

REPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR



ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB –BLIDA-

FACULTÉ DE MEDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE



Efficacité et innocuité des médicaments pour le traitement de la dépendance cannabique

Thèse présentée en vue de l'obtention du titre de :

« Docteur en Pharmacie »

Session juillet 2020

Présentée par :

- Djemli Dina

- Boussaid Amel

- Amiri Aimen Charaf Eddine

Encadrée par :

- Pr : Namane Leila

Devant le jury:

-Pr : Namane Leila

Dr :Benbachir Saliha

Dr : N.Djili

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A Mon très cher Père : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et le respect que j'ai toujours pour vous. A l'homme qui m'a aidé à comprendre la vie et devenir plus forte ; MERCI pour tous ce que tu m'as appris ; tes conseils, tes leçons qui resteront un héritage précieux pour le reste de ma vie.

A mon grand amour, l'ange qui me protège pour toujours, à ma source de tendresse de soutiens et de sacrifices, à la femme qui ne cesse de me combler d'amour, tu étais toujours mon secret de bonheur et la raison pour laquelle je survive ; à toi la plus belle MAMAN

A mes Très Chères Sœurs et frères :AMIRA , RANA, HAMZA , KARIM , NIZAR: Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler. Merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mes études.

A toute ma famille paternelle et maternelle « BOUSSIAD et BOUALEM » : mes chers oncles, tantes, cousins et cousines, de près ou de loin contribués à ma formation.

A ma très chère amie. A toi mon âme sœur, Plus qu'une amie, une sœur pour moi, merci pour les moments inoubliables ; pour le mal et le bien tu étais toujours là, l'amie qui ne demande rien mais me donne tous«DINA»♥

A ma deuxième famille (mes très chères amies) : Merci pour l'ambiance, le soutien dans les moments de joies et les moments un peu plus difficiles.

AMEL



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail:

A mes chers parents « CHERIFA et KHEIREDDINE » : Aucun mot si sacré soit-il, ne suffira à apprécier à sa juste valeur, le soutien matériel et spirituel, les sacrifices que vous ne m'avez cessé de déployer.

À ma seour RACHA à mes frères MOTASSIM BELLAH et AMINE qui n'ont jamais cessé de prier pour moi, qui ont toujours été à mes côtés et m'ont tendu la main dans les moments les plus difficiles. Acceptez donc ici l'hommage de ma gratitude et mon grand merci.

À ma chère copine AMEL, merci pour les moments inoubliables durant ces années, merci pour ton amitié et ton soutien.

À mes chères amies :HALIMA , Khadija , Karima et Fatima je vous souhaite de bonheur, de santé et de réussite, vous êtes des amoures.

À toute ma famille paternelle et maternelle «DJEMLI »et « KOSSAIRI» : mes chers oncles, tantes, cousins et cousines, de près ou de loin contribués à ma formation.

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

À tous ceux qui m'ont transmis leur savoir.

À toutes les personnes malades et qui souffrent, que dieu nous aide à apaiser vos souffrances.

DINA



Dédicaces

Je dédie cette thèse :

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE :

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A MON TRÈS CHER PÈRE :

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A mon frère et mes sœurs :

Merci pour tout le soutien dont vous m'avez fourni durant ces années de travail, que dieu vous protège et illumine votre chemin de vie.

Et bien sûr a toutes mes tantes qui m'ont beaucoup aidé durant ce voyage inoubliable :
Merci

*A toute la famille **Amiri** e tla famille **Bouraba**, et un très grand bisou au petit ange **Bouchra***

Aimen



Remerciements

-Nous tenons tout d'abord à remercier Allah le tout puissant qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

*-Nous remercions notre promotrice **Pr. Naàman Leila**, avant tout pour avoir cru en notre projet et pour nous avoir assurées de sa légitimité,*

*Nous la remercions également pour ses précieux conseils, ses remarques et ses qualités scientifiques nous ont permis d'améliorer la qualité de ce mémoire - Nous remercions la présidente des jurys, **Dr N.Djili** pour avoir initialement accepté de présider ce jury et pour l'intérêt qu'elle a porté à notre travail, pour sa compréhension, et pour ses fructueuses corrections.*

*-Nous remercions **Dr : Ben bachir Pour** avoir accepté de lire notre travail et d'y avoir contribué, on vous remercie d'avoir pu vous rendre disponible et de continuer à la faire en étant présentent aujourd'hui.*

-Merci également aux différents professeurs qui nous ont formées durant nos six années en pharmacie et dont leur enseignement

-Nous tenons à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail

Résumé

Le cannabis est la drogue la plus consommée au monde. Cette plante est connue et cultivée par l'homme depuis l'antiquité. Elle était utilisée aussi bien pour ses qualités alimentaires (les graines) que pour ses fibres (textiles), mais également pour ses effets thérapeutiques. Les propriétés psychotropes du cannabis étaient également connues avant l'ère chrétienne et déjà utilisées lors de rites et de cérémonies de guérison.

Sur le plan médico-légal, un durcissement généralisé de la législation internationale, a été observé depuis les années 60, et c'est le cas de notre pays. Certains pays de l'Europe, comme les Pays Bas, se sont prononcés sur la dépénalisation.

Nous avons développé dans un premier temps des généralités concernant la plante Cannabis sativa (botanique et compositions) l'aspect pharmacologique de cette plante (les récepteurs cannabinoïdes ainsi que leurs différents ligands), sevrage et dépendance et enfin L'intervention du pharmacien dans les unités de psychiatrie et leur compréhension du fonctionnement de ces substances, et sa participation en effet à l'évaluation de l'efficacité et l'innocuité des médicaments pour le traitement de la dépendance au cannabis

Les résultats des études faites en Amérique du nord (par des psychiatres, médecins et pharmaciens) indiquent que les ISRS, les antidépresseurs à action mixte, le bupropion, la buspirone et l'atomoxétine sont probablement peu utiles dans le traitement de la dépendance au cannabis, Étant donné les preuves limitées de leurs efficacités et certains effets indésirables.

Nabiximols (sativex), une combinaison de THC et CBD s'est avérée efficace pour diminuer la consommation du cannabis. Le dronabinol a diminué la plupart des symptômes de sevrages avec une bonne tolérance chez les personnes dépendantes

Les agents gabaergiques peuvent être envisagés comme traitement efficace étant donné que la gabapentine et le baclofène avaient un succès dans la réduction des symptômes de sevrage ainsi que la consommation. Le zolpidem en association avec le nabilone a aussi supprimé un éventail de symptômes de retrait et a facilité l'abstinence. Cependant ce n'était pas le cas pour le topiramate et le divalproex qui n'étaient pas à la mesure d'améliorer le sevrage.

Le Lithium, utilisé depuis longtemps dans la psychiatrie a atténué le sevrage chez les personnes accros avec une bonne tolérance. La N-acétylcystéine un supplément antioxydant semble favoriser la diminution de consommation de la marijuana chez les adolescents.

Peut-être la réponse est déjà présente dans notre corps, l'ocytocine a bien démontré cela en diminuant l'envie de consommer la marijuana

Pour certains médicaments, les données sont incomplètes et nécessitent d'être mieux étudiés et pour d'autres, les preuves sont assez suffisantes pour les juger efficaces et les considérer comme un traitement pour la dépendance du cannabis

Abstract

Cannabis is the most widely used drug in the world. This plant is known and cultivated by men since ancient times. It was used as well for its nutritional qualities (the seeds) than for its fibers (textiles), but also for its therapeutic effects. The psychotropic properties of cannabis were also known before the Christian era and already used in rituals and healing ceremonies.

On the medico-legal level, a general tightening of international legislation has been observed since the 1960s, and this is the case in our country. Some European countries, such as the Netherlands, have spoken out on decriminalization.

We first developed general information on the Cannabis sativa plant (botany and compositions) the pharmacological aspect of this plant (cannabinoid receptors and their different ligands), withdrawal and dependence and finally The intervention of the pharmacist in the units of psychiatry and their understanding of the functioning of these substances, and its participation in fact in the evaluation of the efficacy and safety of drugs for the treatment of cannabis dependence

Results from North American studies (by psychiatrists, doctors, and pharmacists) indicate that SSRIs, mixed-action antidepressants, bupropion, buspirone, and atomoxetine are probably of little use in treating cannabis addiction, Given the limited evidence of their effectiveness and certain adverse effects.

Nabiximols (sativex), a combination of THC and CBD, has been shown to reduce cannabis use. Dronabinol reduced most withdrawal symptoms with good tolerance in dependent people

Gabaergic agents can be considered as an effective treatment since gabapentin and baclofen were successful in reducing withdrawal symptoms as well as consumption. Zolpidem in combination with nabilone also suppressed a range of withdrawal symptoms and facilitated abstinence. However, this was not the case for topiramate and divalproex which were not able to improve withdrawal.

Lithium, used for a long time in psychiatry, has reduced withdrawal in addicted people with good tolerance. The antioxidant supplement N-acetylcysteine seems to help decrease the consumption of marijuana among adolescents.

Perhaps the answer is already present in our body, oxytocin has demonstrated this by decreasing the urge to use marijuana

For some drugs, the data are incomplete and need to be further studied and for others, the evidence is sufficient enough to judge them effective and consider them as a treatment for cannabis addiction.

ملخص:

القنب هو أكثر المخدرات المستخدمة على نطاق واسع في العالم. هذا النبات معروف ومزروع بواسطة الإنسان منذ العصور القديمة. كما تم استخدامه لصفاته الغذائية (البذور) منها أليافها (المنسوجات)، ولكن أيضاً لتأثيراتها العلاجية. كانت الخصائص العقلية للقنب معروفة أيضاً قبل العصر المسيحي وبالفعل تستخدم في الطقوس ومراسم الشفاء على المستوى الطبي - القانوني، تم تشديد التشريعات الدولية بشكل عام لوحظ منذ الستينات، وهذا هو الحال في بلدنا. بعض الدول الأوروبية، مثل هولندا، تحدثت عن عدم التجريم.

طورنا أولاً معلومات عامة عن نبات القنب (sativa) (علم النبات والتركيبات) الجانب الدوائي لهذا النبات (مستقبلات القنب وكذلك روابطه المختلفة)، والانسحاب والاعتماد، وأخيراً تدخل الصيدلي في الوحدات الطب النفسي وفهمها لعمل هذه المواد، ومشاركتها في الواقع في تقييم فعالية وسلامة الأدوية لعلاج الاعتماد على القنب

تشير نتائج دراسات أمريكا الشمالية (من قبل الأطباء النفسيين والأطباء والصيدلة) إلى أن مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية ومضادات الاكتئاب ذات التأثير المختلط والبوبروبيون والبوسبيرون وأتوموكسيتين من المحتمل أن تكون قليلة الاستخدام في علاج إدمان القنب، بالنظر إلى الأدلة المحدودة على فعاليتها وبعض الآثار الضارة.

وقد ثبت أن Nabiximols (sativex)، وهو مزيج من THC و CBD يقلل من استخدام القنب. خفض Dronabinol معظم أعراض الانسحاب مع التحمل الجيد في الأشخاص المعالين

يمكن اعتبار عوامل الجابريج كعلاج فعال حيث نجح جابابنتين وباكوفين في الحد من أعراض الانسحاب وكذلك الاستهلاك. كما أن Zolpidem بالاشتراك مع nabilone يجمع مجموعة من أعراض الانسحاب ويسهل الامتناع عن ممارسة الجنس. ومع ذلك، لم يكن هذا هو الحال مع توبيراميت وdivalproex الذين لم يتمكنوا من تحسين الانسحاب.

الليثيوم، الذي يستخدم لفترة طويلة في الطب النفسي، قلل من الانسحاب لدى المدمنين ذوي التسامح الجيد. يبدو أن N-acetylcysteine، وهو مكمل مضاد للأكسدة، يساعد على تقليل استخدام الماريجوانا بين المراهقين.

ربما يكون الجواب موجوداً بالفعل في أجسامنا، فقد أثبت الأوكسيتوسين ذلك عن طريق تقليل الرغبة في استخدام الماريجوانا. بالنسبة لبعض الأدوية، تكون البيانات غير مكتملة وتحتاج إلى دراسة أفضل وبالنسبة للآخرين، هناك أدلة كافية للحكم عليها بشكل فعال واعتبارها علاجاً لإدمان القنب

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
ملخص.....	iii
Table de matière.....	iv
Liste des figures	xi
Liste des tableaux	xvi
Liste d'abréviations	xviii
Introduction	1

Partie bibliographique

1) Partie théorique

Chapitre I : Généralités sur la plante Cannabis	3
I.1. Revue de la littérature.....	4
I.1.1 Antiquité.....	4
I.1.2. Du Moyen-âge au siècle des Lumières.....	4
I.1.3. XIXème Siècle.....	5
I.1.4. XXème Siècle.....	5
I- 2 : Notion de base et terminologie	6
I. 3.1: Données épidémiologiques sur la consommation de cannabis.....	9
I. 3.1.1 : En Algérie	11
I. 3.1.2 : En France.....	13
I. 3.1.3 : Dans les autres sociétés occidentales.....	15

I- 3.2 : Facteurs de vulnérabilité à l'abus /dépendance au cannabis	16
I.3.2.1 : En population générale	16
I. 3.2.2 : Chez les patients atteints de schizophrénie.....	19
I-4 : La plante Cannabis et biologie végétale	20
I .4.1.1 : Le cycle de vie de la plante de CANNABIS.....	23
I .4.1.2 : Reproduction et génétique du cannabis	26
I-5: Composition chimique de Cannabis	29
I.5.1: Les flavonoïdes.....	30
I.5.2: Les Cannabinoïdes	32
I.5.2.1 :La molécule de THC.....	32
I.5.2.2 : La molécule de CBD.....	32
I.5.3 : Les terpènes.....	33
I.6: Indications thérapeutique de Cannabis.....	33
I.6.1 : Un Rôle important en Cancérologie.....	34
I.6.2 : Traitement des symptômes associés au cancer.....	35
I.6.3 : Effet antalgique.....	35
I.6.4 : Symptômes associés aux VIH.....	36
I.6.5 : Activité sur le système nerveux.....	36
I.6.6 : Glaucome.....	37
I.6.7 : Asthme.....	37
I.6.8 : Maladies inflammatoires.....	38
I.6.9 : Antidépresseurs.....	38
I-7 : Formes et modes d'utilisation.....	38

I.7.1 : Les formes d'utilisation.....	39
I.7.2: Les différents modes d'utilisations.....	41
I.7.2.1 L'ingestion.....	41
I.7.2.2 : L'inhalation.....	44
Chapitre II.: pharmacologie du cannabis.....	47
II .1 : Aspects pharmacocinétiques	48
II .1.1 : Absorption.....	48
II .1.1.1 : Administration par inhalation	48
II .1.1.2 : Administration orale.	48
II .1. 2 : Distribution	48
II .1 .3 : Métabolisme	48
II .1 .4 : Elimination	50
II .2 : Aspects pharmacodynamique.....	51
II .2 .1: Les récepteurs aux cannabinoïdes.....	51
II .2 .1.1 : Structure et localisations des récepteurs CB1 et CB2.....	51
- Récepteurs CB1.....	52
- Récepteurs CB2.....	53
II .2 .1 .2 :Transduction du signal médie par les récepteurs cannabinoïdes CB1/CB	53
- Inhibition de l'adénylate cyclase	53
- Action sur la perméabilité des canaux ioniques.....	54
- Activation de la voie des MAP kinases	55
II .2 .1.3 :Les autres récepteurs aux cannabinoïdes	56
II .2.2 : Les ligands cannabinoïdes.....	57

II .2.2 .1 : Les endocannabinoïdes	57
- L'anandamide	57
- Le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG).....	58
-Mécanisme de signalisation rétrograd.....	58
- Activité tonique du système des endocannabinoïdes	59
- Potentiel thérapeutique du système endocannabinoïde	60
II .2.2 .2 : Les ligands exogènes naturels.....	62
II .2.2 .3 : Les cannabinoïdes synthétiques.....	62
II .2.3 : Mécanisme d'action	63
II .2.3.1 : Système endocannabinoïde.....	63
-Récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2.....	63
- Répartition anatomique des récepteurs CB1	63
II .2.3.2 : Aspects neurobiologiques de l'addiction	64
II .2.3.2.1 : Usage, abus et syndrome de dépendance	65
II .2.3.2.2 : Le circuit de récompense (annexe 20).....	68
II .2.3.2.3 : Rôle particulier du nucleus acumens (NA).....	69
II .2.3.2.4 : La dopamine, neurotransmetteur clé du système de récompense	69
II .2.3.2.5 : Dérèglement du système dopaminergique de récompense.....	70
II .2.4 : Clinique	72
II .2. 4.1: Effets aigus	72
-Effets sur l'humeur	72
-Effets sédatifs et anxiolytiques.....	73
-Effets sur la perception.....	73

-Effets sur la fonction motrice.....	74
-Effets sur la capacité de conduite automobile.	74
-Psychose	75
-Agression et violence	76
II .2.4.2 : Effets à long terme.....	76
- Effets à long terme sur la cognition et le comportement	76
- Effet de l'utilisation à long terme sur la réponse au stress.....	80
-Effet à long terme sur le système dopaminergique	81
-Effet à long terme sur les émotions	82
-Effets à long terme : changements structuraux du cerveau.....	83
- Effets somatiques de la consommation de cannabis	84
- Effets immunosuppresseurs.....	87
- Effets sur le Système de reproduction.....	87
II.2.5 : Symptômes de sevrage.....	88
II .3 : Méthodes de dosage du cannabis.....	90
II .3.1 : Dépistage et dosage urinaire	90
II .3. 2 : Dosage sanguin	90
II .3.3 : Analyse des matrices kératinisées	91
II .3.4 : Autres matrices	92
II.3.5 : Conclusion	92

Chapitre III : Les pharmacothérapies.....	93
Intro	94
III -1 : Thérapie par Agonistes	95
III.1.1 Dronabinol	96
III.1.2 Nabilone.....	96
III.1.3 Cannabidiol.....	97
III.1.4 Nabiximols.....	98
III-2 : Thérapie par antagoniste	98
III.2.1 Rimonabant.....	99
III-3 : Approches non cannabinoïdes.....	99
III. 3.1 : Les agents noradrénergiques	99
III.3.1.1 Bupropion	99
III.3.1.2 Néfazodone	100
III.3.1.3 Atomoxetine	101
III.3.2 : Les agents sérotoninergiques	102
III.3.2.1 Vilazodone	102
III.3.2.2 Mirtazapine	103
III.3.2.3 Escitalopram	103
III.3.2.4 Buspirone	103
III.3.2.5 Fluoxétine	104
III.3.2.6 Venlafaxine.....	104
III.3.2.7 Lofexidine.....	104
III.3.3 : Les agents GABAergiques	104
III.3.3.1 Divalproex	105
III.3.3.2 Zolpidem	105
III.3.3.3 Topiramate.....	106
III.3.3.4 Baclofène	107
III.3.3.5 Gabapentine	107
III.3.4 : Autres Agents	108

III.3.4.1 Naltrexone.....	108
III.3.4.2 N-acétylcystéine	108
III.3.4.3 La quétiapine	108
III.3.4.4 Lithium	109
III.3.4.5 L'ocytocine	109
Conclusion	109

2) Partie Pratique.....111

I : Introduction.....	112
Dronabinol.....	113
Sativex	123
Bupropion	133
Atomoxetine.....	142
Vilazodone	146
Escitalopram	156
Divalproex et le THC oral.....	165
Zolpidem+ nabilone	180
Baclofène.....	196
Topiramate	199
Gabapentine	214
NAC.....	228
Quétiapine	240
Lithium	248
Ocytocine	261
 II : Conclusion	 273
Références bibliographiques.....	275

Liste de figures :

Figure 1 : courbe présente la consommation de cannabis par apport le sexe et l'âge.....	10
Figure 2 : Évolution (1972-1999) du nombre d'interpellations (milliers) pour usage de stupéfiants, et notamment pour usage de cannabis.....	14
Figure 3 : Évolution (1985-1998) du nombre de saisies de cannabis réalisées dans l'Union Européenne.....	15
Figure 4 : Feuille de Cannabis sativasativa et indica.....	21
Figure 5 : Planche botanique de Cannabis sativa L.....	22
Figure 6 : la plante de cannabis.....	23
Figure 7: la phase de germination.....	24
Figure 8 : la phase de croissance végétative.....	25
Figure 9 : la phase de floraison	26
Figure 10 : Cannabis sativa.....	27
Figure 11 : Cannabis indica	28
Figure 12 : cannabis Ruderalis.....	28
Figure 13 : Sativa ,indica et ruduralis	29
Figure 14 : Les flavonoïdes	32
Figure 15 : les terpène	33
Figure 16 : Mécanismes induisant l'apoptose	35
Figure 17 : marijuana sous forme d'herbe.....	39
Figure 18 : Résine de cannabis	40
Figure 19 : Huile de cannabis.....	41

Figure 20 : le joint.....	41
Figure 21 : Le bhang.....	42
Figure 22 : la teinture mère.....	42
Figure 23 : tisane de marijuana.....	43
Figure 24 : beurre de marijuana.....	43
Figure 25 : le majoun de marijuana.....	44
Figure 26 : brownies.....	44
Figure 27 : La pipe.....	45
Figure 28 : Un vaporisateur stylo.....	46
Figure 29 : Le deber.....	46
Figure 30 : Structure moléculaire des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2	51
Figure 31 : Principales voies métaboliques du Δ^9-THC chez l'homme	53
Figure 32 :LA Transduction du signal médié par les récepteurscannabinoïdes CB1/CB2.....	55
Figure 33 : Le système endocannabinoïde : potentiel thérapeutique	61
Figure 34 : Différences statistiques de groupe dans l'effet du méthylphénidate sur le volume de distribution entre les témoins et les consommateurs de marijuana.....	83

Liste des figures (pratique)

- **Dronabinol :**

Figure 1 : Concentrations plasmatiques médianes du (n=11) delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) (A), 11-hydroxy-THC (11-OH-THC) (B) et 11-nor-9-carboxy-THC (THCCOOH) (C) au cours des 1er (D1) et 5e (D5) jours

de 0, 30, 60 et 120 mg/jour de dronabinol et un seul défi de cannabis fumé(tabagisme).....	121
--	-----

Figure 2 : Ratios médians (n=11) 11-hydroxy-THC (11-OH-THC)/delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) pendant les 1er (D1) et 5e (D5) jour de 0, 30, 60 et 120 mg/jour de dronabinol et de cannabis fumé à 11:30 le jour 5.....	122
---	-----

Figure 3 : Ratios médians (n=11) 11-ni-9-carboxy-THC (THCCOOH)/delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) pendant les 1er (D1) et 5e (D5) de 0, 30, 60 et 120 mg/jour de dronabinol et de cannabis fumé simple à 11:30 le D5.....	122
--	-----

- **Sativex**

Figure 1 : Effets du Sativex et de la thérapie d'amélioration motivationnelle / Thérapie cognitivo-comportementale (MET/CBT) sur la dépendance au cannabis.....	131
--	-----

- **Bupropion :**

Figure 1 : Niveaux des métabolites urinaires de THC des 9 participants ayant terminé l'étude.....	137
--	-----

Figure 2 : Scores d'inconfort du retrait et de l'envie journaliers.....	141
--	-----

- **Vilazodone**

Figure 1 : Inscription.....	153
------------------------------------	-----

Figure 2 : Proportion des participants avec des TCU négatifs	154
---	-----

- **Escitalopram :**

Figure 1 : Score moyen de dépression totale (A) (IDB) chez les participants traités par escitalopram (n=25) par rapport aux participants traités par placebo (n=27), (B) scores totaux d'anxiété de l'état (STAI) chez les participants traités avec escitalopram (n=25) par rapport aux participants traités par placebo (n=24).	162
--	-----

- **Divalproex et le THC oral**

Figure 1 : Sélection des cotes d'effet subjectif dans l'étude 1 en fonction de la dose orale de THC et le jour de l'état de la marijuana.....	175
--	-----

Figure 2 : Évaluations de l'envie de marijuana de la liste de contrôle de retrait de la marijuana en fonction de la dose orale de THC (étude 1) ou de la dose de divalproex (étude 2) et le jour d'administration de la marijuana..... **176**

Figure 3 : Apport calorique quotidien pour l'étude 1 et l'étude 2 en fonction de la dose orale de THC (étude 1) ou de la dose de divalproex (étude 2) et le jour d'administration de marijuana **176**

Figure 4 : Sélection des cotes d'effet subjectif dans l'étude 2 en fonction de la dose de divalproex et le jour d'administration de la marijuana **177**

- **Zolpidem+nabilone**

Figure. 1 : Effets moyens sur l'humeur dans des conditions placebo pendant que l'expérimentateur a administré du cannabis actif ('Actif'), et pendant le sevrage du cannabis ('Retrait') sous placebo ('Placebo'), zolpidem seul ('Zolp'), et zolpidem plus nabilone ('Zolp'Nab')..... **190**

Figure. 2 : Effets moyens sur les mesures de sommeil dans des conditions placebo pendant que l'expérimentateur a administré du cannabis actif ('Actif'), et sous placebo, zolpidem seul ('Zolp'), et zolpidem plus nabilone ('Zolp-Nab') pendant le retrait ('Retrait'). **191**

Figure. 3 : Effets moyens sur l'apport calorique et le poids corporel dans des conditions placebo pendant l'administration du cannabis actif («Actif»), et pendant le sevrage du cannabis («Retrait») sous placebo, zolpidem seul («Zolp»), et zolpidem plus nabilone («Zolp» Nab') **192**

Figure 4 : Nombre moyen de bouffées de cigarettes de cannabis auto-administrées le premier jour de la disponibilité active du cannabis (jour 5) et sur les trois jours suivants de disponibilité active de cannabis (jours 6-8) en fonction de l'état des médicaments («Zolp» - zolpidem seul, 'Zolp'Nab' - zolpidem en combinaison avec le nabilone). **193**

- **Topiramate**

Figure 1 **210**

Figure 2 **211**

- **Gabapentine :**

Figure 1 : Effets de la gabapentine vs placebo sur les mesures de consommation de cannabis au cours des 12 semaines de traitement..... **224**

Figure 2 : Effets de la gabapentine vs placebo sur les variables du retrait du cannabis au cours des 12 semaines de traitement..... **225**

