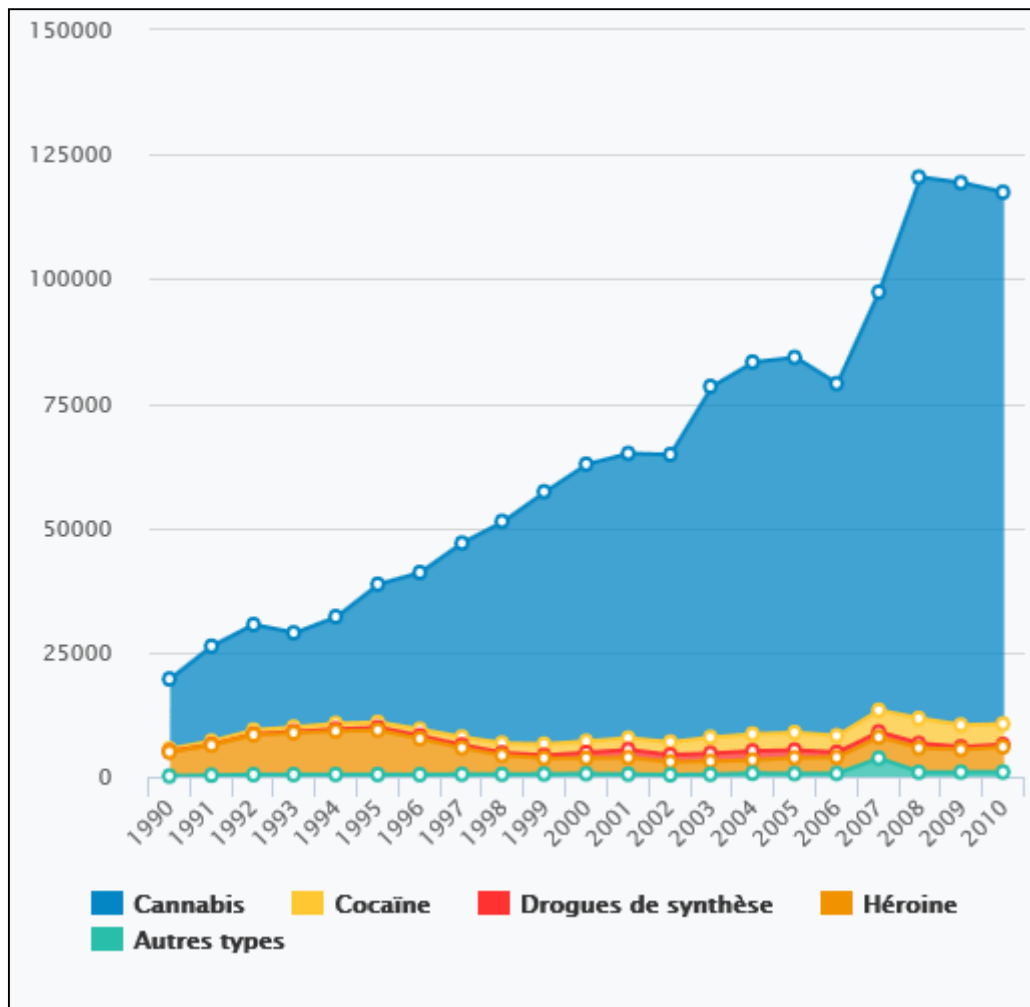
L'année 2006 a présenté des problèmes ponctuels de remontée informatique qui ont impliqué un nombre élevé d'affaires non qualifiées