- **Le NAC :**

Figure 1 : Résultats des TCU..... **236**

Figure 2 : Usage de base du tabac les résultats des TCU **236**

Figure 3 : l'ethnicité et les résultats des TCU..... **237**

- **Quétiapine**

Figure 1 : Somme d'argent quotidienne moyenne dépensée sur la marijuana par semaine..... **246**

Figure 2 : Jours moyens d'abstinence par semaine..... **246**

- **Ocytocine**

Figure 1 : Résultats des Réponse à la TSST pour les variables primaires..... **268**

Figure 2 : Les variations des sous-échelles du MCQ au TSST **269**

Listes des tableaux (pratique)

- **Sativex**

Tableau 1	132
------------------------	------------

- **Atomoxitine :**

Tableau 1 : Comparaison des variables de référence et de fin d'étude	145
---	------------

- **Vilazodone**

Tableau 1 : Les caractéristiques cliniques et démographiques. Les caractéristiques continues sont notées comme moyennes et ont associé a une IC de 95% tandis que les caractéristiques discontinues sont notées comme un %	155
---	------------

- **Escitalopram :**

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de l'ensemble de l'échantillon et de l'échantillon divisés en groupes complets et non complets.....	163
--	------------

Tableau 2 : Comparaisons des mesures de STAI et de BDI chez les participants abstinentes de cannabis sur Escitalopram et placebo pendant les 8 premières semaines de l'étude	164
---	------------

- **Divalproex et le THC oral**

Tableau 1 : Notes moyennes d'effets subjectifs sélectionnées en fonction de l'état de la marijuana et de la dose de THC.....	178
---	------------

Tableau 2 : Notes moyennes des effets subjectifs en fonction de l'état de la marijuana et de la dose de Divalproex.....	179
--	------------

- **Zolpidem+nabilone :**

Tableau 1 : Administration des médicaments/cannabis actif/ cannabis inactif..	194
--	------------

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et de consommation de substances des participants.....	195
---	------------

Topiramate

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques de base des participants	212
---	------------

Tableau 2 : Fréquence (%) des événements indésirables survenues a $\leq 10\%$ des participants.....	213
--	------------

- **Gabapentine :**

Table 1 : Caractéristiques Clinique et démographiques de référence	226
---	------------

Le NAC

Table 1 : caractéristiques démographiques et cliniques de base	238
---	------------

- **Quétiapine**

Tableau 1 : Dosage ouvert du Quétiapine	247
--	------------

- **Lithium :**

Tableau 1 : Autres consommations de drogues avant et après le traitement au lithium	259
--	------------

Tableau 2 : Pic de Sévérité de la MWC pour les participants qui terminent >5 jours de traitement au lithium	260
---	------------

Tableau 3 : Abstinence auto-déclarée aux séances de suivi	260
--	------------

- **Ocytocine**

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques de référence des groupes de traitement...270	
--	--

Tableau 2 : Résultats des mesures de réponse par groupe de traitement à l'heure actuelle points d'intérêt.....	271
---	------------

Liste d'abréviations

A

ASI=Addiction severity index (index de sévérité de l'addiction)

B

BAI=inventaire d'anxiété Beck

BDI = inventaire de dépression Beck

BPCO=bronchopneumopathie chronique obstructive

C

CAST= Cannabis Abuse Screening Test (Test de dépistage d'abus de cannabis)

CBD= cannabidiol

CBT= Cognitive behavioral therapy(thérapie cognitivo-comportementale)

CCQ= cannabis craving questionnaire (Questionnaire sur l'envie de cannabis)

CI= intervalle de confiance

CIM= Classification internationale des maladies

CIWA= Clinical Institute Withdrawal Assessment Scale (Echelle d'évaluation du retrait de l'institut clinique)

CN= créatinine

CRF= corticotropin releasing factor

CTN= clinical trial network

CTRC= Clinical and translation research center

CUD= cannabis use disorder (trouble d'usage du cannabis)

CWC= cannabis withdrawal checklist (liste de retrait du cannabis)

CWS= Cannabis withdrawal scale (échelle de retrait du cannabis)

D

DAT = divided attention task (Tache d'attention divisée)

DEQ= Drug effect questionnaire (questionnaire sur l'effet médicamenteux)

DHEA= Dehydroepiandrosterone

Divalproex :

DSM = Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

DSST= digit-symbol substitution task (tache de substitution de symbole digital)

E

ECG= electro-cardiogramme

ECR= Essai contrôlé randomisé
EGE= équation d'estimation generalisée
EPS= Electrophorèse sérique

F

FDA= Food and drug administration (administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments)
FTND= Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (Test Fagerstrom de la dépendance à la nicotine)

G

GI= gastro-intestinaux

H

HAM-A= L'échelle d'anxiété de Hamilton
HAM-D = Echelle de dépression de Hamilton
HPA= Axe hypothalamo-pituitaire-adrénalien

I

IDDRT= immediate and delayed digit-recall task (tâche de rappel de chiffres immédiat et retardé)
IGG= indice de gravité globale
IMC = indice de masse corporelle
ITT= intention to treat approach (approche d'intention de traiter)

K

KBIT= Test d'intelligence kaufman Brief

K

LOCF= The last-observation-carried-forward (approche de dernière observation reportée).

M

MCQ= Marijuana craving questionnaire (questionnaire d'envie de MJ)
MDLGM= Multiple-domain latent growth modeling (modélisation de la croissance latente à plusieurs domaines)

MET= motivational enhancement therapy (thérapie d'amélioration motivationnelle)
MINI= Mini-international neuropsychiatric interview (interview psychiatrique mini-internationale)
MITI= l'échelle de l'intégrité d'entrevue du traitement motivationnelle
MJ= Marijuana
MUSC= Medical university of South Carolina
MWC: marijuana withdrawal checklist (liste de retrait de la marijuana)

N

NAC= N-acetylcysteine
NIDA= National institute on drug abuse (institut national d'abus de drogue)
NIDA= National institut on drug abuse (insitut nationa americain d'abus de drogue)
NIH= National health institute (Institut national de santé USA)
NYSPI= New York State Psychiatric Institute (insitut psychiatrique de l'etat de New York)

O

OR=Odds ratio (ratio de cotes)

P

PFR= Rapport de feedback personnalisé

Q

QPC= questionnaire des problèmes du cannabis

R

REM= Rapid eye movvment (Mouvement oculaire rapide)
RIT= rapid information task (Tache d'information rapide)

S

SCID= Structured clinical interview (l'entrevue clinique structurée)
SDS= Severity of Dependence Scale (échelle de sévérité de dépendance)
SMGC = Spectrométrie de mass/ chromatographie gazeuse
STAI= The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (l'Inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger)
STARS= Substance treatment and research service

T

TCC = thérapie cognitivo-comportementale

TCU= Test cannabinoïde urinaire

TDAH= Trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

THC= Tetrahydrocannabinoïde

Thérapie antagoniste :

TLFB= Time line follow back

TSST= test de stress social de Trèves

U

UDS=Urinary drug screen (analyse urinaire qualitative)

URICA= The University of Rhode Island Change Assessment Scale (L'échelle d'Évaluation des changements de l'Université du Rhode Island)

V

VAS= (visual analog scale) échelle analogique visuelle

VTA=Aire tegmentale ventral

W

WDS= Withdrawal discomfort score (Score d'inconfort du retrait)

Introduction

Depuis la nuit des temps, l'homme a été fasciné par les plantes, d'abord pour se nourrir, ensuite pour se soigner. Au cours de son histoire, l'homme remarqua aussi que certaines espèces végétales agissaient sur son esprit, son psychisme et lui permettaient de s'élever au-dessus de sa condition, se planer et parfois même d'entrer en communication avec les dieux. Ces plantes qui contiennent des substances psychotropes sont appelées drogues.

L'usage des drogues de façon générale, remonte à la plus haute antiquité et où l'on retrouve pratiquement dans toutes les grandes civilisations connues ; souvent, elles étaient considérées comme des substances sacrées qui permettent d'approfondir les expériences d'extases mystiques et de ce fait étaient réservées à des pratiques religieuses, lors de cérémonies aux castes sacerdotales. Ailleurs, on s'en servait pour surmonter la fatigue et reculer les limites d'endurance humaine aux épreuves de survie, quand ça n'était pas tout simplement pour leurs effets euphorisants, facilitateurs de l'idéation ou psychédéliques. C'est dire que pendant des siècles et jusqu'à lors cet usage était quasi-sacralisé car associé aux pratiques de vénération de ce qui transcendait l'humain.

Le cannabis ou chanvre, est l'une des plantes les plus anciennement connues et cultivées par l'homme, tant pour son intérêt agricole que pour les propriétés médicinales et psychoactives de certaines de sa variété dite "indienne". Ce cannabis n'est autre que le "quanneb" des hébreux ; c'est aussi le "quannab" des celtes (Godot 1992). Son utilité l'a fait conserver par tous les peuples au travers des migrations à partir des régions centrales d'Asie, d'où son joli surnom évocateur de "suiveur d'hommes". On le trouve aujourd'hui répandu dans presque toutes les régions du globe, sauf dans les régions constamment froides ou dans les forêts primaires humides.

En Algérie, depuis l'occupation ottomane, et pendant longtemps, elle était considérée comme une drogue traditionnelle, non seulement inoffensive mais pourrait être bénéfique, dans des cercles honorables restreints au cours de moments festifs et conviviaux. C'est ainsi que l'imaginaire social de l'époque avait répandu des stéréotypes de fumeurs de kif dont l'écho persiste à nos jours, ainsi des marins pêcheurs dans les villes côtières des chanteurs de chaabi et des coiffeurs joueurs de mandolines dans les medinas.. Cette consommation a le

plus souvent débuté à l'adolescence, vers quatorze – quinze ans, et l'association à des conditions psychologiques ou sociales défavorables accentue encore ses effets néfastes à tous points de vue (INSERM, 2001). Concernant plus précisément la consommation de cannabis, elle revêt actuellement une dimension planétaire et où l'on sait par exemple, qu'aux USA, plus de 30 millions d'Américains consomment de la marijuana.

Dans cette thèse, nous développerons donc dans un premier temps des généralités concernant la plante *Cannabis sativa*, puis nous nous intéresserons à l'aspect pharmacologique de cette plante (les récepteurs cannabinoïdes ainsi que leurs différents ligands). Nous verrons par ailleurs l'usage du cannabis en tant que drogue et les effets liés à la consommation de cannabis, y compris la dépendance et autres conséquences négatives à la lumière du témoignage, et enfin le traitement malgré qu'actuellement, il n'existe pas de traitements spécifiques pour la consommation de cannabis.

Le pharmacien est un acteur essentiel pour l'usage optimal du médicament au sein du réseau de la santé. Sa pratique s'articule autour de cinq axes : les soins pharmaceutiques (actions auprès des patients et des autres professionnels en soins), les services pharmaceutiques (leader du circuit du médicament), la formation et l'enseignement (patients, étudiants et professionnels de la santé), la recherche (initiation, mise en place, gestion de projets de recherche et publication) ainsi que les affaires professionnelles et la gestion (encadrement des pratiques professionnelles et des équipes de travail)

L'intervention du pharmacien dans les unités de psychiatrie et leur compréhension du fonctionnement de ces substances, participent en effet à l'évaluation de l'efficacité et l'innocuité des médicaments pour le traitement de la dépendance au cannabis.

CHAPITRE 1 Généralités

1. Revue de la littérature (Richard D et al, 1995)

I.1.1 Antiquité

La première indication concernant l'usage du cannabis date du 28^e siècle avant J.C, se trouve mentionnée dans le traité de pharmacopée chinoise Pen Tsao. Il y a 5000 ans l'empereur Shen Nung l'a recommandé comme traitement adjuvant dans différentes affections : paludisme, constipation, douleurs rhumatismales et comme sédatif. De Chine, l'usage du cannabis s'est répandu vers l'Inde et les pays voisins ; ce n'est que vers l'an 1500 avant notre ère que l'on trouve pour la première fois mention dans les Védas, les livres sacrés de l'hindouisme, des propriétés psychotropes du chanvre indien. Ils vantent les mérites de cette plante à la fois comme objet de culte et instrument de culte. Le cannabis faisait aussi partie du matériel thérapeutique de la médecine indienne traditionnelle. On lui attribuait déjà des vertus sédatives, relaxantes, anxiolytiques et anticonvulsivants.

I.1.2. Du Moyen-âge au siècle des Lumières

L'usage du cannabis s'étendit tout naturellement de l'Orient vers les pays du Maghreb puis via l'Espagne, en Europe à partir probablement du XVI^{ème} siècle. Ils étaient amis : Hassan ibn al-Sabbah (1050-1122), Abou-Ali-Hassan et Qhiyathed-tin, surnommé Omar-el-Khayyam). A la fin de leurs études, les trois amis firent un pacte: «Celui d'entre nous qui atteindra la gloire ou la fortune devra partager à égalité avec les deux autres.» . Sous le titre de Nidham-al-Mulk, la "lumière du royaume" Abou-Ali-Hassan (vers 1040-1092) devint le dernier grand vizir du sultan Alp Ars-lan (1030-1073). Observant le pacte, il fit venir ses deux camarades et leur offrit loyalement de partager avec lui son pouvoir et ses richesses mais Hassan le jalousait.

Tout commence au Proche-Orient, au milieu du XI^{ème} siècle, dans les années 1090. Hassan ibn al-Sabbah (1050-1122), homme savant, mystique musulman, dirige la branche perse de l'Ismaélisme, un courant minoritaire de l'Islam prêchant une lecture ésotérique du Coran. Prenant parti pour Nizar, un imam en fuite, Hassan s'attire les foudres du Vizir et doit se réfugier dans sa forteresse d'Alamut, perchée à 2000 mètres dans les montagnes perses. Il est fondateur de la secte des Haschichins ou Haschichiouns, surnommé « le vieux de la montagne » ou « Chaykh al djabal » Pour exécuter ses opposants, il chargeait ses adeptes à consommer du haschich avant d'accomplir leur mission de meurtre, d'où le nom d'assassin attribué aux haschichins.

C'est au XVIIème siècle probablement que le cannabis fut introduit par les européens en Amérique Latine, puis, naturellement en Amérique du Nord. En 1712, un médecin de la Compagnie des Indes Orientales, Kramper, observe une sorte de folie saisissant de jeunes prêtres ayant consommé une mystérieuse potion.

I.1.3. XIXème Siècle

Lors de la campagne d’Egypte, les recrues de l’armée napoléonienne découvrent et apprécient le cannabis au point qu’une interdiction formelle d’en consommer leur est imposée. Qu’importe, ils ramèneront à Paris des échantillons de la drogue, permettant aux parisiens de goûter à un charme nouveau. Cette découverte explique l’engouement que connaîtra le XIXème siècle pour les préparations de cannabis à la mode orientale. Nous sommes alors en pleine fascination pour l’Orient et l’exotisme.

Louis-Nicolas Ménard fait découvrir à Baudelaire le haschich; Théophile Gautier (dont Moreau de Tours fut précisément l'initiateur) décrit ses expériences sur le cannabis et fonde le "club des Haschichins", groupement voué particulièrement à l’étude et à l’expérience de drogues (principalement le haschich) et qui regroupera un petit cénacle d'artistes et esthètes (Dumas, Daumier, Flaubert, Balzac, Delacroix, etc.).

Leurs écrits mettront en exergue le haschich qui, selon eux, permettrait aux artistes d’exploiter au maximum leurs talents. La préparation alors essentiellement utilisée est le "dawamesk" (en arabe, "médicament musqué"), une sorte de confiture de cannabis finalement assez proche de ce qu'est l'actuel "charas" (équivalent asiatique du haschich). Cette période est cependant dominée par le travail considérable de Joseph Moreau de Tours, qui publiera en 1845 son célèbre traité "Du haschich et de l'aliénation mentale".

Outre-Atlantique également, le chanvre jouit d'une franche considération, c'est d'ailleurs la plante la plus couramment cultivée après le coton dans les grandes plantations du sud des Etats-Unis... Des imitations du Club des Haschichins prolifèrent alors aux Etats-Unis, au point que la consommation de cannabis surpasse alors presque celle de l'alcool.

I.1.4. XXème Siècle

Vers 1890, commença le déclin des prescriptions médicales du cannabis, alors même que l’usage des opiacés dans la prise en charge de la douleur est de plus en plus répandu. En 1925, la convention de Genève encadre juridiquement la circulation de drogue

et le chanvre indien y est intégré pour la première fois .Les Etats-Unis prohiberont le chanvre dès les années 20 : "the weed of madness", l'herbe de la folie, semble aux yeux de la population puritaine blanche, représenter un danger social. Ce fut néanmoins surtout le « Marihuana TaxAct américain » de 1937 qui marqua véritablement le début d'une traque parfois hystérique du consommateur de cannabis (Schaffer Library of Drug Policy ,1937).

Pour le directeur du Bureau Fédéral des Narcotiques de l'époque, Harry Anslinger, le cannabis entraînait une "dégénérescence mentale", des "crimes révoltants" et, surtout, une "conduite antisociale". Le cannabis sera retiré de la pharmacopée américaine en 1942 (Joy JE, 1999 ; Mack A, 2001). Dès les années 50, et, surtout, 60, les libéraux américains vont ardemment militer pour une libéralisation de l'utilisation de la plante. Les hésitations sont grandes, ce qui traduit la difficulté de trancher une question qui soulève, nous allons le voir, de nombreuses interrogations pharmacologiques non résolues de façon indiscutable à ce jour.

En 1960, le comité sur la toxicomanie de l'ONU déclare que les préparations à base de cannabis sont obsolètes et qu'il n'y a plus aucune justification médicale à leur usage. Les investigations scientifiques ont recommencé dans les années 1970, à la suite de vagues successives de consommation de la génération hippie et des soldats revenus du Vietnam.

I- 2 : Notion de base et terminologie

1.PRODUITS PSYCHOACTIF :

Une substance qui agit sur le SNC en modifiant certains processus biochimiques et physiologique; sans préjuger de sa capacité à induire des phénomène de dépendance ,ni de son éventuelle toxicité .Elle induit des modification de perception, des sensation d'humeur etc.(J .Guelfi&M.Crocq ;2005)

2.LA drogue :

L'observatoire Français des drogues et des toxicomanies (OFDT) propose la définition suivante pour le terme drogue : (produit psycho actif naturel ou synthétique utilisé par une personne en vue de modifier son état de conscience ou d' améliorer ses performance . Ayant un potentiel d'usage nocif ,d'abus ou de dépendance et dont l'usage peut être légal ou non) (jean-paul carcel)

3.La toxicomanie

Antoine Porot donne cette définition de la toxicomanie : (une appétence anormale et prolongée manifestée par certains sujets pour des substances ou des drogues dont ils ont connu accidentellement ou recherché volontairement l'effet analgésique ,euphorique ou dynamique ; appétence qui devient rapidement une habitude tyrannique et qui entraîne presque inévitablement l'augmentation des doses) (Yves pellicier& Guy Thuillier ; 1987).Selon l'OMS, la toxicomanie est « un état de dépendance physique ou psychique ou les deux, vis-à-vis d'un produit ,s'établissant chez un sujet à la suite de l'utilisation périodique ou continue de celui-ci.

4.Dépendance :

En 1969, l'OMS définissait la Dépendance comme « un état psychique et quelquefois également physique , résultat de l'interaction entre les organismes vivants et une drogue , se caractérisant par des modifications de comportement et par d'autres réactions , qui comprennent toujours une compulsion à prendre le produit de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychique et quelquefois d'éviter le malaise de la privation . Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance un même individu peut être dépendant de plusieurs produits. »

4.1 :La dépendance psychique :

L'OMS définit la dépendance psychique comme « un état dans lequel une drogue produit un sentiment de satisfaction et une pulsion psychique exigeant

L'administration périodique ou continue de la drogue pour provoquer le plaisir ou éviter le malaise » .La dépendance psychique peut être à l'origine de rechute même après plusieurs années d'abstinence.

4.2 : La dépendance physique :

L'OMS définit la dépendance physique comme « un état adaptatif caractérisé par l'apparition de trouble physique intense lorsque l'administration de la drogue est suspendue ou que son action est contrecarrée par un antagoniste spécifique. »

5 . Tolérance : (J.Guelfi&M .Crocq ; 2005)

La tolérance est définie par l'un des symptômes suivants :

-besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.

-effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.

6. Le sevrage :

C'est une modification comportementale inadaptée avec des concomitants physiologique et cognitifs se produisant quand diminuent les concentrations sanguines ou tissulaires d'une substance à la suite d'une utilisation massive et prolongée.

7.Craving :

De l'américain « désir ardent : appétit instable » , ce terme est utilisé pour signifier un désir irrépressible et violent d'utiliser une drogue addictive . Ce désir surgit parfois longtemps après le sevrage.

8. Anorexie : correspond à une perte d'appétit, empêchant le patient de se nourrir. Si celle-ci devient chronique, elle peut devenir mortelle, par manque de nutriments dans le corps.

9.Anxiolytique : sont des médicaments utilisés contre l'anxiété.

10. Apoptose : (ou mort cellulaire programmée) est le processus par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal.

11.Asthénie : extrême fatigue au moindre effort.

12.Atrophie : c'est la diminution de volume ou de taille, plus ou moins importante, d'un membre, d'un organe ou d'un tissu, d'origine pathologique ou physiologique.

13. Désensibilisation des récepteurs : Diminution de la réponse de l'organisme à un médicament ou à tout autre agent exogène.

14.Down-regulation : la diminution d'une réponse physiologique suite à un traitement, pouvant être due à la diminution du nombre de récepteurs.

15.Effet rebond : est l'apparition ou la réapparition de symptômes qui étaient absents ou contrôlés pendant un traitement médicamenteux, mais (ré) apparaissent lorsque ce traitement

est arrêté ou que la dose est réduite.

16. Empathie : est la reconnaissance et la compréhension des sentiments et des émotions d'un autre individu ainsi que, dans un sens plus général, de ses états non-émotionnels, comme ses croyances.

17.Epilepsie : est une maladie neurologique qui se traduit par une activité électrique anormale du cerveau.

18. Maladie de Parkinson : est une maladie neurodégénérative qui se manifeste par la destruction de neurones à dopamine de la substance noire du cerveau.

19. Rechute : se définit par la réapparition de symptômes dépressifs avant la guérison de la dépression.

20.Récidive : correspond à la réapparition d'un nouvel épisode dépressif après guérison du précédent.

21.Schizophrénie : est un trouble mental sévère et chronique appartenant à la classe des troubles psychotiques.

22.Thymoanaleptiques : sont des substances psychotropes qui stimulent l'humeur.

I- 3.1: Données épidémiologiques sur la consommation de cannabis

Environ 147 millions de personnes, 2,5% de la population mondiale, consomment du cannabis (prévalence annuelle), contre 0,2% pour la cocaïne et 0,2% pour les opiacés

	alcool	tabac	médics	cannabis	héroïne	cocaïne	ecstasy
expérimentateurs	42.5 M	34.8 M	15.1 M	12.4 M	350 000	1.1 M	900 000
occasionnels	39.4 M	14.9 M	8,7 M	3.9 M	//	250 000	200 000
réguliers	9.7 M	11.8 M	//	1.2 M	//	//	//
quotidiens	6.4 M	11.8 M	//	550 000	//	//	//

Sources : ESCAPAD 2005, OFDT ; ESPAD 2003, INSERM/OFTD/MJENR ; Baromètre Santé 2005, INPES, exploitation OFDT.
// : non disponible

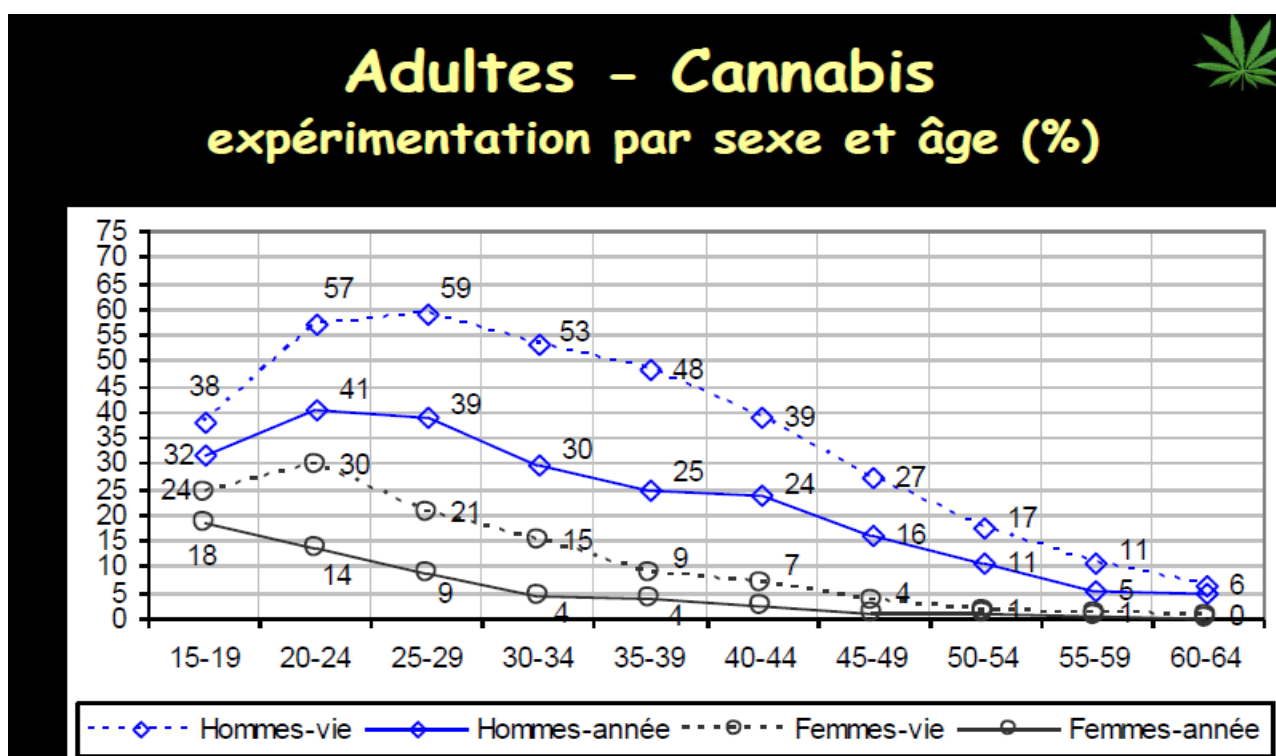


Figure 1 : courbe présente la consommation de cannabis en fonction de sexe et d'âge

La prévalence de consommation de cannabis a été étudiée en France, dans d'autres pays européens, en Amérique du Nord, en Australie et en Nouvelle-Zélande. Dans les pays européens, et notamment en France, il s'agit le plus souvent d'études réalisées en population générale, dont les objectifs sont de s'inscrire dans une politique nationale de suivi des comportements à l'égard du cannabis, afin d'adapter les stratégies de réduction de la consommation. S'intéresser à la seule consommation de cannabis ne doit pas faire perdre de vue que cette consommation est fortement associée à celle d'autres produits psycho actifs licites comme l'alcool et le tabac. Cela rend difficile la recherche des facteurs déterminants qui pourraient être propres au cannabis. De ce fait, les études portent le plus souvent sur l'ensemble des consommations de produits psycho actifs tels que le tabac, l'alcool, le cannabis et les autres produits, et non pas sur la seule consommation de cannabis. Essentiellement réalisées par sondages aléatoires d'échantillons représentatifs des populations concernées, ces enquêtes donnent des résultats cohérents entre eux malgré la diversité des pays ou zones de provenance (Europe et Amérique du Nord, ou Australie et Nouvelle-Zélande, principalement).

L'expérimentation du cannabis est définie selon les auteurs comme une consommation de cannabis intervenue entre 1 et 5 fois au cours de la vie. Dans l'ensemble, le sujet sort du cadre de l'expérimentation à partir d'une consommation au moins égale à 5 fois (on parle alors de consommation occasionnelle) ; le terme « prévalence vie », qui reflète la consommation « au moins 1 fois dans la vie », a dans ce sens l'avantage d'être plus explicite que l'expression prévalence d'expérimentation.

I- 3.1.1 : la consommation de cannabis en Algérie. « Article Près de 38% des étudiants algériens consomment de la drogue pris de site Algérie1.com »

La consommation de cannabis fait des ravages en Algérie, toutes les catégories de la population sont plus ou moins concernées, la drogue pénètre jusque dans le milieu scolaire. L'Office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie (ONLCDT) vient de recenser plus de 200.000 consommateurs de cannabis. Les chiffres communiqués par cet organisme sont impressionnants. Les saisies de drogue en Algérie ont augmenté de 700% en deux ans. Alors qu'elle n'a été que de 12 tonnes en 2007, la quantité de drogue enregistrée en 2009 a atteint les 70 tonnes. Plus de 7.000 consommateurs de drogue ont bénéficié d'un traitement au niveau des établissements hospitaliers en 2009, a indiqué, samedi, le directeur général de l'ONLCDT, lors d'un séminaire régional sur l'application de la loi relative à la prévention et à la répression de l'usage et du trafic de stupéfiants. Selon cette même source, le traitement et

la prise en charge des toxicomanes devraient s'améliorer avec l'ouverture de 68 centres médicaux et de 185 cellules d'écoute et d'orientation.

Une enquête sur la toxicomanie effectuée dans 10 wilayas d'Algérie a révélé que 37,7% des étudiants ont pris déjà de la drogue. Et à titre d'exemple de l'irruption du phénomène de la toxicomanie en milieu universitaire, l'enquête menée à l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou par une équipe de médecins résidents en épidémiologie et en psychiatrie fait ressortir un taux de prévalence de la consommation de drogues (une ou plusieurs substances psycho-actives) de 09% des 55.000 étudiants que compte cette université. La consommation spécifique par sexe est de 73.3% pour le sexe masculin et 6.7% chez le sexe féminin.

La motivation personnelle de cette consommation de la drogue représente le plus grand pourcentage (49%) alors que par rapport à l'influence du groupe et des amis elle est de 15% chez le sexe masculin et 09% chez le sexe féminin.

Ces chiffres ont été communiqués, jeudi, à l'occasion d'une rencontre organisée au niveau de la clinique de psychiatrie Fernane Hanafi de Tizi Ouzou. L'étude en question a révélé que 7.4% des étudiants qui se droguent consomment du cannabis dont 91.4 % sont de sexe masculin 8.6 % de sexe féminin. La tranche d'âge la plus touchée est celle de 19 à 24 ans.

Toujours selon la même source, 7,4% des étudiants ont consommé au moins une fois du cannabis dont 94.5% des consommateurs déclarent avoir consommé du cannabis durant les 12 derniers mois précédant l'enquête et 38.5% ont une consommation régulière. Tandis que seulement 1.8% d'étudiants consomment de la cocaïne dont 88.9% de sexe masculin et 11.1% de sexe féminin.

Les médecins ont indiqué également que certains étudiants ont confié que le coût élevé de la cocaïne et sa disponibilité sur le marché local constituent un obstacle à sa consommation alors que 44,4% l'ont consommé durant les 12 derniers mois et 39% l'ont été de 1 à 5 jours au cours des 30 derniers jours.

S'agissant de la consommation de psychotropes, l'enquête a révélé que 1.4% ont pris du Nozinan et Larrgatctil dont 28% des consommateurs réguliers, 1% de l'opium et 0,6% de l'héroïne.

Des étudiants concernés par cette étude ont confié avoir pris des tranquillisants (Valium, Tranxen et Rivotril) avec 3.9 % dont 16,6% l'ont consommé au moins durant 1 à 5 jours dans le mois précédant l'enquête. Alors la consommation du cannabis (7,4%) est inférieure au taux

mondial de 39,6% des étudiants ont consommé au moins une fois du cannabis" et "similaire des pays arabes notamment au Liban(12,3%) chez étudiants".

La même équipe médicale a relevé après cette enquête une prévalence de consommation de l'alcool dans ce milieu est de l'ordre de 19.8% dont 45% sur 187 étudiants de sexe masculin et 4.2% sur les 310 étudiants de sexe féminin. Alors que la prévalence de consommation de tabac est de 26.1% dont 83,1% chez les garçons et 16,4% chez les filles.

I- 3.1.2 : Évolution de la consommation de cannabis en France

Les données d'évolution de la consommation de cannabis sont récentes et concernent surtout les quinze dernières années. Pour rendre compte de la consommation avant les années quatre-vingt-dix, on dispose essentiellement de sources indirectes d'information telles que des données de recours aux soins, ou les données de police ou des douanes relatives aux saisies de cannabis et aux interpellations pour usage de cannabis, recueillies et publiées depuis le début des années soixante-dix. Ces données peuvent susciter quelques réserves: ce sont essentiellement des données d'activité qui dépendent au moins partiellement des moyens engagés pour lutter contre les problèmes de trafic, de détention et d'usage de stupéfiants, cannabis inclus, ainsi que de la volonté politique à faire respecter la loi. Cependant, leur cohérence d'une année à l'autre laisse supposer que les biais demeurent constants au cours du temps. Interprétées comme des indicateurs de la disponibilité et de l'accessibilité du cannabis dans la société française, ces données permettent d'estimer de façon indirecte les tendances de consommation des substances psycho actives illicites : en effet, différentes études mettent en lumière une corrélation étroite entre disponibilité ou accessibilité de la substance psycho active et niveaux de consommation (Baudier et coll., 1994, 1997 ; Arènes et coll., 1999 ; Barrett, 1999)

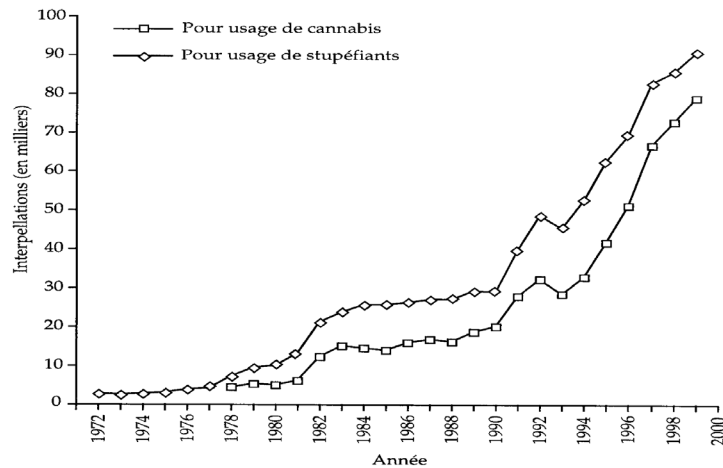


Figure 2: Évolution (1972-1999) du nombre d'interpellations (milliers) pour usage de stupéfiants, et notamment pour usage de cannabis (données OCRTIS, Anonyme 1990-2000)

I- 3.1.2.1 : Données de recours aux soins

L'enquête sur les recours aux soins des personnes toxicomanes réalisée chaque année durant le mois de novembre par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) montre un accroissement important des recours motivés par la consommation de cannabis.

On constate, comme cela était le cas pour les interpellations, une accélération du nombre de recours aux soins pour usage de cannabis au cours des douze derniers mois.

Données obtenues auprès des populations jeunes ou adultes Les études de mesure directe de consommation menées auprès des populations confirment la tendance à l'accroissement et à l'intensification de la consommation de cannabis, notamment chez les jeunes. Prévalence-vie

À partir des années quatre-vingt-dix, on commence à disposer de données de consommation en population générale qui confirment le fort accroissement de la consommation de cannabis. Si les prévalences varient entre les enquêtes, du fait des méthodes différentes et des années auxquelles ont été effectués les recueils de données, la tendance est à l'accroissement de la consommation entre 1992 et 2000, comme le montre la figure 1.2 rapportant les résultats d'enquêtes de prévalence-vie réalisées en population adulte de 18-44 ans (Anonyme OFDT, 2001).

Les données des quatre Baromètre santé menés par le CFES en populations jeune ou adulte en 1992, 1995-1996, 1997-1998 et 2000 (Baudier et coll., 1994 ; Baudier et Arènes, 1997 ;

Arènes et coll., 1999 ; Anonyme, 2000a) montrent un accroissement important de la prévalence-vie de la consommation de cannabis durant cette période .

Chez les adultes, la prévalence-vie décroît à partir de 25 ans. La prévalence-vie pour une même génération est une courbe cumulative, la proportion des personnes ayant déjà expérimenté du cannabis devant être d'autant plus.

I- 3.1.3 :Évolution de la consommation de cannabis dans les autres sociétés occidentales

L'évolution à la hausse des prévalences et fréquences de consommation de cannabis en France est parallèle à celle observée en Europe, et en Occident en général, ce qui suggère que les tendances évoluent dans un contexte beaucoup plus large, caractéristique des sociétés développées ; la diffusion du cannabis et de sa consommation semble massive et indépendante des législations mises en place. Ainsi, le nombre des saisies de cannabis au cours de la dernière décennie a augmenté de manière considérable, aussi bien en France qu'en Espagne ou en Allemagne, particulièrement entre 1995 et 1999 l'année écoulée ; en revanche, les filles sont deux fois moins nombreuses que les garçons à en avoir consommé au moins 40 fois au cours de l'année (3,1 % contre 6,8 %).

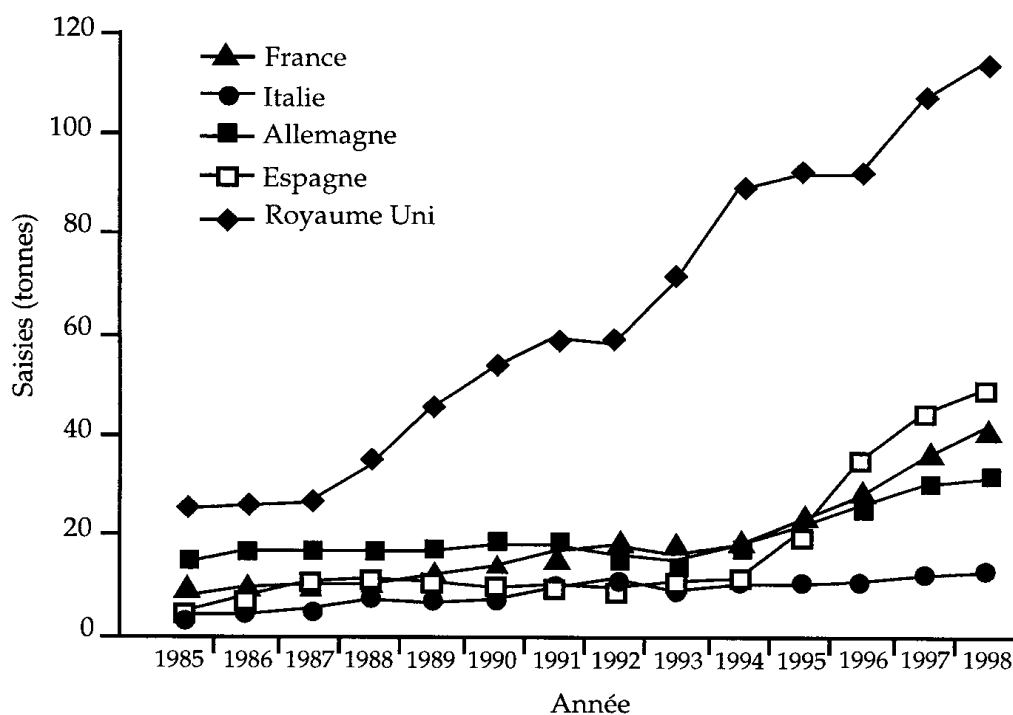


Figure 3 : Évolution (1985-1998) du nombre de saisies de cannabis réalisées dans l'Union européenne, données Observatoire européen des drogues et de la toxicomanie

I- 3.2 : Facteurs de vulnérabilité à l'abus /dépendance au cannabis

I- 3.2.1. En population générale

I- 3.2.1.1 : Facteurs environnementaux

En population générale, la consommation de cannabis débute à l'adolescence, généralement sous l'influence de facteurs environnementaux, en particulier la disponibilité du produit, la pression des pairs et les difficultés scolaires. Cependant, malgré une diffusion largement répandue et de plus en plus précoce tous les sujets exposés au cannabis ne posent pas de problèmes psychiatriques (en France, dans l'enquête ESCAPAD 2008, 46% des garçons et 38% des filles âgés de 17 ans ont déclaré avoir consommé du cannabis au moins une fois contre respectivement 25% et 17% en 1993 [OFDT 2009]. En 2005, 15% des garçons et 6% des filles âgées de 17 ans consommaient régulièrement du cannabis (au moins 10 fois au cours des 30 derniers jours). Les facteurs de vulnérabilité aux addictions expliquent l'inégalité des individus vis à vis de la dépendance aux substances psycho actives, certains pouvant tomber rapidement dans une dépendance forte, là où d'autres parviennent à maintenir une utilisation épisodique et contrôlée. Ces facteurs sont multiples et ne s'excluent pas mutuellement. L'abus et dépendance au cannabis sont plus fréquents dans le sexe masculin. La précocité de la consommation de cannabis est associée à un risque accru de dépendance ultérieure en population générale, comme l'ont montré, par exemple, l'étude National Household Survey on Drug Abuse [Chen et al. 2005], l'étude University of California San Francisco (UCSF) Family Study of alcoholism [Ehlers et al. 2010] et l'étude australienne de jumeaux discordants pour l'âge de début (avant ou après 17 ans) de la consommation de cannabis [Lynskey et al. 2003].

Un autre facteur de risque de dépendance est l'existence d'expériences positives lors des premières prises de cannabis comme l'ont montré les études Christchurch Health and Development Study [Fergusson et al. 2003], Susceptibility Addiction Gene Environment (SAGE) [Le Strat et al. 2009], et Vietnam Era Twin Registry [Scherrer et al. 2009]. D'autres facteurs environnementaux peuvent avoir une influence, en particulier des facteurs sociaux et économiques [Hayatbakhsh et al. 2009; Laqueille 2003, 2005]. D'autres facteurs de vulnérabilité ont été mis en évidence, comme par exemple les maltraitances ou les abus sexuels dans l'enfance [Duncan et al. 2008].

I- 3.2.1.2 : Facteurs génétiques

L'existence de facteurs de vulnérabilité génétique prédisposant à la consommation de substances, à l'abus et à la dépendance a été établie par des études d'agrégation familiale et des études de jumeaux. Ces facteurs sont en partie communs à l'ensemble des addictions et en partie spécifiques à chaque substance [Merikangas et al 1998; Tsuang et al. 1996; Sartor et al. 2009; Xian et al. 2009 et pour revue, INSERM 2001; Kendler et al. 2003; Krebs, 2003].

L'initiation à l'usage de substances psycho actives lors de l'adolescence serait liée de façon prédominante à des facteurs environnementaux alors que l'abus et dépendance à l'âge adulte dépendrait pour une large part de facteurs génétiques [Kendler et al. 2008, 2009]. Les facteurs génétiques, en particulier en termes moléculaires favorisant la transition entre usage simple de cannabis et dépendance au cannabis restent mal connus. Etudes d'épidémiologie génétique

Plusieurs études d'épidémiologie génétique ont retrouvé que les apparentés des sujets dépendants au cannabis en population générale avaient un risque augmenté de présenter une dépendance au cannabis, en particulier l'étude Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (RR: 1,78) [Bierut et al. 1998]. Dans une étude d'agrégation familiale, comprenant 35 sujets dépendants au cannabis, la fréquence de l'abus/dépendance au cannabis était de 13% (OR : 5,8 IC95%: 2,6-12,9) [Merikangas et al. 1998]. Dans une autre étude d'agrégation familiale (n=2546), Hopfer et al. [2003] ont retrouvé une augmentation du risque d'usage, d'abus et de dépendance au cannabis chez les apparentés d'adolescents présentant ces 3 niveaux de consommation par rapport aux sujets témoins (RR de 1,5 à 3,3). Une étude familiale de sujets ayant présenté une dépendance au cannabis au cours de leur vie a retrouvé une fréquence plus importante d'abus/dépendance au cannabis chez leurs frères et sœurs (OR: 3,6) et chez leurs enfants adultes (OR: 6,9) [Merikangas et al. 2009]. D'après les études d'épidémiologie génétique, la transition entre usage de cannabis et abus/dépendance serait sous l'influence de facteurs génétiques [Agrawal & Lynskey 2009, Kendler et al. 2003].

Les études de jumeaux ont retrouvé une concordance plus grande d'abus/dépendance au cannabis chez les jumeaux homozygotes par rapport aux dizygotes, en particulier dans l'étude Virginia Twin Registry chez des jumeaux de sexe masculin (concordance pour l'abus de cannabis respectivement de 0.58 pour les monozygotes (OR : 15,0 IC 95% : 9,4-24,0) et 0.38 pour les dizygotes (OR : 3,2 IC 95% : 2,0-5,3, $p < 0,001$) [Kendler et al. 2000] ainsi que chez les jumeaux de sexe féminin (concordance respectivement de 0.125 OR : 9,8 IC 95% : 1,1-91,0) et 0.118 (OR : 5,7 IC 95% : 0,6-51,9) [Kendler et al. 1998]. Dans l'étude Virginia Twin Registry, l'héritabilité de la dépendance au cannabis était estimée à 58% [Kendler et al. 2000].

Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude Vietnam EraTwinRegistry [Tsuang et al. 1998], où l'héritabilité de la dépendance au cannabis était estimée à 50% [Fu et al. 2002]. Cependant, dans cette étude, 58% de la variance était liée à l'existence d'un trouble de la personnalité antisociale [Fu et al. 2002]. Pour le cannabis, comme pour la plupart des substances, le poids des facteurs génétiques augmente avec la sévérité de la consommation [Kendler et al. 2000]. Génétique moléculaire L'identification de gènes associés aux addictions a fait l'objet de nombreuses recherches de génétique moléculaire, étudiant en particulier des gènes candidats codant les neurotransmetteurs cérébraux dont la transmission est modifiée par la consommation de substances. Peu d'études ont porté spécifiquement sur la dépendance au cannabis, alors que, par exemple, les facteurs de vulnérabilité à la dépendance aux opiacés sont étudiés depuis les années 1970. Plusieurs gènes ont été impliqués dans la dépendance au cannabis, en particulier au niveau des chromosomes 1, 4 (GABRA2) et 6 (CNR1) [Agrawal et al. 2006, 2008, Agrawal & Lynskey 2009, Philibert et al. 2009].

Plusieurs études ont retrouvé une association entre certains polymorphismes du gène codant le récepteur cannabinoïde CB1 (CNR1) et la dépendance au cannabis. Une étude sur 1923 sujets dépendants au cannabis a retrouvé une association entre les SNP rs806368 ($p=0.05$) et rs806380 du CNR1 et la dépendance au cannabis [Agrawal et al. 2009]. Une autre étude sur des adolescents ayant expérimenté le cannabis à au moins 5 reprises ($n=541$), a retrouvé une association entre le SNP rs806380 du CNR1 et des symptômes de dépendance plus faibles [Hopfer et al. 2006]. Cependant, une étude cas-témoins sur 224 sujets dépendants au cannabis et 104 sujets témoins n'a pas retrouvé d'association entre le SNP rs806380 du gène codant le CNR1 et la dépendance au cannabis [Hartman et al. 2009]. Une étude sur des étudiants consommateurs quotidiens de cannabis ($n=105$), a retrouvé que le SNP rs2023239 du CNR1 était associé à la sévérité du sevrage de cannabis et le SNP rs324420 du gène codant le fattyacid amide hydrolase (FAAH) au craving après sevrage de cannabis [Haughey et al. 2008]. D'autres gènes, impliqués dans l'abus de substance en général, auraient un rôle dans la dépendance au cannabis, en particulier les gènes GABRA2, les gènes codant les récepteurs DRD2 et les gènes OPRM1. Certains polymorphismes de l'allèle C3435T du gène codant l'ABCB1, impliqué dans la pharmacocinétique du THC, ont également été retrouvés plus fréquemment dans une population de 40 sujets dépendants au cannabis par rapport à des sujets témoins.

I- 3.2.1.3 : Traits de personnalité : impulsivité, recherche de sensations

En population générale, les scores aux échelles d'impulsivité de recherche de sensations et de recherche de nouveauté [Hale et al. 2003] sont plus élevés chez les consommateurs de cannabis et les sujets dépendants au cannabis que chez les non consommateurs. Sur un plan catégoriel, les troubles de personnalité antisociales et état-limites, caractérisés entre autres par des niveaux élevés d'impulsivité, sont plus fréquents chez les sujets dépendants au cannabis que chez les non consommateurs, par exemple, dans l'étude Epidémiologique Catchment Area (ECA), la fréquence de la personnalité antisociale parmi les sujets avec abus/dépendance au cannabis était de 14,7%.

I- 3.2.2 : Chez les patients atteints de schizophrénie

I- 3.2.2.1 :Facteurs environnementaux

Comme en population générale, l'usage, l'abus et la dépendance au cannabis chez les patients atteints de schizophrénie sont liés à plusieurs facteurs: sexe masculin, précocité de la consommation et disponibilité des drogues.

I- 3.2.2.2 : Rôle de l'automédication

L'hypothèse de l'automédication a été réfutée dans plusieurs études [Pour revue : D'Souza et al. 2009; Mueser et al. 1998]. La plupart des études ont retrouvé une aggravation des signes positifs et n'ont pas retrouvé de corrélation entre symptomatologie négative et conduites addictives [Buhler et al. 2002; Caspari 1999; Dervaux et al. 2003; Fowler et al. 1998; Hamera et al. 1995; Mueser et al. 1990]. Dans une étude que nous avons menée antérieurement, nous n'avons pas retrouvé d'association entre l'anhédonie, évaluée à l'aide de l'échelle de Chapman et l'abus de substances chez les patients atteints de schizophrénie [Dervaux et al. 2001; voir aussi Potvin et al. 2008c]. Cependant, certaines autres études [Brunette et al. 1997, Dubertret et al. 2006; Peralta& Cuesta 1992] et une méta-analyse [Potvin et al. 2006] ont retrouvé des scores de symptomatologie négative (retrait affectif...) moins élevés chez les patients atteints de schizophrénie avec abus/dépendance au cannabis, les raisons généralement avancées dans les études étant une adaptation pré morbide meilleure chez les consommateurs de cannabis [Arndt et al. 1992; Larsen et al. 2006; Potvin et al. 2006].

Une revue récente a souligné que les principales motivations des patients atteints de schizophrénie à consommer du cannabis étaient la recherche de l'euphorie induite par la substance, la recherche de relaxation et de contacts sociaux [Dekker et al. 2009]. Ces

motivations ne sont pas spécifiques. Peu de patients ont avancé comme raison de leur consommation une automédication de symptômes psychotiques ou d'effets indésirables des traitements, l'amélioration de l'anxiété souvent avancée par les patients s'avérant en réalité l'amélioration d'une anxiété liée au sevrage [D'Souza et al. 2005; Dekker et al. 2009; Green et al. 2004; Schofield et al. 2006]. Ces auteurs ont également souligné la conscience des patients que le cannabis aggravait certains symptômes positifs [Dekker et al. 2009]. Plusieurs auteurs ont soulevé l'hypothèse que les patients cherchent un bénéfice immédiat avec le cannabis, alors que les conséquences délétères surviennent à plus long terme

I- 3.2.2.3 :Facteurs génétiques

Dans l'étude Edinburgh High Risk Study, les sujets à haut risque génétique de schizophrénie âgés de 16-25 ans (n=155) consommaient plus fréquemment du cannabis (OR pour consommation importante: 7.4 ou consommation actuelle : 6.1) par rapport à des sujets témoins [Miller et al. 2001]. Une autre étude à retrouver que la fréquence des addictions était plus élevée dans un groupe de patients atteints de schizophrénie et leur apparentés que chez des sujets témoins et leurs apparentés [Smith et al. 2008]. Dans une étude comparant 23 patients atteints de schizophrénie hospitalisés pour un épisode psychotique aigu ayant consommé du cannabis (avec analyses toxicologiques positives) à 46 patients atteints de schizophrénie témoins abstinentes, le risque de schizophrénie chez les apparentés du 1er degré était plus élevé dans le groupe des consommateurs (OR: 9.05, CI [0.9, 219], p=0.04), suggérant une prédisposition commune à l'usage de cannabis (et aux réactions psychotiques sous cannabis) et à la schizophrénie [McGuire et al. 1995]. Cependant dans une autre étude comparant un groupe de patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis (n=182) et un groupe de patients non consommateurs (n=552), la fréquence des antécédents familiaux de schizophrénie était comparable dans les deux groupes [Boydell et al. 2007].