Les affaires liées à la drogue en France

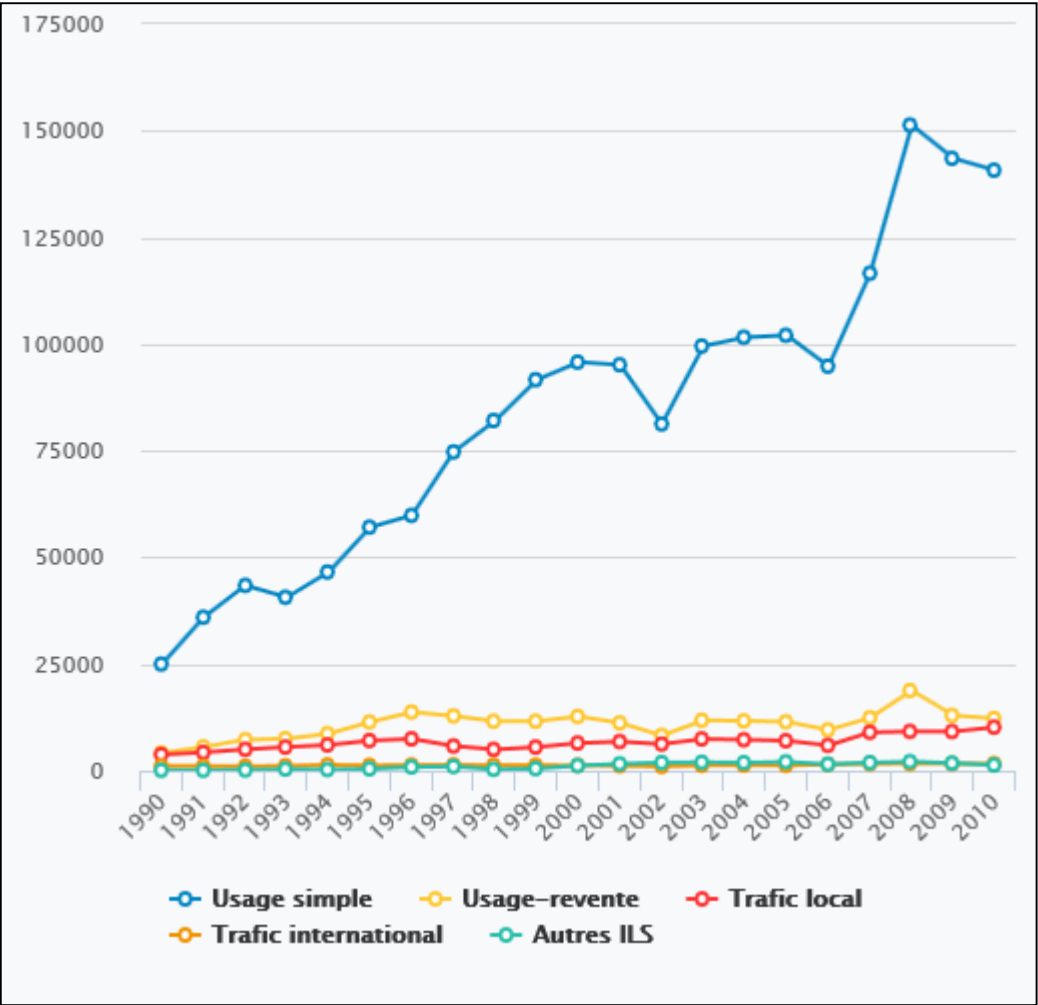
Chiffres pour l'année 2010



Source : ministère de l'Intérieur, OCRTIS - Traitement ONDRP



Le Monde Avril 2016



Personnes interpellées selon la nature de l'affaire

Repérage du consommateur de cannabis

Repérage précoce

- Caractériser la consommation de son patient
- Rechercher les facteurs de gravité (Modalités de consommation, individuels, environnementaux)
- Utilisation des questionnaires
- Dosages

ADOSPA

- A Êtes-vous déjà monté(e) dans un véhicule (AUTO, moto, scooter) conduit par quelqu'un (vous y compris) qui avait bu ou qui était défoncé ?
- D Utilisez-vous de l'alcool ou d'autres drogues pour vous DÉTENDRE, vous sentir mieux ou tenir le coup ?
- O Vous est-il déjà arrivé d'OUBLIER ce que vous avez fait sous l'emprise de l'alcool ou d'autres drogues ?
- S Consommez-vous de l'alcool et d'autres drogues quand vous êtes SEUL(E) ?
- P Avez-vous déjà eu des PROBLÈMES en consommant de l'alcool ou d'autres drogues ?
- A Vos AMIS ou votre famille ou vous ont-ils déjà dit que vous deviez réduire votre consommation de boissons alcoolisées ou d'autres drogues ?