I.4 : La plante Cannabis « La Botanique de la MarijuanaPar Rob Clarke »

Alors que peu de personnes savent reconnaître une feuille de tabac, la feuille dentelée aux multiples folioles est un symbole parfaitement identifié. Contrairement à d'autres substances psycho actives d'origine végétale, le cannabis possède un lien fort avec sa plante d'origine : *Cannabis sativa*. C'est une herbacée annuelle dont le seul parent proche est le houblon (*Humulus lupulus*), connu pour aromatiser la bière. Domestiquée il y a plus de 6000 ans, la

taxonomie du genre *Cannabis* est encore incertaine suite a une controverse sur son organisation Par soucis de simplification, on citera une seule espèce, *C. sativa*, et trois sous espèces, *C. sativa indica*, *C. sativa sativ aet* et *C.sativa ruderalis*(considérée comme espèce a part entière selon les cas). Le trouble autour de la taxonomie illustre le véritable nuage de fumée autour de *C.sativa*. Ce n'est qu'en 2011 qu'une équipe de chercheurs des universités canadiennes du Saskatchewan et de Toronto a réussi a publier le génome d'une herbacée qui a pourtant largement participe a l'histoire de l'humanité aussi bien pour le textile ou l'alimentation que pour la pharmacopée (génome diploïde a 534 reparti sur 10 paires de chromosomes).



Figure 4 : Feuille de Cannabis sativa et indica

Classification botanique :« Pol D. Dictionnaire encyclopédique des drogues. Paris: Ellipses; 2002 »

-Embranchement : Phanérogames

-Sous-embranchement : Angiospermes

-Classe : Dicotylédones

-Ordre : Urticales

-Famille : Cannabinacées

-Genre : Cannabis

-Espèce : Cannabis sativa



Figure 5 : Planche botanique de Cannabis sativa L.« Botanique et Cannabis [Internet]. UFCM.

I.4.1 : Aspect botanique et BIOLOGIE VÉGÉTALE« Zamnesia.fr site Internet »

Il ne fait aucun doute que le cannabis possède de puissants effets. C'est une agréable bizarrerie de la nature que les substances produites par le cannabis possèdent des propriétés psycho actives et médicinales. Les tactiques au quotidien évoluées par le cannabis pour survivre les dures exigences de la nature brute signifient un délicieux éventail de substances utiles pour les hommes.

Le cannabis a développé des stratégies en utilisant des composés volatiles produits dans les glandes à résine pour repousser l'eau, pour isoler et pour éloigner les insectes.



Figure 6 : la plante de cannabis

I .4.1.1 : Le cycle de vie de la plante de CANNABIS

Il est important d'avoir une compréhension basique des étapes que les plants vont traverser au cours de leur vie. Ces connaissances sont une base qui vous aidera à comprendre ce que font à chaque moment et quels sont leurs besoins les plus probables.

Le cannabis est une plante annuelle, haute et droite. Dans un environnement ensoleillé et ouvert, dans un sol léger, composté et bien drainé, avec une irrigation suffisante, le cannabis peut atteindre une taille de 6 mètres (environ 20 pieds) au cours d'une période de 4 à 6 mois. Des rives exposées le long d'un fleuve, des prés, et des régions agricoles sont des lieux de culture idéaux pour le cannabis puisque tous offrent une bonne exposition à la lumière du soleil. Dans cet exemple, une graine importée de Thaïlande est cultivée sans taille et devient une grande plante femelle. Un croisement avec une bouture d'une plante mâle d'origine mexicaine a pour conséquence une graine hybride qui est stockée pour planter plus tard. Cet exemple est représentant de la croissance en extérieure du cannabis dans des climats tempérés.

I .4.1.1.1 : phase de germination

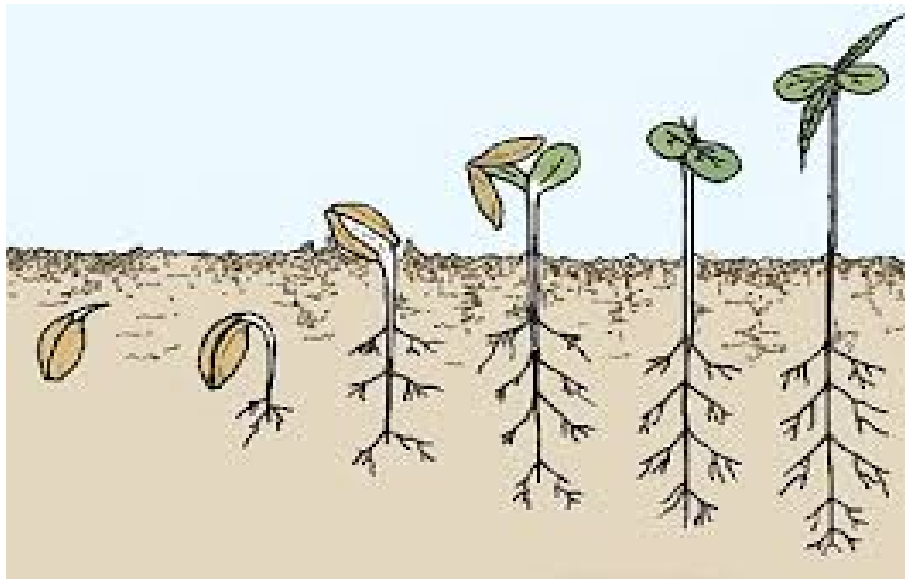


Figure 7: la phase de germination

La germination fait référence au fait de provoquer la croissance des graines de cannabis. Quand une graine germe, l'embryon de la graine pousse à travers la coque de la graine pour former une racine. Cette racine se fixe elle-même dans votre substrat de culture, ce qui lui permet de se pousser vers le haut.

Une fois qu'elle est un peu plus grande, deux embryons de feuilles vont se former pour commencer à absorber la lumière. Le processus entier peut prendre entre 12 heures et 2 semaines. Une fois que la germination est finie, le plant de cannabis passe par le stade du jeune plant.

I .4.1.1.2 :phase de croissance végétative .



Figure 8 : la phase de croissance végétative de Cannabis

La phase de croissance végétative est l'une des étapes majeures de la croissance du cannabis. C'est pendant cette période que les plantes gagnent vraiment en structure et se concentrent au maximum sur la croissance avant la floraison. Pendant cette période de leur cycle de vie, les plantes ont besoin de beaucoup d'énergie et il leur faut beaucoup de nutriments et de lumière pour produire cette énergie. Le sexe du plant commence également à être distinguable vers la fin de cette phase.

I .4.1.1.3 :la phase de près floraison.

Cette phase est un peu une sous étape qui se passe, comme son nom le suggère, juste avant que le plant de cannabis mette tous ses efforts dans la floraison. Pendant cette phase, le plant continue à grossir et se concentre totalement sur le développement des branches et des nœuds afin de pouvoir supporter autant de poids que possible. Vous saurez que le moment est arrivé quand vous verrez des calices commencer à se former aux nœuds (là où les branches rejoignent la tige). Cette phase peut durer de 1 jour à 2 semaines.

I .4.1.1.4 : la phase de floraison

C'est l'étape que vous attendiez tant et c'est la dernière grande étape du cycle de vie du cannabis. Pendant cette phase, le sexe de vos plants de cannabis est clairement visible et si vous êtes passé à côté de plants mâles.



Figure 9 : la phase de floraison de Cannabis

I .4.1.2 : Reproduction et génétique du cannabis

Le cannabis peut être propagé sexuellement ou Asexuellement. Les graines sont le résultat de la reproduction sexuée. Puisque la reproduction sexuée implique la recombinaison du matériel génétique des deux parents, nous nous attendons à observer une variation parmi les jeunes plantes et la progéniture avec des caractéristiques différentes de celles des parents.

Les méthodes végétatives de reproduction (clonage) comme le bouturage, le marcottage ou le repiquage des racines, sont Asexuées et permettent la réplique exacte de la plante parent sans variation génétique.

I .4.1.2.1 : La reproduction

La reproduction sexuée exige la réunion du pollen d'un étamine et de l'ovule d'une pistillaire, la formation d'une graine viable, et la création d'individus avec de nouveaux génotypes recombinaisonnés. Le pollen et les ovules sont obtenues par des divisions réductionnelles (méiose) au cours desquelles les 10 paires de chromosomes ne se dupliquent pas, de sorte que chacune des deux cellules filles contienne la moitié des chromosomes de la cellule mère. Ceci est connu comme l'état haploïde (n) où $n = 10$ chromosomes. L'état diploïde est rétabli lors de la fécondation, le résultat étant des individus diploïdes (avec $2n$ chromosomes) fruit de la réunion des 2 lots haploïdes de chromosomes de chaque parent. La progéniture peut

ressembler au parent étamine, au pistillaire ou ni à l'un ni à l'autre et une variation considérable au sein de la progéniture doit être attendue. Les caractères peuvent être contrôlés par un gène simple ou une combinaison des gènes, le résultat étant une plus grande diversité potentielle.

I .4.1.2.2 : Génétique « Zamnesia , site Internet »

Le patrimoine génétique du cannabis comprend certainement des génétiques variées. Certaines avec des lignées qui peuvent être retracées aux années soixante-dix et quatre-vingts. C'est à cette époque que des variétés naturelles distinctes ont été reproduites ensemble pour former la base des génétiques modernes du cannabis.

I .4.1.2.2.1 : Sativa , indica et ruderalis et leurs effets

Même s'il existe des milliers de différentes variétés de cannabis, elles ont toutes des bases génétiques se fondant sur au moins une des trois espèces de cannabis qui composent le genre cannabis. Ces espèces sont Sativa, Indica et Ruderalis.

I .4.1.2.2.1.1 : Cannabis sativa

Cannabis Sativa est une espèce de cannabis en général associée à une croissance gigantesque et à de puissants effets mentaux. C'est certainement la plus grande des trois espèces et des pures Sativas peuvent atteindre plus de 5 mètres de hauteur dans de bonnes conditions. Ceci dit, il est plus courant de les voir atteindre 2 à 4 mètres, surtout quand elles sont cultivées dans des conditions idéales.



Figure 10: Cannabis sativa

I .4.1.2.2.1.2: Cannabis indica

Alors que le plant de cannabis sativa est grand et fin, le cannabis indica se caractérise par sa stature courte et compacte. Les pures variétés Indica ont tendance à pousser à une hauteur entre 1,2 et 1,5m. Les variétés de cannabis Indica produisent en général des niveaux de THC

modérés et des niveaux de CBD plutôt élevés en comparaison. Il existe même des variétés qui ont été produites pour contenir plus de CBD que de THC.



Figure 11 : Cannabis indica

I .4.1.2.2.1.3 Cannabis ruderalis

Cannabis ruderalis vient des régions nordiques du monde, telles que la Russie, la Chine et la Pologne. En raison du manque de lumière et du froid mordant, ruderalis a évolué pour donner une plante très robuste dont le cycle de floraison n'est pas déterminé par les changements de lumière mais l'âge.



Figure 12 : cannabis Ruderalis.

I .4.1.2.2.1.4 :Variétés à auto floraison

Les variétés à auto floraison sont des hybrides possédant une part de gènes Ruderalis. Ces variétés incarnent les aspects désirables d'une variété Indica ou Sativa particulièrement populaire, avec l'avantage supplémentaire de l'auto floraison et de la résistance de Ruderalis. C'est une évolution relativement nouvelle, une évolution dont la popularité explose grâce à la facilité de culture.



Figure 13 : Sativa , indica et ruderalis

I.5: Composition chimique de Cannabis « par Denis Richard et Jean-Louis Senon »

La résine du chanvre indien a livré en un siècle de recherches près de 80 composés phénoliques dérivés du benzopyrane, non azotés (il ne s'agit pas d'alcaloïdes), formant la famille singulière des cannabinoïdes.

En 1930, Cahn prouve que le cannabinoïde n'est pas impliqué dans cette action. Le cannabidiol est isolé en 1940 (Paris & Moyse 1981), et l'acide cannabidiolique en 1958. Mais ces composés ne déterminent toujours pas d'activité sur le cerveau. Il faut attendre 1964 et les travaux de Y. Gaoni et R. Mechoulam, professeurs à l'Université hébraïque de Jérusalem, pour que le tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC, noté dans la suite "THC") soit isolé et que, successivement, Isbell (1968) et Hollister (1970) puissent prouver formellement qu'il est l'agent expliquant les effets psychiques de la plante. Korte isole en 1965 l'acide tétrahydrocannabinolique, inactif, mais transformé lors de la combustion en THC actif.

Le physiologiste Gabriel Nahas s'attellera dès lors avec obstination à l'étude des propriétés pharmacologiques de cette substance.

La sélection opérée depuis le XIX^{ème} siècle sur le chanvre indien, tout particulièrement en Inde (pour revue, cf. Mikuriya & Aldrich 1988), a permis de développer la production de cultivars toujours plus riches en résine. Cette sélection a été relayée depuis les années 60 par les producteurs clandestins eux-mêmes. Cependant, le titre moyen en THC du cannabis

produit aux Etats-Unis ne s'est pas considérablement élevé en quelques années, bien que certains auteurs aient pu abusivement évoquer une véritable "nouvelle" marijuana (Cohen 1986, cité par Mikuriya & Aldrich 1988). L'imprécision est entretenue par la variété d'analyses, portant sur quelques pieds parfois, ou sur l'ensemble des saisies pour d'autres. Les chiffres sont donc variables.

La fumée de cannabis contient bien évidemment de très nombreuses substances: monoxyde de carbone, acétaldéhyde, acroléine, toluène, chlorure de vinyl, phénols, crésols, cyanures, acétone, ammoniac. Le NIDA a conduit des recherches spécifiques sur sa composition chimique (Sparacino et al. 1990). (dossier cannabis 1995)

I.5.1: Les flavonoïdes « Zamnesia »

Le cannabis contient des flavonoïdes. Bien qu'on les trouve surtout dans les têtes, ils peuvent aussi provenir des feuilles et des tiges. Les graines et les racines de cannabis ne contiennent pas de molécules flavonoïdes. 23 flavonoïdes uniques au cannabis sont appelés « cannaflavines ».

Les cannabinoïdes, en particulier le THC et plus récemment le CBD, sont devenus des noms familiers. Les chercheurs sont maintenant libres d'étudier davantage les composés présents dans le cannabis. Les terpènes, les terpenoïdes, et les flavonoïdes sont enfin sous les feux de la rampe et sous le microscope.

Les flavonoïdes jouent de nombreux rôles dans le développement des plantes ; la couleur des fleurs attire les insectes pour la pollinisation, la filtration UV, la fixation de l'azote, la prévention des parasites et des champignons, et plus encore peuvent être attribués aux flavonoïdes. Plus précisément, dans le cas du cannabis, les flavonoïdes contribuent au parfum et au goût d'une variété.

Les flavonoïdes sont non psychoactifs. Cependant, on croit que, comme les flavonoïdes du CBD, ils peuvent créer un effet synergique en combinaison avec le THC. De plus, en tant que membres de la famille des phyto nutriments, il n'est pas surprenant que les flavonoïdes puissent avoir des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, antibactériennes, et antivirales extraordinaires.

I.5.1.1: Apéginine

L'apigénine est un flavonoïde de couleur que l'on retrouve dans de nombreux fruits et légumes comme les oignons et les oranges. Elle est utilisée dans diverses industries pour teindre les tissus. Ce flavonoïde a fait l'objet d'études approfondies chez les animaux et présente un potentiel prometteur pour la médecine humaine. Des recherches sur des souris et des rats ont démontré que l'apigénine possède des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires et anticancéreuses. La suppression de la croissance tumorale observée dans les études sur les rongeurs était particulièrement intéressante

I.5.1.2 :Quercétine

La quercétine est le flavonoïde connu comme ingrédient secret dans les « super-aliments » comme les pommes, les myrtilles, le brocoli, et les tomates. Encore une fois, c'est aussi un flavonoïde de couleur que l'on retrouve dans les fruits et les légumes aux couleurs vives. La quercétine est un autre antioxydant et anti-inflammatoire formidable. Les propriétés de longévité et d'antivieillesse chez l'homme ont été associées à une alimentation riche en quercétine. De nombreux compléments pour sportifs contiennent de la quercétine car on pense qu'elle augmente l'endurance.

I.5.1.3 : Cannavlavines A, B, et C

Les cannaflavines A et B ont été isolées dans les années 1980 par le Dr Marilyn Barrett et son équipe. Barrett a publié ses conclusions en juin 1985. La cannaflavine A s'est avérée 30 fois plus efficace que l'aspirine dans les études. Malheureusement, la cannaflavine B et la cannaflavine C, plus récemment isolées en 2013, nécessitent des recherches plus poussées pour étudier et déterminer leur potentiel valeur médicinale.

I.5.1.4 :B-Sitostérol

Le beta-sitostérol est en fait un phytostérol ou stérol végétal que l'on trouve dans les fruits, les légumes, les noix, et les graines. Curieusement, c'est aussi un précurseur des stéroïdes anabolisants. La Food and Drug Administration des États-Unis classe les aliments contenant du beta-sitostérol comme réduisant le risque de maladie coronarienne en abaissant le taux de cholestérol dans le sang. En outre, le beta-sitostérol est largement utilisé en médecine - des baumes topiques pour les coupures et les brûlures, à la prévention du cancer du côlon.



Figure 14 :Les flavonoïdes

I.5.2: Les Cannabinoïdes« Zammnesia »

I.5.2.1 :La molécule de THC

Le THC possède également de nombreuses propriétés médicinales. Il a surtout été efficace pour le soulagement de la douleur et pour stimuler l'appétit. De plus, un remède à base de plante entière avec un ratio THC:CBD de 1:1 devient un des mélanges de cannabis médical les plus populaires.

La précieuse molécule de THC est confinée à l'intérieur des trichomes (glandes à résine) du cannabis en floraison. Dans sa forme brute, sur un plant frais, vert et en culture, le THC apparaît sous la forme de la molécule précurseur acide THCA. La chaleur est nécessaire pour transformer le THCA non-psychoactif en THC psycho actif. Voilà pourquoi fumer du cannabis est la méthode de consommation la plus populaire. De même, quand nous cuisinons avec du cannabis, c'est la chaleur qui libère les propriétés psychoactives.

I.5.2.2 : La molécule de CBD

Cependant, il semble que le CBD joue un rôle dans la prévention de la détérioration de l'anandamide dans le corps. Ceci confirmerait également « l'effet entourage ». Le THC synthétique existe depuis un petit moment et il est disponible pour les malades soignés au cannabis médical dans des médicaments comme Marinol et Sativex. Plus récemment, des teintures à base de CBD sont devenues largement disponibles dans la plupart des pays européens, même ceux où la prohibition de la weed est strictement appliquée. Le CBD non-psychoactif est le premier cannabinoïde à être accepté par la médecine généraliste.

À l'heure de la rédaction de cet article, environ 486 composés chimiques ont été identifiés dans le cannabis. De manière regrettable, nous n'avons qu'une compréhension scientifique incomplète de deux d'entre eux, le THC et le CBD. Les terpènes, terpénoïdes et flavonoïdes sont peut-être les prochains composés à être mis en lumière. Des recherches récentes ont

identifié la façon dont ces composés renfermaient non seulement les odeurs et saveurs du cannabis, mais contribuaient également à ses bienfaits médicaux.

1.5.3 : Les terpènes

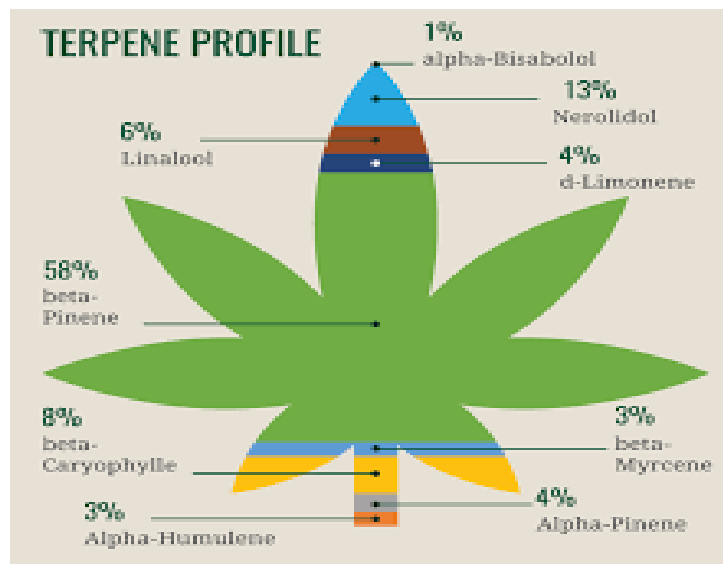


Figure 15 : les terpènes

Les terpènes, créés et sécrétés par les mêmes glandes qui produisent le CBD et le THC, sont les huiles essentielles qui donnent au cannabis une diversité d'odeurs emblématiques, comme le pin, la menthe, les baies et ainsi de suite. Mais l'herbe n'est pas la seule plante à contenir des terpènes. En fait, les terpènes produisent également des huiles odorantes pour plusieurs autres fleurs et plantes médicinales différentes, ainsi que pour des fruits, légumes et nombreuses herbes et épices. Les mêmes huiles sont même utilisées extensivement en parfumerie et en médecine alternative, comme en aromathérapie.

Les terpènes se trouvent être aussi un composant standard de l'alimentation humaine. La Food and Drug Administration américaine affirme qu'ils sont largement sans danger à la consommation et des études montrent qu'ils sont en réalité assez bons pour votre santé.

1.6: Indications thérapeutique de Cannabis

Bien que divers médicaments efficaces pour le traitement de nombreuses indications soient déjà disponibles aujourd'hui, ils ne soulagent pas toujours suffisamment l'ensemble des patients et provoquent parfois des effets secondaires indésirables, voire inacceptables. Les

médicaments anticancéreux disponibles sur le marché provoquent souvent de nombreux effets secondaires. Dans ce cadre l'utilisation du Cannabis et/ou de ses métabolites est une dépense pour le développement de nouveaux traitements et/ou adjuvants thérapeutiques.

I.6.1 : Un Rôle important en Cancérologie « Gouvernement du Canada SC.

Renseignements destinés aux professionnels de la santé [Santé Canada, 2013] »

Le cancer représente une des principales causes de décès dans les pays industrialisés. Les traitements proposés jusqu'à présent par l'industrie pharmaceutique possèdent hélas pour la plupart une efficacité limitée, accompagnée d'une toxicité importante et d'effets secondaires fortement indésirables. Il est maintenant reconnu depuis longtemps que la plante de cannabis peut aider à soulager les symptômes du cancer ainsi que ceux causés par la chimiothérapie, réduction de la douleur, des nausées, des vomissements, amélioration de l'appétit, de l'humeur, du sommeil, de la relation avec l'entourage... et l'on sait à quel point la qualité de vie du patient joue un rôle important dans le combat contre la maladie. On peut cependant maintenant faire un constat encore plus intéressant : certains cannabinoïdes de la plante de cannabis possèdent une action curative contre plusieurs formes de cancer, les fonctions anti-tumorales du système endocannabinoïde « Chakravarti B, Ravi J, Ganju R. 2014 »

L'activation des récepteurs endocannabinoïdes à la surface des cellules tumorales va activer des voies de signalisations impliquées dans la survie et la prolifération cellulaire. Les différentes étapes de signalisations restent à être découvertes, mais elles impliquent au moins quatre mécanismes, une action antiproliférative, l'induction de l'apoptose, l'inhibition de l'invasion tumorale et de la néoangiogénèse.

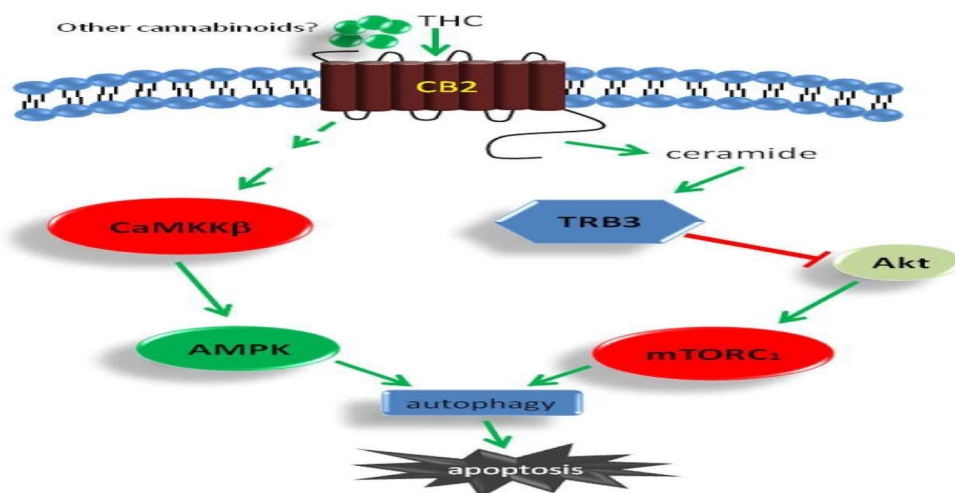


Figure 16 : Mécanismes induisant l'apoptose « Brown I., janv 2013 »

I.6.2 : Traitement des symptômes associés au cancer« Grotenhermen F.»

Sous le terme de chimiothérapie anticancéreuse, il faut comprendre un traitement à base de diverses substances chimiques, des cytostatiques, qui ont pour effet de détruire les cellules cancéreuses, voire de bloquer leur croissance. Les principales réactions d'intolérance aux cytostatiques sont les nausées et les vomissements, la fatigue, l'inflammation des muqueuses, la perte des cheveux et les affections de la moelle osseuse. Au début des années soixante-dix, quelques consommateurs de cannabis ont observé par hasard que le cannabis leur permettait de réduire certains effets indésirables provoqués par la chimiothérapie anticancéreuse. C'est ce qui a incité des chercheurs à tester le cannabis pour une telle indication.

I.6.3 : Effet antalgique« Lauwagie S.»

Le cannabis est depuis bien longtemps utilisé comme remède contre certaines douleurs. Les cannabinoïdes pourraient constituer de nouveaux médicaments efficaces pour traiter certaines douleurs mal contrôlées par la pharmacopée traditionnelle. En effet, le Δ^9 -THC, et plus généralement les agonistes cannabinoïdes (CB1 et CB2), ont montré une grande efficacité à bloquer les stimuli nociceptifs dans de nombreux tests de la douleur chez différentes espèces animales (souris, rat, lapin, chat, chien et singe) nous ne verrons pas en détail les mécanismes pharmacologiques liés à la douleur, mais les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 sont omniprésents à tous les niveaux des voies de la douleur. Ainsi, les cannabinoïdes peuvent agir tant au niveau central que spinal et périphérique. Ils exerceraient une activité antalgique centrale reconnue qui serait liée à une inhibition de la transmission GABAergique induite par

leur interaction avec les récepteurs CB1. Les interneurons inhibiteurs participent au contrôle du message nociceptif.

I.6.4 : Symptômes associés aux VIH

Le traitement anti-VIH est basé sur une trithérapie où on associe un inhibiteur de protéase avec des analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse et/ou des analogues non nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse. Pour favoriser l'appétit ou diminuer les nausées liées aux traitements, certains séropositifs ont parfois recours au cannabis, soit en le fumant, soit en utilisant des comprimés de dronabinol (Marinol). En plus du traitement, la maladie entraîne aussi fréquemment une perte de poids.

I.6.5 : Activités sur le système nerveux

I.6.5.1 : Maladie de parkinson

La maladie de Parkinson est une affection neuro dégénérative chronique qui est à l'origine de la destruction de neurones dopaminergiques. Elle se traduit sur le plan clinique par une akinésie (lenteur des mouvements), une hypertonie ou raideur ainsi que des tremblements au repos. Le cannabis n'a montré aucun effet antiparkinsonien, mais il diminuerait la dyskinésie induite par la lévodopa. Lors d'une étude conduite en 1998 auprès de 7 patients souffrant de dyskinésie liée à la lévodopa, le traitement à base de Nabilone a également réduit significativement les dysfonctionnements dont souffraient les patients, sans pour autant aggraver l'ensemble des symptômes de la maladie de Parkinson. Le nabilone diminue la recapture du GABA, un neurotransmetteur à potentiel d'action inhibiteur

I.6.5.2 : Syndrome de Gilles de la Tourette « Ben Amar M »

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est une maladie neuro-psychiatrique complexe qui apparaît généralement au cours de l'enfance ou de l'adolescence. Il est caractérisé par des tics, des sortes de contractions musculaires involontaires, surtout au niveau du visage, du cou et des épaules. Le syndrome est souvent accompagné de tics vocaux consistant involontairement en des sons voire des insultes

I.6.5.3 : Epilepsie“ Izzo AA, Borrelli F. oct 2016”

Les crises épileptiques récurrentes sont dues à une hyperexcitabilité neuronale.

Les cannabinoïdes possèdent des propriétés antiépileptiques chez l'homme et l'animal. Ils interagissent avec la transmission glutamatergique dans le SNC. On sait que le glutamate est un neuromédiateur excitateur du SNC qui agit sur le récepteur NMDA, or une stimulation excessive des récepteurs NMDA est responsable de désordres neuronaux tels que l'épilepsie.

I.6.5.4 : Maladie d'alzheimer « Rogers CJ, Beuscher, Koob GF, Olson AJ, Dickerson 1 déc 2006 »

La maladie d'Alzheimer est une dégénérescence des neurones qui touchent la transmission cholinergique. A l'heure actuelle, aucun traitement ne guérit cette maladie ; il ne fait que retarder son évolution. Quelques récentes études ont démontré que le THC inhibe de façon efficace l'acétylcholinestérase (l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine), ce qui permet d'augmenter la concentration d'acétylcholine

I.6.5.5 :Schizophrénie « Gomes FV, Bel EAD, Guimarães FS. 2012 »

Un débat existe concernant l'usage du cannabis pour la schizophrénie. Comme nous l'avons vu précédemment, des études mentionnent que le fait de fumer du cannabis à l'adolescence augmente le risque de présenter un jour des désordres psychiatriques comme la schizophrénie. Cependant, pour les personnes souffrant de schizophrénie, le cannabidiol (CBD) serait efficace dans le traitement de la schizophrénie en tant qu'antipsychotique

I.6.6 :Glaucome

Le glaucome est une maladie de l'œil qui se manifeste par une augmentation de la pression intra-oculaire. D'après une étude de Pinar-Sueiro S. et al. (2011), il a été démontré qu'il y avait une forte concentration en récepteurs CB1 dans les structures appropriées de l'œil. Ainsi, les agonistes cannabinoïdes comme l'anandamide ou AEA en stimulant ces récepteurs CB1 produiraient des facteurs endothéliaux induisant la relaxation vasculaire. La marijuana a induit une réduction significative de la pression oculaire mais a mis en évidence des altérations sensorielles, une tachycardie, des palpitations. L'administration topique de cannabinoïdes devrait éliminer les effets indésirables systématiques, mais il persiste toujours des problèmes de formulation galénique dus au caractère très lipophile de ces substances.

I.6.7 : Asthme

Les cannabinoïdes sont connus depuis longtemps pour leurs propriétés bronchodilatatrices, caractérisées par une diminution de la résistance des voies aériennes. Le mécanisme

d'action est encore inconnu, mais il n'intervient certainement pas directement sur les récepteurs adrénergiques. La possibilité de l'intervention de récepteurs CB1a (une variante de CB1 au niveau des poumons) dans le mécanisme de bronchodilatation reste à explorer .

I.6.8 : Maladies inflammatoires

Des recherches ont démontré que le THC exerce une influence sur la concentration des cytokines. Ces médiateurs ont un rôle de messagers du système immunitaire dans le cas de certaines réactions allergiques et inflammatoires. Ainsi, le THC réduit la quantité de TNFalpha et de l'interféron-gamma (des cytokines pro-inflammatoires) en bloquant la sécrétion anormalement importante de la part des lymphocytes-T. Un taux trop important de ces cytokines est observé lors d'arthrites rhumatoïdes et d'inflammations intestinales chroniques comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Le nombre de récepteurs cannabinoïdes augmente davantage dans un intestin enflammé que dans un intestin sain, afin de présenter plus de sites de liaison aux cannabinoïdes.

À cette action favorable au plan thérapeutique s'opposent néanmoins les effets indésirables bien connus de la consommation de marijuana. Ainsi, le développement d'agonistes ciblés sélectivement le récepteur CB2 revêt un intérêt tout particulier.

I.6.9 : Antidépresseurs« Grotenhermen F. Editions Indica; 2009 »

Des études menées aux États-Unis sur l'utilisation du Dronabinol, chez des patients atteints du sida ou de cancers, ont révélé que de nombreux sujets ont ressenti non seulement une réduction de leurs souffrances physiques, mais également une amélioration de leur état dépressif provoqué par ces maladies graves. Lors d'une enquête commune (britannique et américaine) conduite en 1997 auprès de patients souffrant de sclérose en plaques, environ 90 % des personnes interrogées ont signalé que le cannabis leur était bénéfique pour soulager non seulement les divers troubles physiques, mais également leur état dépressif.

I-7 : Formes et modes d'utilisation

Il peut être fumé, ingéré, pur, ou mélangé au tabac, à l'eau, à l'alcool, voire à la cocaïne (surtout aux États Unis).

I-7.1 : Les formes d'utilisation

I-7.1.1 : herbe

L'herbe est un mélange de sommités fleuries et de feuilles séchées et réduites en poudre. Son odeur est forte et caractéristique. C'est le kif du Maroc, la marijuana du Québec, le dagga de l'Afrique du sud, le griffa du Mexique, ou l'Takrouiri de Tunisie. La marijuana est caractérisée par une faible teneur en THC, de l'ordre de 2 à 6 %. Depuis quelques années apparaissent aux Pays-Bas des variétés d'herbe de cannabis fortement dosées en THC, issues de nombreux croisements et de sélection des variétés les plus puissantes. Les taux en THC varient fréquemment entre 15-20% pouvant atteindre 25%. Toutes ces préparations sont destinées à être mélangées au tabac (pétard, joint) : Kif, ou encore utilisées avec un narguilé ou pipe à eau (Bhang) (Mascia MS et al, 1999).



Figure 17 : marijuana sous forme d'herbe

I-7.1.2: Aschich ou shit ou hash

C'est une poudre brunâtre, ou jaunâtre, obtenue par battage ou tamisage des feuilles et de sommités florales sèches, puis compressée sous forme de barrette. Le haschich peut être dangereusement mélangé à divers ingrédients : la terre, la paraffine, l'huile de vidange, le cigare, le henné, le curry, l'opium, moins fréquemment la matière des pneus, la strychnine, le kérosène, la mort au rat (!).

La concentration de T. H. C. varie énormément, 10 % en moyenne, mais peut passer à 30 % pour le haschich népalais ou hollandais (sélectionné pour avoir une teneur maximale en THC). Il peut être fumé avec le tabac ou mélangé aux pâtisseries (spacecakes).

La résine encore appelé « hasch » ou « shit », est une poudre brunâtre ou jaunâtre obtenue par battage et tamisage des feuilles et des sommités florales sèches, puis compressée sous forme de « barrettes ». Le haschich présente une plus forte teneur en THC de 5 à 40 % Il est souvent mélangé à du tabac. Le haschich peut parfois être coupé avec du henné, du cirage, de la paraffine, ou d'autres substances plus ou moins toxiques et dangereuses pour la santé. Ces substances visent à augmenter le poids et le volume du produit et par conséquent son prix, ou bien pour améliorer l'apparence du haschich lorsque celui-ci est de mauvaise qualité

« Richard D. Le cannabis et sa consommation. [Paris]: A. Colin; 2009, » Le rendement d'un pied femelle de cannabis cultivé en extérieur est estimé à 100 grammes de drogues (feuilles + fleurs), contre 200 grammes pour une culture en intérieur. Pour produire un kilogramme de résine, au Maroc, il faut récolter 50 kilogrammes d'herbe donc environ 500 pieds.



Figure 18 : Résine de cannabis

I-7.1.3: Huile de cannabis

C'est un liquide brun vert à noirâtre, obtenu à partir de l'extraction de la résine par de l'alcool à 90 degrés, suivie d'une exposition au soleil pour faire évaporer l'alcool et l'huile est ensuite chauffée pour être solidifiée. Elle acquiert ainsi sa forme définitive, visqueuse et utilisable. Sa teneur en THC peut atteindre 60 %.

Elle résulte de l'extraction de la résine par de l'alcool à 90° suivie d'une exposition au soleil pour évaporer l'alcool. Le liquide ainsi obtenu est solidifié par chauffage afin de rendre le

produit commercialisable. L'huile contient environ 60% de THC. Lorsqu'elle est consommée telle quelle, elle possède des effets hallucinogènes



Figure 19 : Huile de cannabis

I-7.1.4: Le joint

On pense actuellement que 1 gramme de haschich équivaut à une dizaine de «joint », et que la teneur moyenne d'une cigarette est de 5 mg de THC, avec des extrêmes allant jusqu'à 22.5 mg.



Figure 20 : le joint

I-7.2: Les différents modes d'utilisations

Un certain nombre de modalités d'usage du cannabis se sont aujourd'hui perdues: telles celles des Scythes, qui jetaient sur des braises ou des pierres chauffées feuilles et graines pour inhaler les vapeurs alors exhalées (Godot 1992).

I-7.2.1 L'ingestion

I-7.2.1.1 bhang

La plus ancienne façon d'absorber les principes actifs du cannabis consiste à en faire une boisson rituelle, le bhang. Absorbé depuis des temps par les fidèles du culte de Shiva, le bhang est encore préparé en Inde aujourd'hui. La macération des feuilles de cannabis dans du lait aromatisé à la cardamome permet ainsi de préparer cette boisson traditionnelle.



Figure 21 : Le bhang

I-7.2.1.2 Teinture mère

Avant la prohibition, les teintures de cannabis étaient courantes dans les pharmacies. Les teintures retrouvent lentement leur gloire passée. La teinture mère s'obtient à partir de la plante sèche. La première opération consiste à ne garder que les feuilles et les fleurs. Elle s'obtient en mélangeant la plante sèche avec de l'alcool éthylique de 40 à 90 %



Figure 22 : la teinture mère

I-7.2.1.3 La tisane

Certains patients choisissent d'absorber leur médicament sous forme de tisane. Au Pays-Bas, l'office pour le cannabis médical (OMC) préconise ce mode d'absorption (ainsi que les vaporisateurs). A la Jamaïque, où la « ganja » est considérée comme une herbe sainte, les mères de familles l'utilisent fréquemment pour préparer une tisane, en cas de rhume, de fièvre, de fatigue ou de stress. Il s'agit d'une décoction ; autrement dit, elle se prépare en faisant bouillir un gramme de cannabis préalablement séché (soit une petite cuillère à café) dans un demi-litre d'eau pendant un quart d'heure. La tisane doit être absorbée rapidement car, même réfrigérée, elle a déjà perdu près de la moitié de ses principes actifs au bout de vingt-quatre heures.



Figure 23 : tisane de marijuana

I-7.2.1.4 :L'extrait gras (ou beurre de cannabis)

Le THC n'est pas soluble dans l'eau, mais il se dissout dans les corps gras (et dans l'alcool)..



Figure 24 : beurre de marijuana

I-7.2.1.5 :Le majoun

Il est préparé en ajoutant à l'extrait gras des quantités variables de miel, d'amandes et de pistaches pilées, de farine grillée, ainsi que des épices..



Figure 25 : le majoun de marijuana

I-7.2.1.6 brownies

Aux Etats Unis, quelques dames dont Mary Jane Rathbun, plus connue sous le surnom de« Brownie Mary » ont défrayé la chronique en confectionnant des biscuits au cannabis qu'elles distribuaient à des patients pour un usage thérapeutique. Brownie Mary, décédée en 1999, était bien connue à San Francisco pour sa distribution de brownies à des malades du sida (elle persévéra malgré trois arrestations par la police fédérale).



Figure 26 : brownies

I-7.2.2- L'inhalation

C'est la façon la plus répandue d'absorber le cannabis à l'heure actuelle. Partie du Mexique, la coutume de fumer la marijuana pure s'est répandue aux Etats-Unis et au Canada. En revanche, le kief, traditionnel dans le Maghreb, est un mélange de tabac et de cannabis finement hachés, qui se fume dans une pipe. La coutume de fumer le cannabis mêlé au tabac est passée de l'Afrique du Nord en Europe.

I-7.2.2.1 : le joint

On prélève un fragment de fleur de cannabis. Les feuilles ainsi que les brindilles, même très fines, et les graines qui pourraient s'y trouver, sont soigneusement ôtées. L'herbe ou le haschich est alors émiétté, puis roulé, en une cigarette, le joint. En Europe, le joint contient souvent du tabac.

I-7.2.2.2 La pipe

La préparation est la même que pour le joint, mais la matière végétale est placée dans une pipe à petit foyer, la sepsi. Les pipes à eau, parfois nommées chicha, hookah ou narghilé, présentent l'avantage d'éliminer de la fumée une partie de ses substances agressives pour les poumons (dont les cendres et les aldéhydes).



Figure 27 : La pipe

I-7.2.2.3 :Le vaporisateur

Toutes les fumées contiennent de nombreux composés irritants ou toxiques pour les poumons. Les vaporisateurs permettent de chauffer la matière végétale, préalablement broyée, à une température optimale de 178°C. A cette température, il n'y a pas de combustion, donc pas de dégagement de fumée, et donc pas de goudrons toxiques. Ainsi, au lieu de brûler, les principes actifs sont « vaporisés », c'est à dire transformés en un aérosol inhalable. Le cannabis est préparé comme pour un joint ou une pipe ; il est émiétté en particules fines et de taille identique, avant d'être placé dans le réceptacle du vaporisateur. La « vapeur » produite protège l'utilisateur des produits toxiques générés par la combustion mais comme cette vapeur est absorbée au niveau des poumons, son action est aussi instantanée que celle de la fumée. Quel que soit le mode d'inhalation retenu, il faut savoir que l'absorption des principes actifs est proportionnelle au temps que l'utilisateur garde la fumée ou la « vapeur » dans les poumons avant de l'exhaler. Aujourd'hui, la technologie a permis de créer des vaporisateurs portables qui sont petits, efficaces, faciles à utiliser et discrets. Il s'agit d'un vaporisateur stylo

Ceci permet aux consommateurs de cannabis d'en consommer dans toutes les situations. L'un des principaux avantages du vaporisateur stylo est qu'il est prêt à l'emploi très rapidement. Au lieu d'attendre 2 minutes que la chambre de chauffage monte en température, la plupart des vaporisateurs stylos sont prêts en moins de 5 secondes « vaporisateur de Cannabis - Tests & Conseils [Internet]. 10 janv 2016 »



Figure 28 : Un vaporisateur stylo

I-7.2.2.4 : Le dabber

Une nouvelle méthode pour administrer les cannabinoïdes, sous le nom de BHO (butane hash oil), « dab », gagne en popularité parmi les utilisateurs de marijuana. L'huile de cannabis est beaucoup plus concentrée que le meilleur des haschichs traditionnels : son taux de THC est de 70%, voire d'avantage. On l'inhale à l'aide d'un petit outil qui contient une très fine aiguille (souvent en titane), que l'on chauffe électriquement ou avec un briquet à flamme bleue. Le dab est vaporisé aussitôt qu'il entre en contact avec l'aiguille chauffée à blanc.



Figure 29 : Le deber

Chapitre II :

PHARMACOLOGIE

DE CANNABIS

II.1 - Aspects pharmacocinétiques

II.1.1 Absorption

Les deux principaux modes d'utilisation du cannabis sont l'ingestion ou l'inhalation.

L'activité dépend fortement de la voie d'administration : en effet, elle est nettement plus importante (3 à 4 fois) en cas d'inhalation. Cette différence d'activité s'explique par une meilleure biodisponibilité du THC par inhalation.

a) Administration par inhalation : La biodisponibilité du THC après inhalation varie de 2 à 56%, ceci étant en partie dû à la variabilité intra et interindividuelle dans la dynamique d'inhalation, qui contribue à l'incertitude de la dose délivrée. (1. Seutin V, Scuvée-Moreau J)
Le nombre, la durée et l'espacement des bouffées, le volume d'inhalation ainsi que le temps de rétention de la fumée, influencent largement le degré d'exposition à la drogue.

L'absorption du THC se fait très rapidement. En effet, le THC peut être détecté dans le sang quelques secondes après le début d'inhalation. Ainsi, les effets sur le système nerveux apparaissent dès les premières secondes. Les concentrations sanguines augmentent rapidement et les pics sont atteints sept à dix minutes après le début d'inhalation.

Les effets maximaux sont observés entre 15 minutes et une demi-heure après la consommation et s'abolissent en 2 à 3 heures.

b) Administration orale. (Vaporisateur de Cannabis - Tests & Conseils [Internet])

Le THC est facilement absorbé au niveau digestif, grâce à sa bonne liposolubilité qui lui permet de traverser aisément les membranes des cellules du tube digestif. Cependant, cette absorption est plus lente de 2 à 4 heures qu'après inhalation, ce qui explique la rareté de l'usage oral dans les pays occidentaux. De ce fait, les effets sur le système nerveux central sont maximaux que plus tardivement après l'ingestion.

De même ces effets sont alors bien moindres : il faut une dose orale environ cinq fois supérieure à la dose inhalée pour déterminer une action comparable.

En effet, une fraction importante des substances actives est détruite dans l'estomac.

Au total, la fraction de THC résorbée par voie orale est d'environ 6 %.

II.1.2 Distribution (Senon J-L, Valleur M, Richard D)

La plupart des cannabinoïdes et donc le THC, sont très lipophiles. Après sa résorption, le THC est véhiculé par les lipoprotéines.

Cette forte lipophilie se traduit par une liaison aux protéines plasmatiques proche de 100%, ce qui explique le volume de distribution très important (de 4 à 14 litres par kilo pour le THC). Le THC ensuite quitte rapidement le secteur vasculaire et va se fixer dans les organes riches en lipides, notamment le cerveau, les poumons et le foie. La fixation tissulaire du THC est donc forte et responsable, avec le métabolisme hépatique, d'une diminution rapide des concentrations plasmatiques après arrêt de l'administration. Les tissus moins vascularisés, notamment le tissu adipeux, accumulent le THC plus lentement, lorsque celui-ci se redistribue à partir du compartiment vasculaire. Le THC et ses dérivés se concentrent dans les graisses et peuvent y être retenus durant de longues périodes. Des cannabinoïdes ont été détectés dans des biopsies de tissu adipeux, quatre semaines après la dernière consommation de cannabis. Chez la femme enceinte, le THC passe facilement la barrière placentaire grâce à sa lipophilie et il est retrouvé dans la circulation sanguine du fœtus. Les concentrations sanguines fœtales observées sont égales, voire supérieures, à celles mesurées chez la mère.

II.1.3 Métabolisme (Ashton CH 2007)

Le THC est transformé dans le foie sous l'action de systèmes enzymatiques inductibles, les microsomes. La métabolisation du THC provoque l'apparition de plus de cent métabolites, mais les composés prédominants sont les suivants :

-le 11-hydroxy-tetrahydrocannabinol (**11-OH THC**) est un **métabolite actif** dont les propriétés psychotropes sont équivalentes à celles du THC.

Des études chez l'animal ont montré que son principal transporteur dans le sang était l'albumine tandis que le THC est essentiellement lié aux lipoprotéines.

La pénétration du dérivé hydroxylé dans le cerveau est donc plus aisée et plus importante que celle du THC. Lorsque le cannabis est consommé par ingestion, la quasi-totalité du THC est hydroxylé (principalement en 11-OH THC) au niveau de la muqueuse intestinale, ce qui se traduit dans le compartiment sanguin par une concentration en 11-OH THC supérieure à celle du THC.

-le 8-hydroxy-tétrahydrocannabinol (8-OH THC) est un métabolite potentiellement psychoactif mais dont la participation aux effets du cannabis est négligeable en raison de ses très faibles concentrations et d'un métabolisme très rapide.

Le 11-OH THC et le 8-OH THC sont métabolisés respectivement en 8,11-di-OH-THC, un métabolite inactif.

Le 11-OH THC est également oxydé pour donner **un métabolite inactif**, le 11-nor-9-carboxy-THC (métabolite acide, **THC-COOH**).

Cet acide commence à apparaître dans le sang dans les minutes qui suivent l'inhalation.

Au cours des étapes successives de distribution et de métabolisme du THC, les concentrations en THC-COOH dans le sang augmentent tandis que celles de THC décroissent.

A noté que le THC est un inhibiteur enzymatique de cytochrome P450. Ainsi l'association de cannabis avec de l'alcool ou certains médicaments (le fentanyl, l'amitriptyline, les anticoagulants oraux, les contraceptifs oraux, divers antibiotiques...) peut modifier la cinétique de ces produits, en augmentant notamment leur activité car ils sont alors insuffisamment dégradés.

II.1.4 – Elimination (Cannabinoïdes de synthèse PDF)

Le THC et ses catabolites subissent un cycle entéro-hépatique. Concrètement, une fois éliminés dans l'intestin *via* le flux biliaire, ils sont absorbés à nouveau au travers de la muqueuse intestinale, passent dans le sang et agissent encore.

De même, s'agissant de l'élimination urinaire, les cannabinoïdes sont partiellement réabsorbés au niveau des tubules des reins. Ces retards à l'élimination s'expliquent par la grande lipophilie des cannabinoïdes, facilitant leur diffusion à travers les membranes des cellules. Une conséquence en est leur activité prolongée dans l'organisme.

La demi-vie du THC (il s'agit de la durée de temps requise pour éliminer la moitié de la dose présente dans l'organisme) est d'environ huit à dix jours chez un adulte ne souffrant pas d'insuffisance hépatique. Ceci signifie qu'une semaine après avoir consommé une certaine quantité de cannabis, la moitié de la quantité absorbée par l'organisme y réside encore ; deux semaines plus tard, il en persiste la moitié de cette moitié, soit un quart, etc.

L'élimination est lente, beaucoup plus lente que pour les autres drogues. Lorsque le consommateur utilise avec régularité du cannabis, le THC s'accumule donc notamment dans le cerveau. L'élimination se fait essentiellement dans les selles (principalement sous forme de 11-OHTHC) mais elle est aussi réalisée par voie urinaire (principalement sous forme de THCCOOH), le cas échéant, dans le lait maternel.

Il est possible de détecter, en laboratoire, des traces de cannabinoïdes dans l'urine longtemps après utilisation de cannabis : entre une et trois semaines selon le degré d'imprégnation.

Il est important de noter que la vitesse d'élimination des cannabinoïdes dépend de nombreux paramètres, dont principalement la dose et la fréquence de consommation ; la variabilité interindividuelle est donc importante. Il a été démontré, comme pour l'élimination de l'alcool, que les fumeurs réguliers métabolisent le THC plus rapidement que les sujets n'en ayant jamais consommé auparavant.

II.2: Aspects pharmacodynamique

Nous savons désormais que le cannabis est composé de phytocannabinoïdes.

La synthèse chimique de ces derniers est également possible. Cependant, vers quelles cibles du corps humain sont-ils destinés à se fixer ? Et quels sont les effets attendus ?

II.2.1 :- Les récepteurs aux cannabinoïdes

II.2.1.1- Structure et localisations des récepteurs CB1 et CB2

Les cannabinoïdes (naturels ou de synthèse) exercent leurs effets pharmacologiques se fixant à des récepteurs cellulaires spécifiques, il s'agit des récepteurs aux cannabinoïdes, c'est à dire les récepteurs CB1 et CB2. Les récepteurs CB1 et CB2 appartiennent à la famille des récepteurs à sept hélices transmembranaires et sont couplés aux protéines G de type Gi/Go. Ils possèdent une extrémité amino-terminale, trois boucles extracellulaires, une extrémité carboxy-terminale et trois boucles intracellulaires (figure 1). Les récepteurs CB1 et CB2 présentent entre eux 44 % d'homologie, ce qui est probablement à l'origine de la difficulté de stimuler l'un sans entraîner d'action sur l'autre type(7).