2 ou 3 réponses positives suggèrent un usage problématique

CAST

Cannabis Abuse Screening Test

- Avez-vous déjà fumé du cannabis **avant midi** ?
- Avez-vous déjà fumé du cannabis **lorsque vous étiez seul(e)** ?
- Avez-vous déjà eu **des problèmes de mémoire** à cause de votre consommation de cannabis ?
- **Des amis ou des membres de votre famille** vous ont-ils déjà dit que vous devriez **réduire** votre consommation sans y arriver ?
- Avez-vous déjà essayé de **réduire** ou d '**arrêter** votre consommation de cannabis **sans y arriver** ?
- Avez-vous déjà eu des **problèmes** à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, crise d 'angoisse, mauvais résultat à l 'école...) ?

2 ou 3 réponses positives suggèrent un usage problématique

Cannabis et atteintes cognitives



M Sciences

SCIENCES

Vidéos

Archéologie

Astronomie

Biologie

Cerveau

Géophysique

Mathématiques

Cannabis chez les adolescents : le QI en fumée

Le Monde | 06.09.2012 à 15h17 • Mis à jour le 11.09.2012 à 16h42

Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife

Madeline H. Meier^{a,b,1}, Avshalom Caspi^{a,b,c,d,e}, Antony Ambler^{e,f}, HonaLee Harrington^{b,c,d}, Renate Houts^{b,c,d}, Richard S. E. Keefe^d, Kay McDonald^d, Aimee Ward^d, Richie Poulton^d, and Terrie E. Moffitt^{a,b,c,d,e}

Cannabis et Cognition

 Des interactions complexes

- Résultats contradictoires des études sur les dommages cognitifs liés à l'usage de cannabis
- Biais liés à :
 - Altérations primaires
 - Consommations passées ou actuelles de tabac, d'alcool ou de médicaments psychotropes
 - Comorbidités avec troubles psychiatriques

Cannabis et Cognition



- **Modèles animaux :**

Chez l'animal, le cannabis entraîne des troubles de la mémoire de travail (*Solowij et al. 2012*)

- **Etudes chez l'Homme (volontaires sains) :**

- Le cannabis induit des troubles de l'attention et de la mémoire de travail dans les 6 heures suivant sa consommation (*Crean et al. 2011*)
- Δ -9-THC vs placebo : THC induit des troubles de la mémoire de travail et de la fluence verbale (*Morrison et al. 2009; Bossong et al. 2012*)

Cannabis et Cognition

 **Consommation chronique**

- **Modèles animaux :**

- Agonistes des RCB1 à l'adolescence induisent des altérations de la mémoire, persistant au-delà de la période d'exposition (*Renard et al. 2013*)
- L'administration chronique de Δ -9-THC est neurotoxique, dans les régions riches en RCB, en particulier dans l'hippocampe (*Solowij et al. 2012*)
- **Modifications structurelles :**
 - réduction du nombre et de la longueur des dendrites dans l'hippocampe et l'amygdale (*Solowij et al. 2012*)
 - Importants remaniements neuronaux, particulièrement dans les régions impliquées dans les processus cognitifs, émotionnels et motivationnels (structures limbiques, cortex préfrontal)

Cannabis et Cognition

 **Consommation chronique**

- **Etudes chez l' Homme**
 - Consommation chronique de cannabis (> 1x / semaine pendant > 3 ans) significativement associée à des troubles :
 - De l' **attention**
 - De la **mémoire de travail**
 - De la **mémoire épisodique** (altérations de l'encodage, du stockage et du rappel des informations)
 - Du **traitement de l'information**