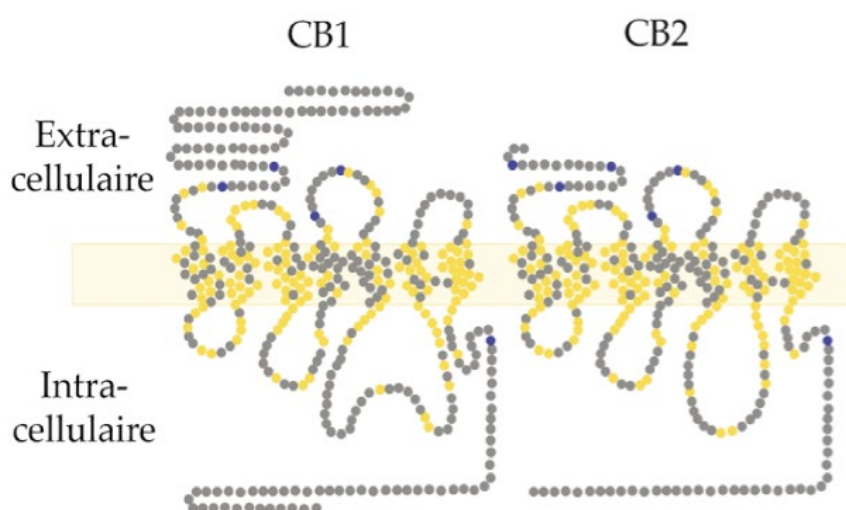


Figure 30 : Structure moléculaire des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 .

a) Récepteurs CB1

Le récepteur CB1, isolé en 1990 à partir du cerveau du rat, est exprimé essentiellement système nerveux central (cerveau) et périphérique. En 1990, Matsuda et d'autres ont publié le séquençage du premier récepteur au cannabis chez le rat ; c'est un récepteur membranaire classique (comportant 473 acides aminés) à sept traversées, interagissant avec les protéines G et comportant plusieurs sites potentiels de glycosylation (Institut national de la santé et de la recherche médicale (France)).

La distribution des CB1 dans le cerveau humain correspond aux structures anatomiques impliquées dans les effets principaux du cannabis sur la mémoire, les perceptions sensorielles et les contrôles moteurs. En effet, on en retrouve une grande densité au niveau du cervelet où ils jouent un rôle dans la motricité, dans les ganglions de la base, dans le cortex cérébral (siège de l'intégration de l'activité volontaire) dont principalement le cortex préfrontal (centre de l'intégration des fonctions cognitives). On le retrouve également dans l'hippocampe où ils interviennent dans la mémorisation, l'apprentissage et la réponse au stress. Le récepteur CB1 niveau des fibres et terminaisons nerveuses sensorielles où ils jouent un rôle dans la douleur. On le retrouve aussi en petite quantité dans l'amygdale, le bulbe olfactif, le cortex cingulaire, et le noyau accumbens. Il est présent à un faible taux dans le thalamus, et l'aréopostrema. En revanche, le récepteur CB1 est peu exprimé au niveau du tronc cérébral qui contient les centres médullaires des contrôles cardiovasculaires et respiratoires, ce qui explique la faible toxicité somatique aiguë des dérivés du cannabis.

De plus, l'ARNm de CB1 est également présent dans d'autres tissus périphériques tels que le testicule, l'utérus, le système immunitaire, la vessie, l'intestin, les cellules de la rétine et les cellules endothéliales. Cependant, le niveau d'expression est nettement plus faible que dans le cerveau.

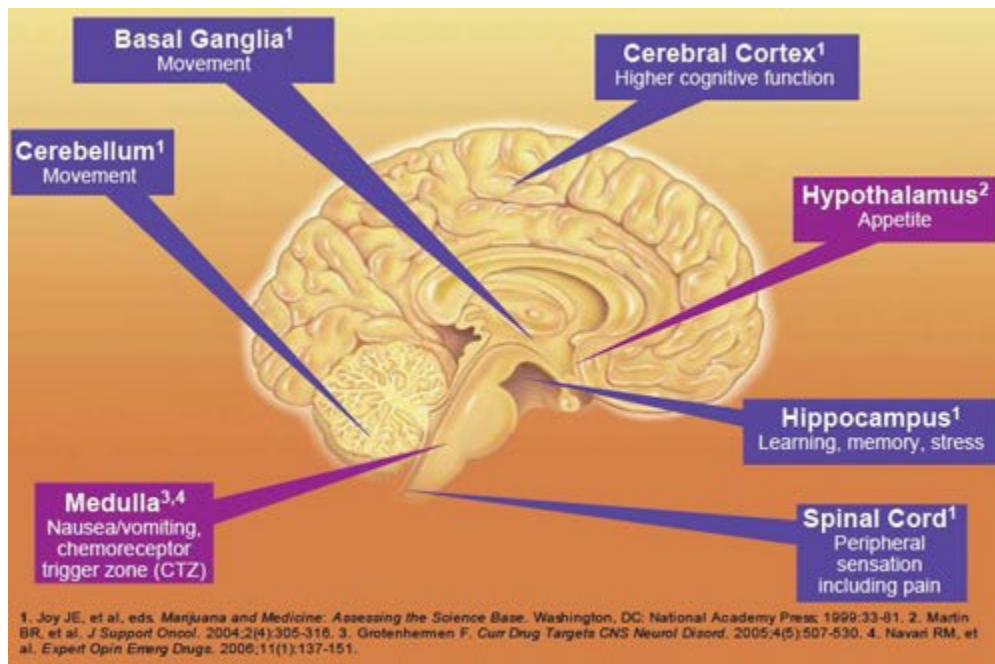


Figure 31 : Principales voies métaboliques du $\Delta 9$ -THC chez l'homme .

b) Récepteurs CB2

Un deuxième type de récepteur de cannabis (CB2) fut isolé trois ans après le récepteur CB1 par une équipe de l'université de Cambridge, celle du biologiste moléculaire Sean Munro. Les récepteurs CB2 sont quant à eux peu nombreux au niveau du cerveau, mais sont principalement situés sur les tissus lymphoïdes et le système immunitaire en général. En effet, on retrouve ce récepteur dans les cellules de l'immunité comme les monocytes et lymphocyte B, les lymphocytes T des amygdales et de la rate, les natural killers (NK). Le récepteur CB2 ne participe donc pas à l'action psychotrope du THC.

II.2.1. 2- Transduction du signal médié par les récepteurs cannabinoïdes CB1/CB2

L'activation des récepteurs cannabinoïdes agit principalement sur trois voies de signalisation intracellulaires : l'**adénylate cyclase (AC)**, la voie des **MAP kinases**, et certains **canaux ioniques**. Cependant, les récepteurs CB2 ne modulent pas l'activité des ions calciques ni celles des canaux potassiques de la rectification entrante, contrairement au récepteur CB1..

a) Inhibition de l'adénylate cyclase

Les récepteurs CB1 et CB2 sont couplés négativement au système adénylate cyclase par une protéine Gi/o. Ainsi, la fixation d'un agoniste sur un récepteur cannabinoïde va entraîner

l'inhibition de l'adénylate cyclase. Il y a alors une diminution de la production d'AMPC (adénosine monophosphate cyclique), un messager secondaire intracellulaire. La conséquence est une diminution de l'activité de la protéine kinase A (PKA). Lorsque la PKA est activée, elle maintient le canal potassique voltage dépendant de type A en position fermée. Les ions potassium restent ainsi à l'intérieur du neurone. Par voie de conséquence, en inhibant la PKA, le canal potassique reste en position ouverte, et on assiste à une fuite du potassium vers l'extérieur du neurone.

b) Action sur la perméabilité des canaux ioniques (Moldrich G, Wenger T) La fixation d'un ligand sur les récepteurs aux cannabinoïdes entraîne également une modulation de la perméabilité de certains canaux ioniques. Il a été montré que le récepteur CB1 inhibe l'activité des canaux calciques sensibles au potentiel de type L, N et P/Q, et active les canaux potassiques à rectification interne (GIRK1) ainsi que des courants potassiques sortants de type A. Ces canaux calciques sont localisés préférentiellement au niveau présynaptique (tout comme les récepteurs CB1) et sont impliqués dans le contrôle de la libération des neurotransmetteurs. Ainsi, l'inhibition des canaux calciques entraîne une diminution importante de la libération de neurotransmetteurs, et les effets sur les courants potassiques tendent à réduire la durée du potentiel d'action. Les effets sur la transmission synaptique entraînent une mise sous silence de la synapse. En effet, en bloquant les canaux de type N, le THC inhibe de nombreux systèmes neurotransmetteurs. Il y a une inhibition du relargage de l'acétylcholine dans l'hippocampe, de la noradrénaline au niveau de l'hippocampe, du cortex, du cervelet et au niveau des terminaisons nerveuses périphériques. De plus, on constate une inhibition de la transmission glutamatergique dans l'hippocampe.

Cliniquement parlant, cette activité se traduit de façon diverse selon les régions du cerveau concernées :

- au niveau de l'hippocampe et du cervelet, il perturbe la mémorisation immédiate et la coordination motrice.
- au niveau de l'amygdale, il induit des réactions anxieuses.
- au niveau du cortex préfrontal, il diminue le contrôle inhibiteur et entraîne donc une désinhibition des comportements ;
- au niveau de la voie méso-cortico-limbique, il augmente le tonus dopaminergique, d'où ses effets gratifiants susceptibles de conduire au développement d'une dépendance.

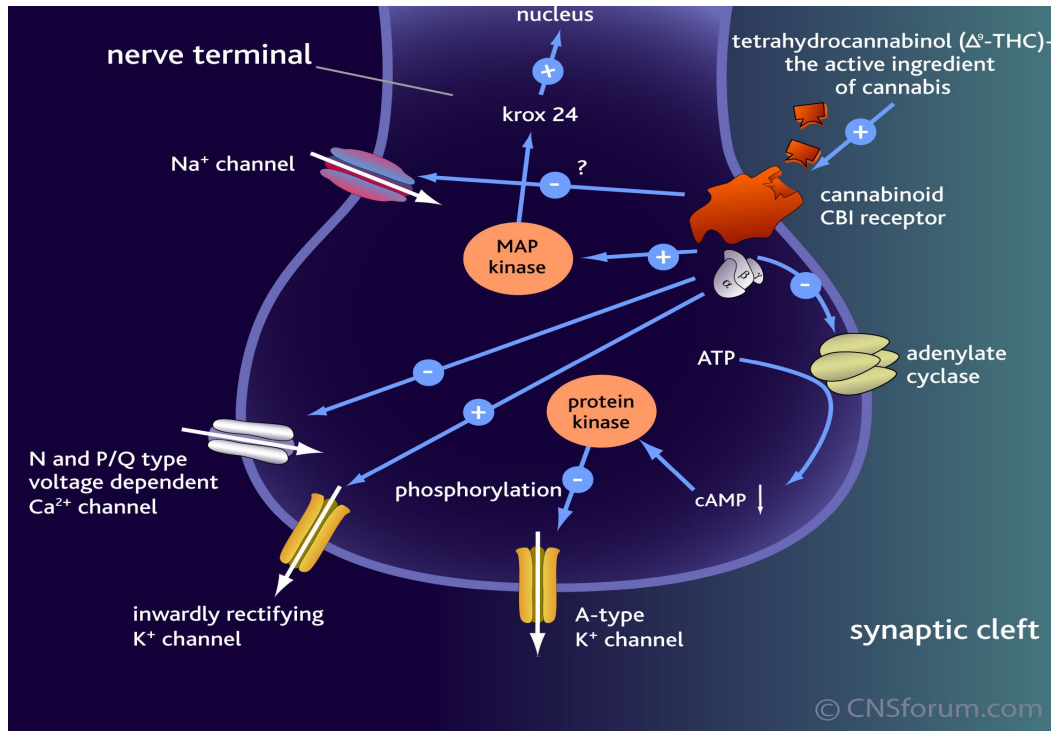


Figure 32 :LA Transduction du signal médié par les récepteurs cannabinoïdes CB1/CB2

Dans le cas particulier du noyau accumbens, structure qui contient le système de la Récompense et de la dépendance, les RCB1 sont positionnés sur les neurones gabaergiques. Leur stimulation entraîne donc une diminution de l'acide *gamma*-aminobutyrique (GABA) dans l'espace synaptique. Les neurones dopaminergiques présents en très grand nombre dans cette zone, normalement inhibés à l'état basal par le GABA, vont donc voir lever leur inhibition physiologique. Cela va se traduire par une libération accrue de dopamine, probablement à mettre en relation avec les effets addictifs observés avec ces composés.

c) Activation de la voie des MAP kinases

Les récepteurs CB1 et CB2 activent de façon dose-dépendante d'autres voies de signalisation telles que les MAP Kinases (Mitogen-activated protein kinases) qui jouent un rôle fondamental dans le contrôle de la viabilité ou de la mort cellulaire, en particulier au cours des processus de prolifération et de croissance tumorale. Les cannabinoïdes sont capables d'activer plusieurs membres de la famille des MAP Kinases qui sont abondamment présents dans le cerveau :

- ERK1/2 (*extracellular signal-related protein kinase*), impliquée dans la régulation de l'expression de gènes et de la synthèse protéique.

- Jun (*c-Jun N-terminal*) kinase (JNK) et p38-kinase, impliquées dans la régulation de l'expression de gènes et dans les processus de mort cellulaire par apoptose.

- Protéine kinase B (PKB ou Akt), impliquée essentiellement dans la survie cellulaire.

- NFkB (*nuclear factor kappa B*), impliquée dans l'inflammation. L'activation de la voie des MAP kinases va déclencher une cascade de phosphorylations aboutissant à l'activation de multiples facteurs de transcription.

On observe également une augmentation de médiateurs comme les céramides.

Cela implique l'intervention de la protéine cytoplasmique FAN (factor associated with neutral sphingomyelinase activation) : il s'agit d'un facteur pro apoptotique associé à une sphingomyelinase permettant la dégradation de la sphingomyéline en céramide. Ce dernier est impliqué dans le cycle et la prolifération cellulaire. En plus, le céramide est un second messenger important puisque il permet l'activation de la serine palmitoyltransferase (SPTase) *via* sa synthèse *de novo*, qui va à son tour induire la dégradation des acides gras en céramide.

L'augmentation du taux intracellulaire de céramide permet d'inhiber la voie de survie tumorale PI3K/AKT (ou PI3K/PKB) et d'agir sur la voie des MAP-kinases, notamment sur la protéine ERK engagée dans la régulation du cycle cellulaire.

En conclusion, on observe que les récepteurs cannabinoïdes induisent une signalisation cellulaire assez complexe. Si l'inhibition de l'adénylate cyclase et des canaux ioniques prédomine dans les cellules du système nerveux central, c'est l'activation des cascades kinases (MAPK) qui est sollicitée par les cannabinoïdes dans les cellules immunitaires et tumorales. La voie des MAP kinases représenterait un champ potentiel de recherche très prometteur au niveau thérapeutique.

II.2.1.3- Les autres récepteurs aux cannabinoïdes

De nombreuses études pharmacologiques suggèrent l'existence de récepteurs, autres que CB1 et CB2, qui semble être activés par les cannabinoïdes, plus particulièrement deux récepteurs :

- le **récepteur cationique vanilloïde de type 1** (« transient receptor potential vanilloid type 1 », TRPV1) présent dans le cerveau. Il est activé par plusieurs ligands endogènes dont l'anandamide (AEA), mais pas par le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG) (Garrett ER).

Le récepteur vanilloïdien de type 1 (TRPV1) est un intégrateur polymodal des stimuli de la douleur. Il joue un rôle dans la modulation de différentes formes de douleurs.

TRPV1 est présent sur les neurones et les astrocytes du SNC, les cellules musculaires lisses et l'urothélium. Au niveau des muscles lisses, TRPV1 module la vasoconstriction. Au niveau de l'urothélium, des recherches en cours suggèrent une modulation de l'activité de la fonction urinaire.

- le **récepteur orphelin couplé aux protéines G** « GPR55 » est présent principalement dans le cerveau. Il est aussi exprimé dans l'intestin et les glandes surrénales.

GPR55 est activé par les endocannabinoïdes AEA(arachidonoyléthanolamine) et 2-AG, mais aussi par le THC. Son rôle dans les neuropathies a été mis en évidence dans un modèle de souris transgéniques invalidées pour le récepteur GRP55-/- et résistantes à la douleur.(Lee D, Vandrey R, Milman G, Bergamaschi M, Mendu DR, Murray JA).

II.2.2 -Les ligands cannabinoïdes

II.2.1- Les endocannabinoïdes

La mise en évidence des récepteurs aux cannabinoïdes a suivi la découverte de ligands endogènes pour ces récepteurs, qu'on appela endocannabinoïdes. Dans l'encéphale, les endocannabinoïdes ont un rôle de neuromodulation.

Tous les endocannabinoïdes dérivent d'acides gras polyinsaturés et se différencient des phytocannabinoïdes au niveau de leur structure biochimique.

Au nombre des endocannabinoïdes connus pour l'instant on peut citer l'anandamide (*N*-arachidonoyl- éthanolamide, AEA), le 2-arachidonoylglycérol (2- AG), le 2- éther d'arachidonoylglyceryl (noladine-ether), le *O*-arachidonoyléthanolamine (virodhamine), et la *N*-arachidonoyldopamine (NADA). L'anandamide et la NADA ne se fixent pas seulement aux récepteurs CB mais présentent aussi en partie les propriétés de la capsaïcine, un composant extrait des cosses de piment du Chili, stimulant les récepteurs vanilloïdes(TRPV1). Ils sont ainsi impliqués, comme antalgique, dans la douleur. L'anandamide et le 2-AG, qui furent découverts en premier lieu, bénéficient de recherches plus poussées (. Cannabinoïdes de synthèse) .Ainsi, les études concernent principalement l'anandamide et le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG).

a) L'anandamide (Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI)

C'est l'endocannabinoïde le plus étudié à ce jour. Il s'agit d'un amide d'acide gras, synthétisé à partir des bicouches membranaires internes à la cellule par l'action de deux enzymes du métabolisme des phospholipides (la Nacyltransférase et la phospholipase D). Ces enzymes

sont activées par l'augmentation intracellulaire de calcium, qui elle, est liée à l'activité neuronale (la dépolarisation membranaire entraînant une brusque entrée de calcium dans la cellule). L'anandamide se fixe sur les récepteurs CB1, CB2 ainsi que sur les récepteurs vanilloïdes (TRPV1). Selon les tissus considérés, celui-ci agit comme agoniste partiel ou total. Il se lie avec un peu plus d'affinité au CB1 par rapport aux récepteurs CB2.

Les niveaux de concentration en anandamide dans le cerveau sont comparables à ceux d'autres neurotransmetteurs tels que la dopamine ou la sérotonine. Cette substance est notamment synthétisée dans les zones de forte expression du récepteur CB1, c'est-à-dire l'hippocampe, le striatum, le cervelet ou le cortex..

b) Le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG)

Le 2-AG est le deuxième endocannabinoïde à avoir été isolé dans des intestins canins par Mechoulam et ses collaborateurs en 1995. Il s'agit d'un ester d'acide gras. Le 2-AG se lie aux CB1 et aux CB2. Dans le cerveau, les concentrations de 2-AG sont 170 fois supérieures à celle de l'anandamide. Contrairement à l'anandamide, le 2-AG est un agoniste entier du récepteur CB2. D'après des expériences de structure-activité, le CB2 serait originellement le « récepteur 2-AG ». Le 2-AG, tout comme l'anandamide, reproduit tous les effets comportementaux du THC. Les actions du 2-AG sont cependant moins puissantes que celles du THC ou de l'anandamide.

c) Mécanisme de signalisation rétrograde (The mechanism of action of cannabis [Internet]. [cité 12 nov 2015]).

L'anandamide et le 2-AG sont synthétisés dans le cytoplasme des neurones postsynaptiques, puis ils sont libérés par exocytose dans la fente synaptique. Par contre, les endocannabinoïdes sont synthétisés «à la demande», après stimulation de différents récepteurs conduisant à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires. De par leur nature lipidique, ils ne sont donc pas stockés dans des vésicules synaptiques et diffusent librement après leur production.

L'inhibition de la libération des neurotransmetteurs intervient au moyen d'un mécanisme de signalisation rétrograde : en effet, les endocannabinoïdes synthétisés et libérés depuis les neurones postsynaptiques se répandent vers l'arrière à travers la fente synaptique et se lient aux récepteurs CB1 situés sur les terminaisons présynaptiques. Ainsi, l'anandamide et le 2-AG inhibent la libération de neurotransmetteurs tels que le glutamate, le GABA, la glycine, la noradrénaline, la sérotonine, l'acétylcholine et les neuropeptides (enképhaline et endorphine).

Par exemple, l'inhibition de la libération de la sérotonine calme les nausées et les vomissements et l'influence exercée par les endocannabinoïdes sur l'acide GABA et sur l'acétylcholine est bénéfique dans le traitement de troubles neuromusculaires comme les spasmes ou les crampes.

Les endocannabinoïdes vont être ensuite dégradés par des systèmes enzymatiques dont la « fattyacid amide hydrolase » (FAAH) et la mono acyl glycérol lipase pour le 2-AG. Le catabolisme des endocannabinoïdes fait aussi intervenir des oxydations à l'aide de la cyclooxygénase (COX) et des lipoxygénases 12 et 15 (LOX). Ainsi, les endocannabinoïdes appartiennent au groupe des principaux neurotransmetteurs d'inhibition et vont jouer un rôle important sur la transmission synaptique :

- L'expression « **Suppression de l'Inhibition induit par la Dépolarisation** » (SID), exprime le fait que la libération d'endocannabinoïdes par une dépolarisation postsynaptique entraîne la stimulation de récepteurs CB1 situés sur les terminaisons des neurones GABAergiques avec pour conséquences une diminution de la libération du GABA et donc une diminution des influx inhibiteurs car le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur principal au sein du SNC.

Si l'activation des récepteurs CB1 entraîne une inhibition de l'activité de certains neurones, cela ne signifie pas pour autant que les cannabinoïdes soient dans tous les cas inhibiteurs des fonctions cérébrales. En raison d'effets de circuits, certaines voies inhibitrices peuvent elles-mêmes être inhibées par les cannabinoïdes qui provoqueront ainsi un effet d'excitation de populations neuronales.

- L'expression « **Suppression de l'Excitation induite par la Dépolarisation** » (SED) est utilisée en référence à l'inhibition de la libération de glutamate, le principal acide aminé excitateur au sein du SNC. En effet, les récepteurs CB1 sont présents non seulement au niveau des terminaisons présynaptiques inhibitrices, mais également excitatrices (glutaminergiques par exemple).

Par leurs propriétés de modulation de la libération de neurotransmetteurs et par l'importance de leurs taux et de leurs localisations, les endocannabinoïdes semblent jouer un rôle important dans la régulation de l'activité des circuits neuronaux où ils sont présents

d) Activité tonique du système des endocannabinoïdes (What Is -- and What Causes -- the Marijuana « High »? - Medical Marijuana)

Quand on prend le soin de les administrer isolément, on peut noter que les effets résultants des antagonistes liés aux récepteurs CB au cours des différents systèmes de tests correspondent à des actions agonistes inverses. Cela signifie qu'ils ne bloquent pas seulement les effets des endocannabinoïdes mais qu'ils sont responsables d'effets inverses de ceux des cannabinoïdes agonistes ; à savoir une plus grande sensibilité à la douleur, ou des nausées et vomissements, ce qui laisse supposer que le système des endocannabinoïdes présente une tonicité basale à activité variable.

Cette tonicité pourrait s'expliquer par une libération permanente d'endocannabinoïdes ou par une partie des récepteurs CB qui seraient constamment (constitutionnellement) actifs. Une activité tonique du système des endocannabinoïdes a été mise en évidence dans différentes situations. Ainsi par exemple, on a pu retrouver un taux d'endocannabinoïdes accru dans le circuit cérébral du signal de la douleur (substance grise périaqueducatale) lors de stimuli douloureux. De plus, une augmentation des récepteurs CB a été mesurée sur le modèle animal du rat porteur de douleurs neurologiques chroniques, et le modèle souris victime d'inflammation intestinale.

e) Potentiel thérapeutique du système endocannabinoïde (Munro S, Thomas KL)

Le système endocannabinoïdes (SEC) représente aujourd'hui une nouvelle cible thérapeutique (figure 4). Il est actuellement un sujet potentiel de recherche ayant permis aux scientifiques de mettre au point de nouvelles approches pharmacologiques pour interférer avec le SE. La modulation pharmacologique du système cannabinoïde peut s'effectuer à plusieurs niveaux :

- Tout d'abord, **la synthèse «à la demande» des endocannabinoïdes** à partir de phospholipides membranaires peut être régulée au niveau physiologique et sous certaines conditions pathologiques. Cependant, il n'existe actuellement aucun agent pharmacologique modulant sélectivement la synthèse des endocannabinoïdes.

- Ensuite, plusieurs agents pharmacologiques ont été développés dans le but de moduler **l'interaction des endocannabinoïdes avec les récepteurs cannabinoïdes** CB1 et CB2, ainsi que les récepteurs TRPV1 (ou récepteurs vanilloïdes dont la capsaïcine est un substrat). Il s'agit de ligands synthétiques, agoniste ou antagoniste des récepteurs CB1 et CB2.

- De plus, suite à l'interaction avec les récepteurs, les endocannabinoïdes seraient soumis à un phénomène de recapture cellulaire. En effet, il a été proposé que la **recapture**

del'anandamide soit bloquée par différents inhibiteurs (AM404, VDM11) mais des données supplémentaires sont nécessaires à la compréhension de ce phénomène.

- Le métabolisme des endocannabinoïdes est une étape très importante au niveau des possibilités thérapeutiques. Ainsi, l'hydrolyse de l'anandamide se réalise par l'intermédiaire d'une amidohydrolase des acides gras ou fattyacidamidohydrolase (FAAH) pour former de l'acide arachidonique et de l'éthanolamine. Le 2-AG est quant à lui hydrolysé en acide arachidonique et en glycérol principalement par une enzyme nommée monoacylglycérol lipase (MGL). Cependant, plusieurs depuis quelques années, **des inhibiteurs de la FAAH** sont développés tels que l'URB597 afin de bloquer le catabolisme rapide de l'AEA et prolonger sa durée d'action, offrant ainsi une nouvel potentiel thérapeutique évidences suggèrent que le 2-AG pourrait également être métabolisé par la FAAH.

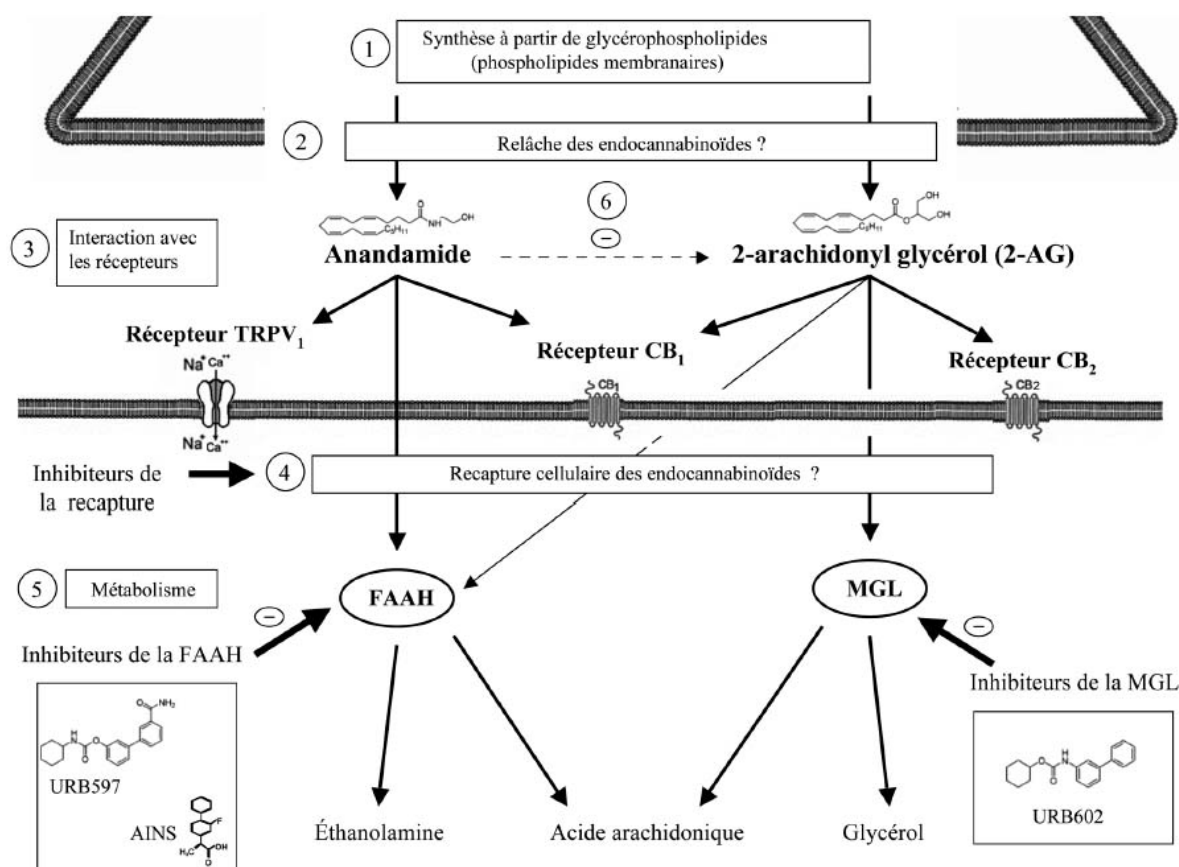


Figure 33 : Le système endocannabinoïde : potentiel thérapeutique

II.2.2.2- Les ligands exogènes naturels

Les ligands naturels sont les cannabinoïdes que l'on retrouve dans le *Cannabis sativa*. Plus de 70 cannabinoïdes naturels ont été isolés du cannabis, mais la plupart d'entre eux n'ont aucune activité psychotrope .

Le **Δ -9-tetrahydrocannabinol ou THC** est le composé du cannabis doté de la plus forte activité pharmacologique, en se liant aux récepteurs endocannabinoïdes (CB1 et CB2). Il est également responsable de l'essentiel des effets psychoactifs du cannabis médiés par l'activation des récepteurs CB1 du cerveau. Ceci a fortement limité son utilisation clinique.

L'action du **cannabidiol** est multiple. Il peut agir comme antagonisme au niveau des récepteurs CB1 et CB2, et donc avoir des effets opposés au THC sur la fonction cérébrale et bloquer les effets psychoactifs de ce dernier. Il a également été démontré que le CBD agissait comme un agoniste du récepteur sérotoninergiques 5-HT1A : ce récepteur régule l'expression de la sérotonine dans le système nerveux central, ce qui peut expliquer ses propriétés anxiolytique et antidépresseur. Le CBD pourrait aussi inhiber la dégradation de l'anandamide, augmentant ainsi ses niveaux endogènes et sa bioactivité. On retrouve également le **cannabinol**, un constituant relativement mineur dans le cannabis frais, car il s'agit d'un produit d'oxydation du THC. La concentration en CBN augmente quand le THC se dégrade durant le stockage. C'est un agoniste partiel au récepteur CB1 et CB2, avec environ 10% de l'activité du THC. Il possède une faible activité psychotrope par rapport au THC. On peut citer également les acides cannabidioliques et le cannabigérol.

II.2.2.2.3- Les cannabinoïdes synthétiques

A côté des préparations végétales ou extraites de végétaux, des cannabinoïdes obtenus par synthèse chimique, ont été développés comme agents thérapeutiques potentiels. Ils sont utilisés comme agonistes ou antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes. Les cannabinoïdes synthétiques sont donc capables de se lier aux mêmes récepteurs que le THC.

En conclusion, nous avons vu que les cannabinoïdes agissent sur l'organisme par l'intermédiaire du système endocannabinoïde, composé de ligands endogènes et de récepteurs spécifiques. Le THC est un agoniste des récepteurs CB. Il exerce donc des actions comparables aux endocannabinoïdes type anandamide. Toutefois, son action survient de façon dérégulée par rapport aux besoins physiologiques de l'organisme, contrairement à l'action des neuromédiateurs endogènes chez un sujet sain. De plus, son action est prolongée et non

régulable en raison du stockage important du THC au sein du tissu lipidique constituant le cerveau. Le THC est la molécule responsable des effets psychotropes de la plante. Nous allons ainsi voir les effets néfastes que peut procurer cette plante.

II.2.3 Mécanisme d'action :

II.2.3 .1 Système endocannabinoïde (Venance et d'autres , 2009)

A°/ Récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2

Deux récepteurs membranaires au cannabis ont été identifiés : les récepteurs cannabinoïdes de type (CB1) et 2 (CB2). Leur distinction est basée sur la différence des mécanismes de transduction, de leur distribution et de leur sensibilité aux différents agonistes et antagonistes naturels ou synthétiques.

Le CB1 est le seul récepteur au cannabis mis en évidence aujourd'hui au niveau du système nerveux central (SNC). Il serait à l'origine des propriétés psychoactives du cannabis. Il existe quelques CB1 au niveau périphérique notamment au niveau des cellules immunitaires et des muscles lisses notamment, comme l'utérus. Le CB2 est présent au niveau périphérique principalement au niveau du système immunitaire : ganglions lymphatiques, rate, thymus, lymphocytes, cellules hématopoïétiques.

Ce profil de distribution serait associé aux effets immunomodulateurs des cannabinoïdes. Des recherches sont entreprises dans l'espoir de développer des composés médicaux se liant sélectivement aux CB2. Ils pourraient de ce fait exercer des fonctions thérapeutiques sans les effets psychotropes indésirables. Les récepteurs CB1 sont couplés de manière négative à l'adénylate cyclase. Les récepteurs CB1 sont présents sur presque tous les types de neurones au niveau des axones de terminaisons. Ils sont le plus souvent présynaptiques ce qui explique l'action neuromodulatrice des endocannabinoïdes.

B°/Répartition anatomique des récepteurs CB1 (INSERM, 2001)

Les CB1 sont parmi les récepteurs neuronaux les plus abondants du système nerveux central (annexe) (Cannabinoïdes et système nerveux central. Paris : INSERM, 2001).

Ils sont exprimés de manière hétérogène dans le cerveau et leur distribution est bien corrélée aux effets comportementaux des cannabinoïdes sur la mémoire, la perception sensorielle et le contrôle des mouvements. Au niveau des noyaux de la base et la couche moléculaire du cervelet, l'intense expression des CB1 explique les effets inhibiteurs des cannabinoïdes sur les

performances psychomotrices et la coordination motrice. L'expression des CB1 dans le cortex cérébral et dans l'hippocampe où ils modulent des formes élémentaires d'apprentissage synaptique (potentialisation à long terme, par exemple) peut expliquer les effets des cannabinoïdes sur la mémoire à court terme et les fonctions cognitives.

La quasi-absence de marquage CB1 au niveau du tronc cérébral qui contient les centres médullaires des contrôles cardiovasculaire et respiratoire explique l'absence de toxicité aiguë ou de dose létale des dérivés du cannabis (pas d'overdose). Le CB1 est le seul récepteur au cannabis mis en évidence aujourd'hui au niveau du système nerveux central (SNC). Il serait à l'origine des propriétés psychoactives du cannabis. Il existe quelques CB1 au niveau périphérique notamment au niveau des cellules immunitaires et des Muscles lisses notamment, comme l'utérus. Le CB2 est présent au niveau périphérique principalement au niveau du système immunitaire : ganglions lymphatiques, rate, thymus, lymphocytes, cellules hématopoïétiques. Ce profil de distribution serait associé aux effets immunomodulateurs des cannabinoïdes.

Des recherches sont entreprises dans l'espoir de développer des composés médicaux se liant sélectivement aux CB2. Ils pourraient de ce fait exercer des fonctions thérapeutiques sans les effets psychotropes indésirables. Les récepteurs CB1 sont couplés de manière négative à l'adénylate cyclase. Les récepteurs CB1 sont présents sur presque tous les types de neurones au niveau des axones de terminaisons. Ils sont le plus souvent présynaptiques ce qui explique l'action neuromodulatrice des endocannabinoïdes.

II.2.3 .2 Aspects neurobiologiques de l'addiction (Reynaud M et d'autres 2006 ; Douchamps V. et d'autres , 2001-2002).

A°/ Usage, abus et syndrome de dépendance :

Il est classique de différencier trois grandes modalités de consommation de substance : l'usage, l'abus et la dépendance. Aujourd'hui, seules les deux dernières sont reconnues comme des entités morbides selon les deux classifications internationales communément admises. Ainsi la classification internationale des maladie (CIM-10) différencie d'une part, l'utilisation nocive d'une substance et d'autre part, de la dépendance. Dans la classification DSM-5 ces deux troubles sont répertoriés sous une même catégorie : '' troubles liés à l'utilisation d'une substance''. (American psychiatric association [APA], 1994, DSM-5), elle-même subdivisée en trois sous-catégories : faible, modéré et sévère.

Les altérations neurobiologiques qui sous-tendent les comportements addictifs se situent principalement sur le système dopaminergique méso-cortico-limbique. C'est en sur les voies neuronales de ce système, et en forçant directement ou indirectement les neurones dopaminergiques que les différentes drogues peuvent rendre l'homme dépendant.

1/Usage :

L'usage est caractérisé par la consommation de substances n'entraînant ni complication ni dommage. Cette définition qui peut prêter à controverse, sous-entend qu'il peut exister une consommation sans risque, socialement réglée dont la place est liée à l'acceptation, voire à la valorisation d'une substance par une société donnéea un moment donné, pour un plaisir personnel ou un usage convivial. Les limites de cette définition sont cependant floues. Il n'est en effet pas toujours facile de définir les frontières entre l'usage simple et certains usages a risque comme la consommation dans certaines situations (conduite automobile, grossesse, ect..) ou les consommations festives socialement intégrées mais abusives(fêtes, rave party, etc..)

2/Abus

Le trouble lié à une substance faible, au sens de la classification du DSM-5 (qui concorde avec l'utilisation nocive de la CIM-10) est caractérisé à la fois par la répétition de la consommation et la constatation de dommages dans les domaines sociaux somatiques ou judiciaire. Les critères de définition ont trait à un dysfonctionnement dans la sphère sociale plus qu'à une souffrance propre du sujet. Son individualisation a néanmoins un intérêt sur le plan psychopathologique puisqu'il s'agit souvent de dommages pouvant être en lien avec certaines caractéristiques psychologiques (impulsivité, recherche de sensations, transgression, etc..) qui favoriseraient à la fois la prise toxiques et la prise de risques.

3/Dépendance :

La dépendance a une substance (dépendance dans la CIM-10 et troubles liés à l'utilisation d'une substance modérés a sévères sellons le DSM-5) se définit comme une entité psychopathologique et comportementale en rupture avec le fonctionnement habituel du sujet. Aux signes habituels de pharmacodépendance que sont la tolérance (besoin d'augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets) et le sevrage (syndrome physique survenant en cas de privation du produit), s'associent pour définir la dépendance des signes traduisant la recherche compulsive du produit(craving) et l'impossibilité d'arrêter la consommation malgré ses

conséquences somatiques et sociales. Plus que du produit c'est d'une expérience que certains sujets deviennent dépendants. Cette expérience est cependant variable d'un produit à l'autre. Chaque sujet trouve dans son produit une action spécifique, selon qu'il recherche euphorie, stimulation, sédation.

La consommation régulière du cannabis peut être considérée comme une conduite addictive. Il existe en effet un syndrome de dépendance documenté dans la littérature scientifique qui se traduit par une perte de contrôle de la consommation. Les adolescents développent, à quantité consommée égale, plus volontiers une dépendance au cannabis que les adultes. Selon cette même étude, environ un tiers des adolescents qui consomment quotidiennement du cannabis développent un syndrome de dépendance. D'autres études ont montré qu'un phénomène de tolérance s'installait après une prise quotidienne pendant trois semaines.

❖ **Critères diagnostiques d'usage nocif de substance (CIM-10)**

L'usage nocif pour la santé est défini par la CIM-10 comme un mode de consommation d'une substance psychoactive préjudiciable à la santé (1992). Les complications peuvent être physiques ou psychiques. Le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques. Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et a souvent des conséquences sociales négatives. La désapprobation par autrui, ou par l'environnement culturel, et les conséquences sociales négatives ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic. On ne fait pas ce diagnostic quand le sujet présente un syndrome de dépendance, un trouble spécifique lié à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances psychoactives.

Dans ces définitions l'accent est mis sur le fait que les dommages ne doivent pas être réduits à ce que l'on appelle classiquement les dommages sanitaires.

Ces dommages induits par la consommation de substances psychoactives peuvent être liés soit aux substances elles-mêmes, soit aux modalités de la consommation, soit aux comorbidités aggravées par la consommation, soit au contexte social ou culturel.

L'abus de substances psychoactives est caractérisé par une consommation qui donne lieu à des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux, mais cette définition ne fait pas référence au caractère licite ou illicite des produits.

❖ **Critères de diagnostic d'addiction à une substance : DSM-5**

Mode d'utilisation inadapté d'un produit conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. Le produit est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets
4. Carvin ou une envie intense de consommer le produit
5. Utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison
6. Utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit
8. Utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
9. L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. Besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b. Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité du produit
11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. Syndrome de sevrage du produit caractérisé (cf. diagnostic du syndrome de sevrage du produit)
 - b. Le produit (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

- Présence de 2 à 3 critères : ADDICTION LÉGÈRE
- Présence de 4 à 5 critères : ADDICTION MODÉRÉE

- Présence de 6 critères ou plus : ADDICTION SÉVÈRE

B°/ Le circuit de récompense

Le circuit méso-cortico-limbique est un circuit hautement interactif et assez centralisé dans l'encéphale se situant presque exclusivement au niveau sous-cortical. Il est appelé circuit de récompense ou de renforcement car il associe à un comportement, une sensation de plaisir ou d'aversion afin de motiver ou d'empêcher la reproduction de ce comportement selon la nature bénéfique ou néfaste de ce dernier. L'aire tegmentale ventrale (ATV) est un noyau du mésencéphale qui contient les corps cellulaires d'un ensemble de neurones dopaminergiques (neurone A10).

Les axones de ces neurones forment deux principaux circuits de projections :

- le circuit mésolimbique qui projette vers le noyau accumbens (NA), l'amygdale et l'hippocampe.

L'amygdale est impliquée dans le décodage des émotions, elle colore affectivement les perceptions de façon agréable ou désagréable. Elle médie l'acquisition d'associations entre les stimuli et leur valeur émotionnelle, c'est-à-dire ce que l'on appelle le conditionnement émotionnel. L'hippocampe permet la mise en mémoire de ce conditionnement. Ce circuit est ainsi impliqué dans les effets de renforcement, la mémoire et les réponses conditionnées liées aux conséquences qu'auront sur la motivation et les émotions, le manque et le besoin d'affection, de relation mais aussi de drogues.

- Le circuit méso-cortical qui projette vers le cortex préfrontal qui comporte principalement le cortex orbitofrontal (COF) et le cortex cingulaire antérieur.

Ce circuit est largement impliqué dans la perception de l'expérience émotionnelle ou dans celle de la sensation provoquée par la prise de drogue. Le rôle du COF consiste, comme l'amygdale avec laquelle il entretient une relation particulière, à coder la valeur renforçante des divers stimuli que l'organisme rencontre au cours de son existence. Le conditionnement émotionnel réalisé par le COF est plus évolué et plus souple que celui de son homologue limbique. Ainsi le COF analyse la saillance perçue c'est-à-dire la valeur donnée à une perception, en particulier par rapport aux autres désirs, besoins et perception. Il participerait à la recherche compulsive de ces drogues au détriment des autres intérêts et désirs. De même, il

concourt à la prédiction de récompenses car il est activé pendant la phase d'attente entre le stimulus conditionné et le renforcement.

Ces circuits dopaminergiques interagissent avec d'autres circuits. Notamment le NA contient des neurones GABAergiques (inhibiteurs) qui projettent vers l'ATV et exercent une inhibition tonique sur les neurones dopaminergiques.

C°/ Rôle particulier du nucleus accumbens (NA)

De par la multiplicité des influx qui convergent vers lui, le NA constitue le substrat cérébral pour les interactions entre les associations stimulus-récompense et le contrôle inhibiteur cortical. Son activation par les stimuli découlerait surtout des informations provenant de l'amygdale, du cortex préfrontal (dont le COF) et de l'hippocampe. Il servirait ainsi de relais pour que les stimuli conditionnés, appris au niveau de l'amygdale et du COF, puissent moduler le comportement, en fonction du contexte hippocampe).

Schématiquement, un stimulus hautement émotionnel (ex : menaçant) verrait l'amygdale prendre le pas sur les autres systèmes. Par contre, face à des stimulations moins extrêmes, le contexte fourni par l'hippocampe pourrait tempérer l'influence amygdalienne et permettre à l'information corticale de diriger le comportement. C'est la fonction de relais ou d'interface du NA qui expliquerait en bonne partie divers phénomènes de la dépendance à la drogue, et plus particulièrement le fait que les stimuli associés à la drogue puissent parfois diriger les conduites compulsives du toxicomane.

Ce noyau est en effet le site d'action privilégié des abus de drogues. Celles-ci pourraient alors perturber son fonctionnement en modifiant le rapport de force qui existe entre les diverses informations, corticales et sous-corticales. Les stimuli conditionnés seraient alors susceptibles de surpasser des informations plus réfléchies et ainsi initier les réponses conditionnées associées, de manière automatique.

D°/La dopamine, neurotransmetteur clé du système de récompense

Les récompenses naturelles - aliments, boissons, activité sexuelle- et la majorité des drogues addictives modifient la transmission dopaminergique. La littérature souligne la notion de seuil dopaminergique variant en fonction de la récompense :

- il augmente dans l'anticipation, l'attente de la récompense ;
- il augmente encore lors de la récompense ;

- le taux de dopamine ne retourne à son état basal qu'après l'obtention de celle-ci ;
- son absence malgré le signal annoncé fait que l'activité dopaminergique sera en dessous de ce seuil, ce qui entraînera sur le plan clinique une sensation de mal-être, d'anxiété, d'irritabilité.

Dans le cas des récompenses naturelles, l'activité neuronale dopaminergique ne dure que quelques instants, mais dans le cas de l'administration d'une drogue, la libération de dopamine est beaucoup plus longue.

E°/ Dérèglement du système dopaminergique de récompense

Les cannabinoïdes, via les récepteurs CB1 situés sur les interneurons GABA, vont inhiber l'activité de ces interneurons qui contrôle la sécrétion de dopamine par l'ATV dans le NA. On assiste donc à une augmentation de la sécrétion de dopamine dans le NA. Toutes les substances psychoactives susceptibles d'entraîner une dépendance augmentent la sécrétion de dopamine dans le NA. L'augmentation des taux de dopamine dans le NA est un élément clé dans la médiation des effets de récompense ou du renforcement positif dû à la drogue.

De façon physiologique, la sécrétion dopaminergique est modulée par plusieurs systèmes :

- le système opioïde sur lequel agissent les opiacés ;
- par les interneurons GABA sur lesquels agit notamment l'alcool par le biais des récepteurs GABA et NMDA, mais également les cannabinoïdes par le biais des récepteurs CB1 ;
- par les récepteurs à l'acétylcholine sur lesquels agit la nicotine.

Ce système dopaminergique méso-cortico-limbique est donc modulé en permanence par les neuromédiateurs endogènes agissant sur des récepteurs spécifiques. Cette neuromodulation permet d'adapter finement la sécrétion dopaminergique aux différentes situations susceptibles de stimuler le circuit de la récompense.

Les réponses naturelles modulées par nos neuromédiateurs naturels ont une amplitude et une durée limitées de l'ordre de quelques millisecondes. Cette neuromodulation naturelle est donc beaucoup plus fine et souple que l'action massive, brutale et prolongée qu'entraînent les substances psychoactives dont le cannabis. Lors d'une consommation de drogue, le pic d'augmentation du taux de dopamine est extrêmement important et brutal. Il survient en quelques minutes et dure entre 40 et 60 minutes.

Cette sur-stimulation anormale et répétée entraînera des processus d'adaptation complexes afin d'essayer de réduire les effets de cette sur-stimulation. Schématiquement, l'augmentation de la quantité de dopamine dans le noyau accumbens active la protéine CREB qui est un facteur de transcription et se lie à l'ADN pour activer des gènes spécifiques.

Ces gènes codent notamment pour une protéine, appelée dynorphine, qui freine la libération de dopamine au niveau des zones de relations synaptiques entre l'ATV et le NA. Elle atténue progressivement la « récompense » procurée par la consommation de drogues. C'est pourquoi on constate le phénomène de tolérance, le consommateur a besoin d'augmenter les doses pour ressentir le même effet que lors de la prise précédente. Par ailleurs cette augmentation de concentration de la dopamine dans le NA entraîne la synthèse des protéines Fos (cFos et Δ FosB notamment) dans le NA.

Cette production de facteur de transcription est transitoire puisque, en l'espace de 12 heures les protéines Fos ont disparu (comme dans les cellules au repos) à l'exception de Δ FosB qui reste présente en faible quantité dans la cellule. Le facteur de transcription Δ FosB est très stable puisque sa $\frac{1}{2}$ vie cellulaire est de l'ordre de quelques semaines. Il apparaît que l'accumulation de Δ FosB conduit à la synthèse dans un 2ème temps de protéines amplifiant l'impact de drogues sur le circuit de renforcement, d'où une motivation plus forte pour la consommation de drogue. Cette hypersensibilité favorise la rechute dans la toxicomanie après une période d'arrêt du fait de la longue $\frac{1}{2}$ vie de la protéine Δ FosB. Cette protéine régulerait également l'expression de différents gènes sous-jacents à un comportement compulsif.

Nous n'avons décrit ici que quelques-uns des mécanismes à l'origine des modifications du fonctionnement du système de récompense sous l'impact des substances psychoactives.

La dépendance toxicomaniaque est inscrite à long terme (plusieurs années après sevrage) dans le circuit de renforcement à cause de modifications structurales et moléculaires qui font fonctionner les contacts synaptiques dans un mode anormal.

Les travaux de Nora Volkow en 2003 ont proposé un schéma synthétique de fonctionnement du cerveau « addict ». En situation normale, quatre circuits interagissent ensemble :

- le circuit de la récompense : donne la valeur et la saillance d'un besoin
- le circuit de la motivation et du sens
- les voies de la mémoire qui mettent en jeu les associations apprises

- le contrôle cortical et intellectuel, circuit de contrôle qui permet de résoudre les conflits.

Dans l'addiction, on assiste à un renforcement de la valeur du produit :

- Le besoin du produit est survalorisé par rapport aux autres désirs, besoins et perceptions : on parle de saillance. L'émotion liée à la prise du produit est attendue, désirée
- En réponse à cette perception du besoin, la motivation à se procurer le produit devient prépondérante
- Les circuits de la mémoire sont envahis ;
- Le circuit de contrôle inhibiteur exercé au niveau du cortex préfrontal par les associations corticales est partiellement déconnecté.

II.2.2.4 : Clinique

II.2.2.4.1 : Effets aigus

La toxicité aiguë du cannabis est extrêmement faible. Aucun décès causé par une toxicité directe n'a été signalé, bien que le coma se soit produit à l'occasion d'une ingestion par inadvertance par des enfants. Les actions pharmacologiques des cannabinoïdes sont nombreuses et complexes ; ils comprennent une combinaison unique de certains des effets de l'alcool, des tranquillisants, des opioïdes et des hallucinogènes, comme le LSD. Presque tous les systèmes du corps sont touchés

A°/ Effets sur l'humeur :

L'euphorie : Le potentiel d'euphorie du cannabis, la capacité de produire une «extase», est probablement l'action la plus unique et importante soutenant son usage récréatif répandu et souvent chronique.

Dans une enquête menée auprès d'étudiants universitaires, la raison invoquée pour prendre du cannabis était de 75 % pour le « plaisir » et la « relaxation » était le principal effet rapporté par les consommateurs de cannabis dans une enquête communautaire. L'effet euphorisant dépend largement de la dose, le mode d'administration, l'environnement et la personnalité du consommateur. Lorsque des petites doses sont prises dans les réunions sociales, les principaux effets sont une euphorie agréable et parfois des fous rires, réponses très similaires à celles des doses sociales d'alcool. Une « extase » peut être induite par des doses aussi petites que 2.5 mg de THC dans une cigarette et inclut des sentiments d'intoxication et de détachement, avec diminution de l'inquiétude, la vigilance, la dépression et la tension, en plus des changements perceptuels. L'intensité de « l'extase » est dépendante de la dose, étant augmentée avec des

doses plus élevées. Récemment Il a été démontré que les cannabinoïdes ont des actions en commun avec d'autres drogues « de récompense » ou addictives, y compris la nicotine, l'alcool, les opioïdes et les amphétamines. Le point commun avec ces drogues, est que le THC libère la dopamine du noyau accumbens. L'effet était semblable dans l'ampleur à celle de l'héroïne et a été bloqué par l'antagoniste d'opioïde, naloxone.