Cannabis et Cognition

Facteurs de risque

- Troubles cognitifs induits par la consommation chronique liés à :
 - **Fréquence** de la consommation
 - **Durée d'exposition** (effet dose)
 - **Précocité de la 1^{ère} consommation** (<15 ans)
 - **Taux élevés de Δ -9-THC**
- Des taux élevés de cannabidiol limiteraient les effets délétères du Δ -9-THC
- **Impact de la consommation précoce sur le QI à l'âge adulte (cohorte de Dunedin)**

Cannabis et Cognition

 Fonctions exécutives

- Troubles de :
 - Planification
 - Capacités adaptatives
 - Flexibilité mentale
 - Résolution de problèmes

Cannabis et Cognition

Fonctions exécutives

- Handicap dans les activités quotidiennes
- Altérations des performances psychomotrices (Roser et al. 2009)
- Modification de l'estimation du temps, indispensable dans l'adaptation à l'environnement (Pattij et al. 2008)
- Résultats plus contrastés pour la fluence verbale, les capacités d'abstraction, la prise de décision et la prise de risque, et l'inhibition (Crane et al. 2012)
- Chez les consommateurs schizophrènes, les fonctions exécutives pourraient être améliorées par la prise de cannabis

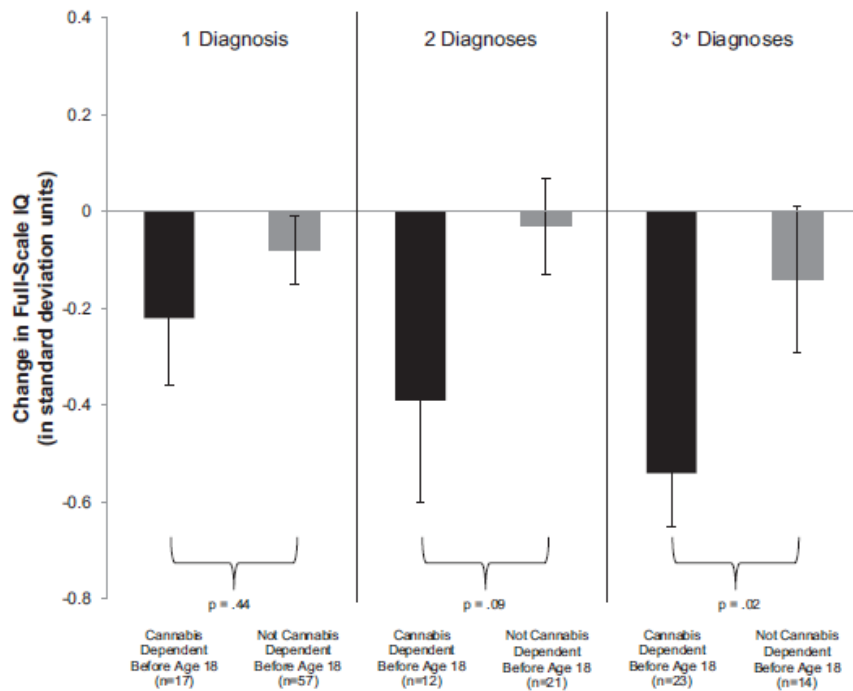
Cannabis et Cognition



Cohorte de Dunedin

Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study

- Evaluation de 1 037 sujets nés en 1972 en Nouvelle Zélande de 13 à 38 ans (Meier et al. 2012)
- Objectif : explorer les facteurs de risque de troubles somatiques et psychiatriques survenant chez ces sujets.
- QI et capacités cognitives comparés chez :
 - Consommateurs dépendants au cannabis
 - Consommateurs réguliers (4 x par semaine au moins)
 - Consommateurs occasionnels
 - Non consommateurs
- Evaluations à 13 ans (avant le début de la consommation de cannabis), 21 26 32 puis à 38 ans.



Meier et al, 2012

- THC : plus de troubles cognitifs que les sujets abstinentes
- A 38 ans, les sujets dépendants au cannabis qui avaient débuté leur consommation avant 18 ans présentaient en moyenne une baisse de QI de 8 points par rapport aux sujets qui avaient commencé leur consommation après.

Influence + importante que la quantité cumulée consommée

Baisse de performance indépendante du niveau scolaire

- Résultats contrôlés pour plusieurs biais potentiels (consommation récente de cannabis, d'alcool ou de drogues dures, dépendance au tabac, comorbidité psychiatrique)

Cannabis et Cognition

Evolution après sevrage

- Tendance à la disparition à 1 mois après arrêt de la consommation des troubles attentionnels et de la mémoire de travail (*Crane et al. 2011 ; Crean et al. 2011*)
- Altérations de la mémoire épisodique induites par la consommation de cannabis persistent après 3 semaines de sevrage
- Méta-analyse (*Schreiner et al. 2012*) :
 - 13 études évaluant persistance des troubles cognitifs après sevrage
 - Absence de troubles cognitifs globaux résiduels au-delà de 25 jours d'abstinence
- *Données identiques pour adolescents*

Récupération après sevrage

- Alimentation : repas réguliers, prise de poids
- Sommeil : production onirique intense (parfois cauchemars) après sevrage, résolution rapide
- Troubles cognitifs : récupération lente (parfois plusieurs mois)
- Troubles anxiodépressifs : diminution de l'intensité des symptômes
- Amélioration qualité de vie patient psychotique

D'où bénéfices secondaires objectivés par le patient et maintien dans l'arrêt

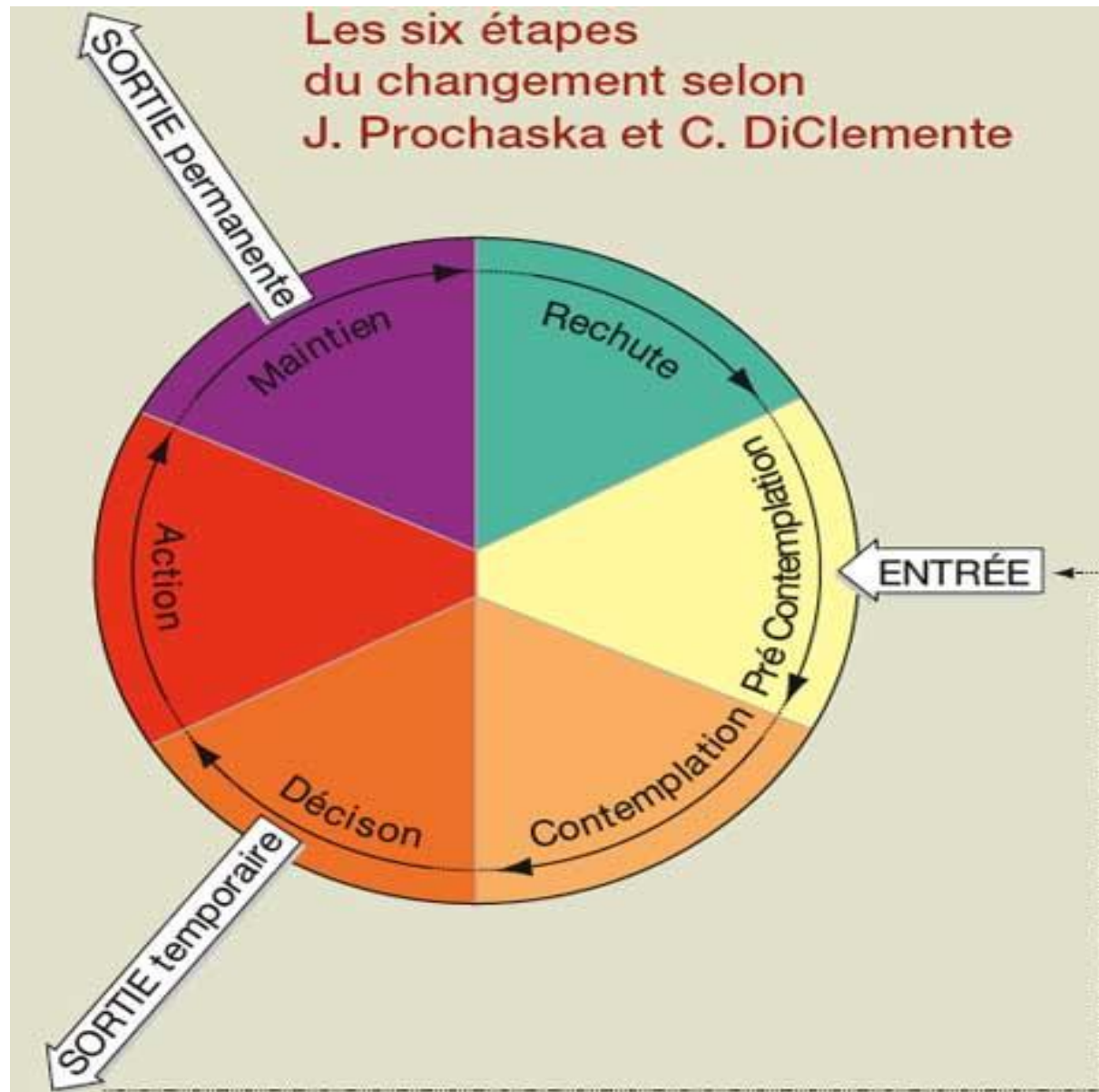
Prise en charge

- Pas de consensus actuel
- Traitement symptomatique lors du sevrage
- De l'intervention brève à la prise en charge globale
- Entretien motivationnel, TCC,
- thérapies familiales
- Prise en charge des comorbidités associées (psychiatrique +++)

Prise en charge et prévention

- Campagne nationale d'information et de communication « le cannabis est une réalité de santé publique »
- Ligne écoute cannabis (0 811 91 20 20)
- Programme structuré d'éducation pour la santé en milieu scolaire
- Réseau de consultations spécifiques dédiées aux jeunes consommateurs et à leurs familles

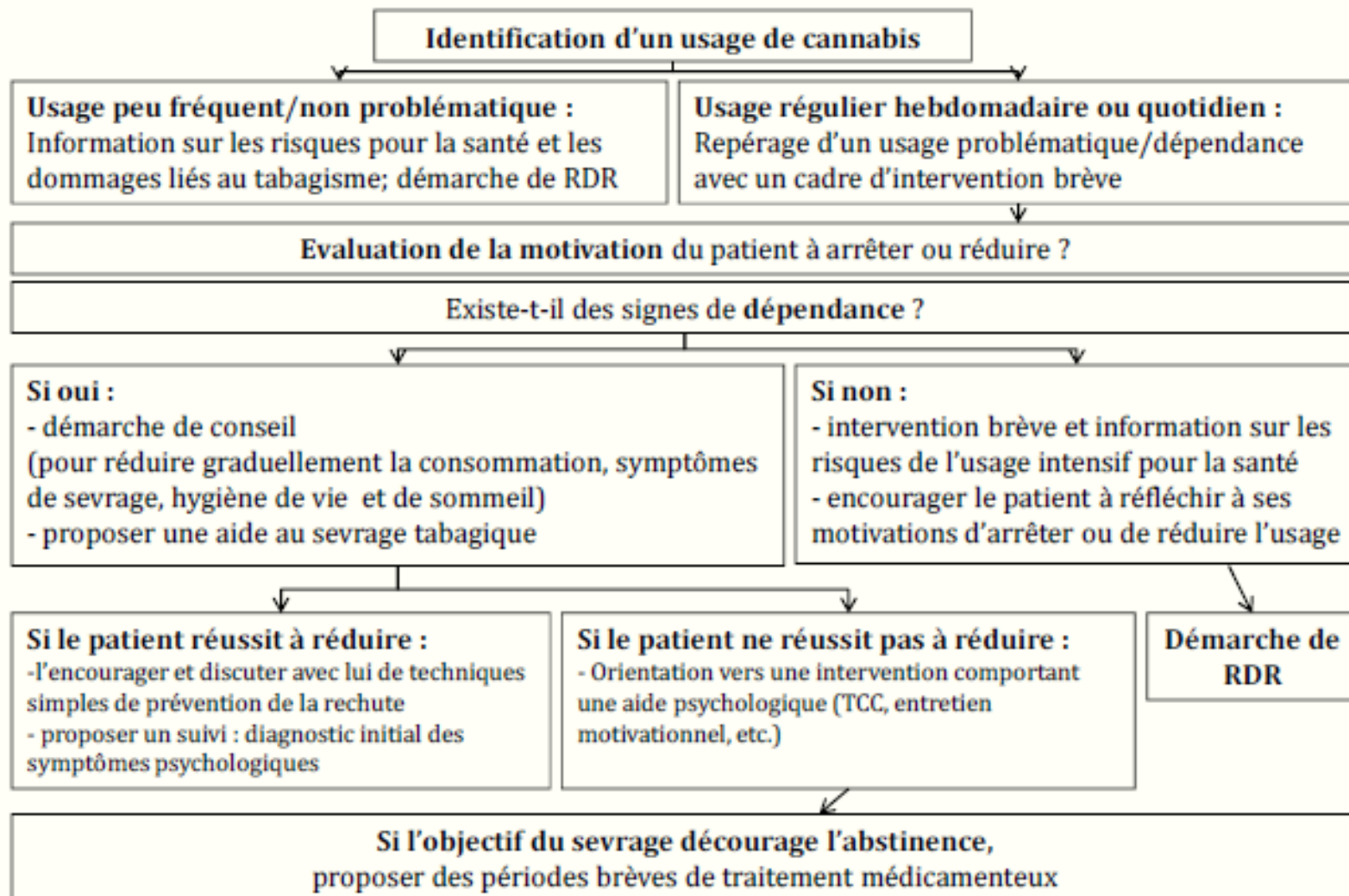
Prochaska et Di Clemente



Stades	Attitudes
Pré-contemplation	Faire naître le doute
Contemplation	Créer une balance décisionnelle
Détermination	Planifier un plan d'action
Action	Accompagner le patient dans les étapes du changement
Maintien	Aider à identifier et utiliser les stratégies de prévention de la rechute
Rechute	Aider à retourner au stade de contemplation en évitant au patient d'être paralysé par sa culpabilité

Schéma d'organisation du repérage et de l'orientation

Source: Winstock et al., 2010



Progress toward pharmacotherapies for cannabis-use disorder: an evidence-based review

Jan Copeland
Izabella Pokorski

Copeland and Pokorski

Dovepress

Table 1 Pharmacological trials for cannabis-use disorder

Drug	Sample size (n)	Dose	Design	Results	Authors
Cannabinoid agonists					
Oral THC	11	10 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Reduced withdrawal	Haney et al ⁶¹
Oral THC	8	30, 90 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Reduced withdrawal	Budney et al ⁶³
Nabilone	11	6, 8 mg	Nonclinical, experimental laboratory	Reduced withdrawal and use	Haney et al ⁶⁶
Dronabinol	2	10–50 mg	Case studies	Mixed results	Levin and Kleber ⁶⁰
Cannabidiol	1	300–600 mg	Case study	Reduced withdrawal and use	Crippa et al ⁷²
Nabiximols	51	166.4 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Reduced withdrawal	Allsop et al ⁵⁷
Cannabinoid antagonists					
Rimonabant	63	1, 3, 10, 30, 90 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Attenuated effects of cannabis, potentially serious side effects	Huestis et al ⁵⁶
Rimonabant	42	40 mg	Double-blind parallel-group	Attenuated cardiovascular effects of cannabis, removed from the market	Huestis et al ⁵⁸

Other agents					
Opioid antagonists					
Naltrexone	14	50 mg	Double-blind placebo-controlled crossover	Failed to attenuate dronabinol	Wachtel and de Wit ⁷⁸
Naltrexone	9, 23 ^d	50 mg	Double-blind placebo-controlled crossover	Enhanced subjective effects of THC	Haney et al ⁷⁶
Naltrexone	21	12 mg	Double-blind placebo-controlled crossover	Mixed results	Haney et al ⁷⁹
Naltrexone	29	12, 25, 50, 100 mg	Double-blind placebo-controlled crossover	Enhanced subjective effects of cannabis	Cooper and Haney ⁸⁰
Naltrexone	5	50, 200 mg	Double-blind placebo-controlled crossover	No effect	Greenwald and Stitzer ⁸¹
Antidepressants					
Bupropion	10	300 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Worsened withdrawal	Haney et al ⁸³
Nefazodone	7	450 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Improved anxiety	Haney et al ⁷⁷
Fluoxetine	22	20–40 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Reduced cannabis use	Cornelius et al ⁸⁷
Lofexidine + THC	8	2.4, 60 mg	Placebo-controlled	Reduced withdrawal	Haney et al ⁷⁵
Nefazodone ^{a,b}	106	300 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	No effect	Carpenter et al ⁸⁴
Bupropion ^{a,b}		150 mg			
Entacapone	36	200 mg	Open-label	Reduced craving	Shafa and Abdolmaleky ¹¹²
Baclofen ^{b,c} or mirtazapine ^{b,c}	11	30, 60, 90 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	No effect	Haney et al ⁸²
Fluoxetine	70	20 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	No effect	Cornelius et al ⁸⁸

Glutamates					
N-acetylcysteine	24	1,200 mg	Open-label	Reduced self-reported use, but not urine cannabinoid levels	Gray et al ¹⁰¹
N-acetylcysteine	116	1,200 mg	Randomized double-blind placebo-controlled	Increased negative urine cannabinoid tests during treatment	Gray et al ¹⁰²
Anxiolytics					
Buspirone	10	Up to 60 mg	Open-label	Reduced craving and irritability	McRae et al ⁹⁰
Buspirone	50	Up to 60 mg	Double-blind, placebo-controlled	Reduced cannabis use	McRae et al ⁸⁹
Mood stabilizers					
Lithium	9	600–900 mg	Open-label	Reduced withdrawal	Bowen et al ⁹²

Table 1 (Continued)

Drug	n	Dose	Design	Results	Study
Lithium	12	500 mg	Open-label	Tolerated, reduction in cannabis use	Winstock et al ⁹³
Lithium	38	500 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	No effect	Johnston et al ⁹⁴
Divalproex	7	1,500 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Worsened withdrawal	Haney et al ⁶¹
Divalproex	25	1,500–2,000 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	No effect	Levin et al ⁹¹
Other					
Gabapentin	50	1,200 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Decreased withdrawal, high dropout rate	Mason et al ¹⁰³
Oxytocin	16	40 IU	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Decreased craving and anxiety	McRae-Clark et al ⁹⁵
Quetiapine	14	200 mg	Within-subject double-blind placebo-controlled	Decreased withdrawal, increased cannabis use	Cooper et al ⁹⁷
Varenicline	5	0.5–1 mg	Case series	Reduced use, zero completion of study due to side effects	Newcombe et al ¹⁰⁹

Notes: ^aNefazodone dosage 300 mg; bupropion dosage 150 mg. ^bSample size data not available for each individual drug. ^cBaclofen dosage 30, 60, 90 mg; mirtazapine dosage 30 mg. ^dThis study had two separate sample sizes.

Abbreviation: THC, tetrahydrocannabinol.