La dysphorie : Les réactions dysphoriques au cannabis ne sont pas rares, surtout chez les sujets naïfs. Ces réactions peuvent inclure une anxiété et une panique sévères, des sensations somatiques désagréables et des sentiments paranoïaques. Les réactions anxieuses et de paniques sont les effets psychologiques indésirables les plus courants dans la consommation de cannabis. Ils peuvent inclure l'agitation, la dépersonnalisation, la déréalisation, le sentiment de perte de contrôle et la peur de mourir. Dans certains sujets, l'euphorie et la dysphorie, rire et pleurer, peuvent alterner.

Flashbacks : Des flashbacks, dans lesquels l'expérience originale de drogue (habituellement dysphorie) est revécue des semaines ou des mois plus tard sans exposition à la drogue, ont été rapportés fréquemment. Ceux-ci sont semblables aux flashbacks décrits avec des hallucinogènes tels que le LSD. Il est possible, car ils sont souvent associés à une expérience de cannabis dysphorique ou effrayante, qu'ils représentent une réaction psychologique similaire à celle du trouble de stress post-traumatique.

B°/Effets sédatifs et anxiolytiques

Après une période initiale d'excitation lors d'une dose aiguë, le cannabis exerce un effet déprimeur généralisé du système nerveux central conduisant à la somnolence et au sommeil vers la fin d'une période d'intoxication. Ces effets sont similaires à ceux de l'alcool et des benzodiazépines.

C°/ Effets sur la perception

Les changements perceptuels induits par le cannabis et le THC affectent toutes les modalités sensorielles. La perception de couleur et de son et l'appréciation musicale peuvent être augmentées. La perception temporelle et spatiale sont déformées de sorte que le jugement de la distance et du temps sont altérés. Des études expérimentales sur la perception du temps ont révélé que les sujets surestiment constamment le passage du temps même après des petites doses (p. ex. quatre bouffées d'une cigarette contenant 3,6 % de THC). Des changements visuels subjectifs persistants, durant des mois après cessation de la consommation chronique

de cannabis, ont été décrits.⁷² ceux-ci peuvent représenter la perturbation fonctionnelle prolongée des voies visuelles et qui ont également été rapportés après utilisation du LSD.

D°/Effets sur la fonction motrice

Une première étape d'excitation et d'augmentation de l'activité motrice après une administration aigüe du cannabis est suivie d'un état d'inertie physique avec ataxie, dysarthrie et incoordination générale, qui peut durer quelques heures, selon la dose. La performance motrice altérée a été montrée dans beaucoup d'études chez l'homme, y compris des mesures de balancer le corps, la capacité de suivre, la performance à la poursuite, la coordination main-œil, temps de réaction, la force physique et beaucoup d'autres. Les affaiblissements sont démontrables après des doses sociales couramment utilisées chez les utilisateurs expérimentés, bien que (comme avec l'alcool) un certain degré d'indemnisation est possible. La performance dans toutes ces tâches se détériore à mesure que la dose augmente et peut durer 2 h ou plus après des doses simples. Ces résultats ont des implications pour le rendement dans une variété de situations réelles et dans une gamme de professions.

E°/ Effets sur la capacité de conduite automobile.

La capacité de conduire une voiture après avoir pris du cannabis a été testée à l'aide d'un simulateur de conduite, la conduite réelle d'une voiture sur un parcours fermé et la conduite automobile dans des conditions réelles de circulation. Toutes ces études ont montré des déficits liés à la dose dans une gamme de compétences de conduite. Les effets sont évidents après des petites doses (THC 5-10 mg dans une cigarette), augmentent avec l'augmentation de la dose et peuvent durer 4 à 8 h après une seule dose. Bien que l'alcool et le cannabis consommés seuls produisent différents modèles de déficience dans les tests de conduite, leurs effets ensemble sont additifs, de sorte que l'utilisation simultanée produit une plus grande déficience que la même dose de l'une ou de l'autre drogue prise seule.

La mesure dans laquelle la consommation de cannabis contribue aux accidents de la route est controversée. Dans des nombreux pays, le cannabis est la drogue la plus courante, à l'exception d'alcool, à détecter chez les personnes impliquées dans des accidents de circulation. Au Royaume-Uni, une étude menée en 1989 par le ministère des Transports a trouvé que 39 sur 1273 accidents de la route ont révélé la présence de cannabis dans les tissus de 33 victimes en post-mortem ; dans 60% d'entre eux, aucun alcool n'a été détecté. En 1998, une enquête a montré que la prévalence de la consommation de cannabis dans un échantillon de 284 conducteurs tués dans des accidents de route était passée à 10 %. Le rapport souligne

que ces chiffres ne s'appliquent qu'aux accidents mortels et n'incluent pas les accidents non mortels.

Des résultats similaires sur la prévalence de la consommation du cannabis chez les conducteurs décédés ou grièvement blessés, les conducteurs téméraires et les conducteurs soupçonnés d'être sous l'influence de drogues ont été rapportés au Canada, aux États-Unis, en Europe, en Nouvelle-Zélande et en Australie. Par exemple, the Australian Road Safety Committee a signalé que le cannabis était présent dans le sang de 23 % des conducteurs survivants de collisions de véhicules entraînant la mort ou des blessures mortelles (11 % de cannabis seul; 12 % de cannabis et d'alcool). En Norvège, 56 % des 425 conducteurs soupçonnés d'avoir un taux de dépistage de drogues ayant un taux d'alcoolémie négatif avaient des résultats de dépistage positif du THC.

Ces études indiquent que le cannabis, avec ou sans alcool (et peut-être avec d'autres déprimeurs du système nerveux central comme les benzodiazépines), contribue aux accidents de la route. Cependant, il manque des preuves rigoureuses puisqu'il n'existe pas de simple test routier pour mesurer le degré d'intoxication au cannabis par le sang, la salive ou l'urine. Les cannabinoïdes peuvent être détectés dans les liquides corporels des jours ou des semaines après la dernière dose, mais il existe une très faible corrélation entre la concentration de THC et le niveau d'intoxication.

F°/ Psychose

Bien que l'effet psychiatrique indésirable le plus courant du cannabis soit l'anxiété, elle peut causer une psychose toxique aiguë, un syndrome cérébral aigu non spécifique qui peut survenir avec d'autres substances intoxicantes. Les symptômes cliniques sont un délire avec confusion, une prostration, désorientation, déréalisation et des hallucinations auditives et visuelles. Des états paranoïaques aigus, manie ou hypomanie avec des délires persécutés et religieux et la psychose schizophrène peuvent également se produire. Ces réactions sont relativement rares et habituellement liées à la dose mais semblent devenir plus communes avec l'avènement des préparations puissantes telles que Skunkweed. Elles sont habituellement auto-limitantes au bout de quelques jours, mais la psychose de forme de schizophrénie en plus de la dépression et de la dépersonnalisation peuvent durer des semaines et sont souvent, mais pas toujours, associés à des antécédents familiaux de psychose.

Les patients atteints de maladie mentale et ceux qui ont des antécédents familiaux de schizophrénie semblent être particulièrement vulnérables aux effets psychiatriques néfastes du

cannabis. Il existe de nombreux rapports de maladie schizophrène aggravée ou précipitée par le cannabis et ces rapports suggèrent également que le cannabis peut contrarier les effets thérapeutiques des médicaments antipsychotiques chez les patients schizophrènes précédemment bien contrôlés. La question est de savoir si le cannabis peut effectivement causer la schizophrénie chez les patients qui autrement ne le développeraient pas est plus vexante. Il semble très probablement que la consommation de cannabis soit un facteur de risque associé plutôt qu'une cause, et les taux de consommation de cannabis chez les schizophrènes sont élevés, probablement plus de 40%.

G°/ Agression et violence

Bien qu'historiquement lié à des actes agressifs chez les assassins (dont le terme haschisch est dérivé), le cannabis dans la plupart des milieux récréatifs diminue les sentiments agressifs chez l'homme et augmente la sociabilité. Cependant, les personnes prédisposées, particulièrement sous l'effort, deviennent agressives après avoir pris le cannabis. Le comportement violent peut également être associé à la psychose paranoïaque ou maniaque aiguë induite par l'intoxication du cannabis, et à la consommation de polydrogue, principalement le cannabis, semble augmenter le risque d'agression et de violence dans les troubles affectifs ou la schizophrénie. Une enquête sur le comportement criminel a révélé que 30 % de 73 consommateurs de cannabis incarcérés pour homicide avaient pris de la drogue à moins 24 h avant le crime. Bien que l'on ait également pris de l'alcool ou d'autres drogues, 18 prisonniers ont déclaré que le cannabis avait contribué à leur homicide. Ainsi, le cannabis, en commun avec l'alcool, semble être un contributeur potentiel à la violence et peut-être à un comportement criminel.

II.2.4.2 : Effets à long terme :

A°/ Effets à long terme sur la cognition et le comportement :

La consommation chronique de cannabis est associée à un risque accru de développer des troubles liés à la consommation de substances (SUD :substance use disorder); environ 9 % de ceux qui consomment du cannabis présentent des symptômes caractéristiques de dépendance selon les critères DSM-IV (Volkow et d'autres ., 2014a). Les diagnostics d'abus et de dépendance au cannabis dans le DSM-IV n'incluaient pas le sevrage dû à une incertitude de ses signes de diagnostique (Katz et autres 2014) Dans le DSM-5, cependant, l'abus et la dépendance de cannabis tombent sous un diagnostic de CUD(cannabis use disorder) qui inclut maintenant le retrait du cannabis. Le retrait a été ajouté comme critère diagnostique pour

CUD car il est souvent accompagné d'une altération fonctionnelle accrue des activités quotidiennes normales semblables à celles vues dans d'autres SUD (Karila et autres 2014 ; Katz et d'autres .2014 ; Davis et d'autres . 2016). Les symptômes du sevrage du cannabis semblent également apparaître dans un cours de temps et d'une manière similaire à ceux du sevrage d'autres substances (Karila et d'autres . 2014).

En plus des troubles émotionnels aigus liés au sevrage tels que l'irritabilité et l'anxiété (Katz et d'autres .2014 ; Davis et d'autres . 2016), la consommation prolongée de cannabis est associée à une dysrégulation à long terme. Dans une étude longitudinale sur les adolescents, les consommateurs de cannabis ont constamment signalé une plus grande émotivité négative que les témoins sains âgés de 13 à 23 ans ; de plus, comme les contrôles sains ont montré une diminution de l'émotivité négative avec l'âge, celle-ci est restée élevée pour les utilisateurs de cannabis pendant plus de la même période (Heitzeg et autres 2015). Une autre étude menée auprès d'adolescents a révélé que la moitié d'un groupe d'adolescents qui subissait un traitement pour le sevrage du cannabis avait au moins un diagnostic comorbide d'anxiété ou de dépression ; de plus, pour ces adolescents, une plus grande consommation de cannabis était associée à des symptômes dépressifs et anxieux accrus (Dorard et d'autres ., 2008).

Ces changements dans l'état affectif après l'utilisation prolongée du cannabis peuvent également influencer la motivation. Tant chez les primates que chez les humains, le retrait du cannabis semble impliquer la présence d'un état amotivationnel (Karila et d'autres ., 2014; Panlilio et d'autres . 2015; Volkow et d'autres . 2014a, b, c, 2016). L'état d'amotivation a déjà été décrit comme une motivation et une capacité réduite pour les activités habituelles requises pour la vie quotidienne, une perte d'énergie et de conduite au travail et une détérioration de la personnalité (Karila et d'autres ., 2014). L'origine de cet état est encore inconnue et peut être liée à des changements dans la fonction exécutive (Karila et d'autres ., 2014) et à la réduction de la signalisation de la dopamine après la consommation chronique de cannabis (Bloomfield et d'autres ., 2014; Volkow et d'autres . 2014c).). Chez les singes, l'exposition chronique à la fumée de cannabis était associée à des scores de motivation plus faibles dans un paradigme de conditionnement de place, bien que ces effets aient disparu deux à trois mois après l'arrêt du traitement au cannabis (Paule et d'autres ., 1992).

Dans une étude de neurocognition, les utilisateurs chroniques de cannabis ont démontré des affaiblissements dans la mémoire verbale, la mémoire de travail spatiale, la planification de spatial, et la prise de décision motivée comparée aux contrôles sains (Becker et autres 2014). Ces résultats suggèrent que l'état amotivationnel pendant le retrait puisse être lié au

dysfonctionnement cognitif et à la signalisation réduite de dopamine après la consommation chronique de cannabis.

Le dysfonctionnement cognitif, spécifiquement les affaiblissements dans les domaines exécutifs, après la consommation chronique de cannabis est une caractéristique clé du modèle neurobiologique de la dépendance (Koob et Volkow 2016). Des déficits dans la fonction exécutive après la consommation chronique de cannabis ont été montrés dans les études précliniques et cliniques. Dans une étude préclinique, l'administration chronique d'un agoniste synthétique de cannabinoïde aux rats adolescents a altéré la mémoire de travail à court terme dans l'âge adulte (Renard et autres 2016). Plus précisément, cette exposition chronique de cannabinoïde a modifié la structure du CPF et a altérée la plasticité synaptique corticale et par conséquent a réduit la potentialisation à long terme (LTP) dans le circuit d'hippocampe-CPF. Ces résultats renforcent la théorie selon laquelle la consommation du cannabis chez les adolescents cause des déficits durables dans la mémoire. Cependant, ils sont probablement des effets spécifiques à l'âge car les études précliniques et cliniques ont démontré un manque de déficiences cognitives à long terme due à la consommation chronique de cannabis chez l'adulte (Renard et d'autres ., 2016).

De nombreuses études cliniques ont étudié les effets à long terme de la consommation chronique de cannabis sur les marqueurs de la fonction exécutive comme le QI, l'apprentissage verbal et la mémoire. Les résultats sont variés et équivoques, car les études longitudinales avec des confondes contrôlées sont difficiles à établir. Volkow et d'autres . (2014a, b, c) rapportent que la consommation de cannabis chez l'adolescent et le jeune adulte est associée à une altération de la connectivité fonctionnelle dans le cerveau et à une baisse correspondante du QI. Un examen systématique de 2016 de 105 articles évaluant les effets aigus et chroniques du cannabis sur la cognition humaine a révélé que la mémoire a été la mesure cognitive la plus systématiquement altérée (à la fois après la consommation de cannabis aigu et chronique), avec des effets plus forts dans le domaine verbal (Broydet d'autres . 2016). Les preuves de déficiences dans d'autres domaines de la fonction exécutive, comme le raisonnement, la résolution de problèmes et la planification, étaient moins concluantes, car de nombreuses études n'ont révélé aucune différence significative dans les comparaisons cas-témoins. Cependant, les études portant sur les utilisateurs habitués ainsi que les utilisateurs précoces ont signalé une altération de la fonction exécutive, surtout lorsque l'échantillon était principalement des participants plus âgés (Becker et d'autres .2014 ;Broydet d'autres . 2016). Cela peut suggérer un effet conditionnel, unique aux adolescents et

aux gros consommateurs de cannabis, tandis que les consommateurs modérés et adultes sont moins vulnérables aux effets nocifs du cannabis sur la cognition.

Malgré les résultats antérieurs de l'altération du fonctionnement exécutif chez les adolescents et les premiers utilisateurs, il est important de noter que plusieurs études récentes n'ont révélé aucun effet significatif à long terme de la consommation de cannabis chez les adolescents sur la fonction exécutive. Meier 442 J NeuroimmunePharmacol (2018) et d'autres (2018) dans un rapport d'une étude de control longitudinale ont montré aucune association significative entre l'utilisation du cannabis en adolescence et le déclin neurophysiologique, et ont suggéré à la place que les facteurs sociaux et environnementaux étaient la raison d'une fonction exécutive pauvre chez les utilisateurs de cannabis. Cette étude a été particulièrement perspicace en raison d'une grande taille de l'échantillon (n = 1989) et d'évaluations du QI avant le début de la consommation de cannabis (QI obtenu à l'âge de 5, 12 et 18 ans). Elle a démontré que les adolescents qui consommaient du cannabis avaient un QI infantile plus faible et un QI inférieur à 18 ans que les non-consommateurs, mais qu'il n'y avait pas de baisse du QI de la consommation de pré au post-cannabis (Meier et d'autres ., 2018). Ces résultats sont en ligne avec une autre étude longitudinale co-jumelle qui a étudié deux grandes cohortes de jumeaux et n'a trouvé aucune différence significative dans le changement de QI au fil du temps entre les jumeaux discordants pour la consommation de cannabis (Jackson et d'autres ., 2016). Cependant, un QI de base plus faible a été associé à la consommation de cannabis chez les adolescents, ce qui suggère que des facteurs sociaux et environnementaux influents sur la consommation subséquente de cannabis d'un adolescent (Jackson et d'autres ., 2016). Ensemble, ces études suggèrent qu'une baisse du QI peut être un facteur de risque d'abus de cannabis plus que la consommation de cannabis entraînant un déclin neuropsychologique. Cependant, les résultats sur les effets de l'exposition au cannabis chez les adolescents sont controversés et nécessitent une enquête avec des conceptions prospectives qui tirent parti des technologies d'imagerie cérébrale.

L'étude ABCD, une étude prospective qui vise à suivre 10.000 enfants comme ils transitent à l'âge adulte avec une caractérisation phénotypique détaillée, y compris l'imagerie cérébrale périodique, aiderait à clarifier quels effets la consommation de cannabis pourrait avoir sur le cerveau neurocognitif et la maladie mentale (Volkow et d'autres ., 2017b).

B°/ Effet de l'utilisation à long terme sur la réponse au stress

De plus, l'abus chronique de cannabis est associé à la dysrégulation de la réponse au stress chez l'homme (Curran et al., 2016). Des études menées auprès des consommateurs de cannabis montrent que la consommation chronique de cannabis est liée à des réactions de stress émoussées et hyperactives (Somaini et al., 2012; Cuttler et al., 2017). Cuttler et al. (2017) ont constaté que les contrôles sains présentaient une augmentation des niveaux de cortisol dans un état de stress par rapport à la ligne de base, mais n'ont pas constaté la même augmentation chez les consommateurs actifs de cannabis. Dans une autre étude, les utilisateurs actifs et abstinents du cannabis ont eu une hyperactivité persistante de l'axe de HPA (mesuré par des niveaux de cortisol de sang et d'ACTH) comparés aux contrôles sains (Somaini et al., 2012). Ce modèle de dysrégulation de l'axe HPA est également observé chez les consommateurs d'alcool : la consommation chronique d'alcool semble atténuer la réponse au cortisol à la stimulation psychologique aiguë de l'axe HPA, mais est liée à des niveaux élevés de cortisol pendant l'intoxication alcoolique et l'abstinence chez les utilisateurs dépendants (Stephens et Wand 2012).

En plus de son rôle dans le dysfonctionnement de l'axe HPA et le système de récompense, l'hyperactivation de l'ECS (système endocannabinoïde) peut également jouer un rôle dans le dysfonctionnement exécutif parfois observé dans la consommation de cannabis. L'ECS est très actif dans le développement du cerveau des adolescents, en particulier dans le CPF, une région qui exerce la fonction exécutive (Dow-Edwards et Silva 2017). Les cannabinoïdes exogènes hyperactivent les récepteurs CB1 qui sont exprimés dans les neurones pyramidaux et les interneurons GABAergiques, indicatif du rôle régulateur de l'ECS dans la neurotransmission gabaergique et glutamatergique (Caballero et Tseng 2012 ; Volkow et al., 2017a). L'activation des récepteurs CB1 présynaptiques empêche la transmission du glutamate dans les cellules GABAergiques dans le PFC, réduisant la fonction des circuits préfrontaux inhibiteurs. Par conséquent, l'hyperactivation par les cannabinoïdes exogènes pendant le développement pourrait perturber la maturation des interneurons GABAergiques dans le PFC et désynchroniser des circuits de PFC (Caballero et Tseng 2012). Ainsi, la consommation de cannabis chez les adolescents peut affecter le développement du cerveau et entraîner des altérations durables de l'équilibre GABA/glutamate dans le PFC (Renard et al., 2016).

Les adaptations neuronales dans la signalisation glutamatergique résultant de la consommation répétée de cannabis sont probablement également impliquées dans des

périodes d'abstinence et d'envie de cannabis (Samuni et autres 2013). Cette théorie est soutenue par des études sur animaux qui démontrent une augmentation de la signalisation du glutamate pendant l'auto-administration de la drogue et la rechute, offrant une cible neurochimique potentielle pour le traitement dans la prévention de l'envie et de la rechute ultérieure. Par exemple, les modèles de rongeurs et des primates non humains recevant des injections périodiques d'antagonistes des récepteurs du glutamate ont montré une réduction des taux de rechute (Caprioliet d'autres ., 2017). Cependant, ces résultats doivent être corroborés chez les rongeurs puisqu'il y a des preuves contradictoires que l'auto-administration dans des modèles de rongeur fournit la preuve robuste du THC en tant que renforceur comportemental (Tanda et Goldberg 2003 ; Maldonado et d'autres .2011;Panlilioet d'autres . 2015; Melis et d'autres . 2017).

C°/ Effet à long terme sur le système dopaminergique :

Semblable aux modèles animaux d'exposition chronique au THC, il a été démontré que la consommation chronique de cannabis émousse la réponse de DA aux drogues stimulantes la libération de la dopamine dans le striatum (Volkowet d'autres ., 2014c; Bloomfield et d'autres . 2016; van de Giessen et d'autres . 2017) et diminue la synthèse DA (Bloomfield et d'autres ., 2014) (fig. 2). Ce modèle de diminution de la libération de DA lors d'une stimulation est également observé avec l'utilisation chronique d'autres drogues d'abus telles que l'alcool, la cocaïne, et la nicotine (Koob et Volkow 2016). Cependant, les consommateurs de cannabis ne montrent pas une base faible de disponibilité des récepteurs D2/D3 dans le striatum par rapport aux témoins sains. En outre, le défi stimulant a mené à des évaluations de sentiments de plaisir auto-déclarées significativement inférieures (Volkow et autres 2014c), et a un métabolisme de glucose cérébral diminué dans le striatum, le thalamus, et le mésencéphale (Wiers et autres 2016b) chez les utilisateurs de cannabis par rapport aux contrôles. Les utilisateurs de cannabis ont eu des émotions négatives plus élevée et des scores inférieurs d'émotivité positives que les contrôles, et les scores d'émotions négatifs ont été inversement corrélés avec des augmentations de dopamine induites par le méthylphénidate dans le striatum ventral (Volkowet d'autres . 2014c; Wierset d'autres . 2016b). Ces résultats offrent une explication pour la réactivité diminuée de dopamine dans le striatum pendant l'abstinence qui peut contribuer à l'émotivité négative, qui est compatible à une sensibilité inférieure de récompense chez les utilisateurs de cannabis pendant la phase de retrait (Volkowet d'autres . 2014c).). Dans une autre étude, un défi stimulant a également mené à un métabolisme glyqué cérébrale émoussé dans les régions striatales, qui sont associées à l'envie (Wiers et autres

2016b). Ensemble, ces résultats des défis stimulants indiquent des changements fonctionnels dans le système de récompense dopaminergique chez les utilisateurs chroniques de cannabis.

D°/ Effet à long terme sur les émotions :

En plus des changements dans le traitement des récompenses, la consommation chronique de cannabis semble également affecter le traitement des émotions. Plusieurs études d'IRM révèlent des différences fonctionnelles et structurelles dans l'amygdale (une structure cérébrale clé dans le traitement des émotions) après consommation chronique de cannabis. Comparativement aux témoins sains, les adolescents qui ont consommé le cannabis ont eu une activation inférieure de l'amygdale dans une tâche d'excitation émotionnelle de mot pendant l'IRMf (Heitzeg et autres 2015). Cependant, dans une autre étude de l'IRMf, les consommateurs adolescents de cannabis ont montré une plus grande activation de l'amygdale aux visages fâchés comparés aux contrôles (Spechler et autres 2015). Une autre étude de la reconnaissance des émotions faciales a révélé que pendant l'abstinence, les patients dépendants du cannabis étaient moins performants que les contrôles dans l'identification des émotions négatives suggérant un impact durable sur la reconnaissance des émotions après consommation chronique de cannabis (Bayrakçiet d'autres ., 2015). Ensemble, ces résultats d'IRMf indiquent que la consommation chronique de cannabis modifie la fonction de l'amygdale.

D'autres preuves de la dysrégulation des émotions après consommation chronique de cannabis sont observées dans les études de l'IRMf sur la connectivité fonctionnelle avec les consommateurs de cannabis (Pujol et d'autres ., 2014; Zimmermann et d'autres . 2018). Dans une étude, les utilisateurs de cannabis ont montré une connectivité fonctionnelle accrue à l'état de repos entre le cortex cingulaire postérieur (CPP) et d'autres régions du mode par défaut net-travail (y compris le gyrus angulaire, le CPF médial et latéral, l'ACC et le cortex temporel), et une anti corrélation entre l'activation CPP et l'activation de l'insula. Ces modèles de connectivité ont été associés à une réduction des scores d'anxiété suggérant une altération dans la fonction cérébrale pendant la dépendance au cannabis. Comme l'insula est impliqué dans l'intégration de l'information intéroceptive pour l'émotion, ces résultats suggèrent que le cannabis peut augmenter des sensations viscérales par l'activation d'insula (Pujol et autres 2014). En outre, ces modèles de connectivité fonctionnelle à l'état de repos ont duré un mois après l'arrêt de la consommation de cannabis suggérant des changements durables dans la fonction cérébrale après la consommation chronique de cannabis (bien que les modèles de

connectivité fonctionnelle dans d'autres réseaux normalisés avec l'abstinence, voir Pujol et d'autres .2014).

E°/ Effets à long terme : changements structuraux du cerveau

En outre, les études d'IRMf ont également révélé des changements fonctionnels et structuraux dans les zones du cerveau impliquées dans le traitement des récompenses après la consommation chronique de cannabis. Dans une étude, les participants d'un groupe dépendant au cannabis ont eu une plus grande activation du striatum ventral en réponse aux pertes pendant une tâche de retard d'incitation monétaire (MID) comparée aux contrôles sains (Yip et autres 2014). Par rapport aux témoins, les participants dépendants au cannabis avaient également des petits volumes de putamen, une région du cerveau impliquée dans la formation d'habitudes. Ces différences semblaient être attribuables à des participants qui étaient incapables de rester abstinents du cannabis et étaient comparables aux résultats chez les fumeurs de tabac suggérant des changements similaires dans le fonctionnement de la récompense (Yip et d'autres ., 2014).

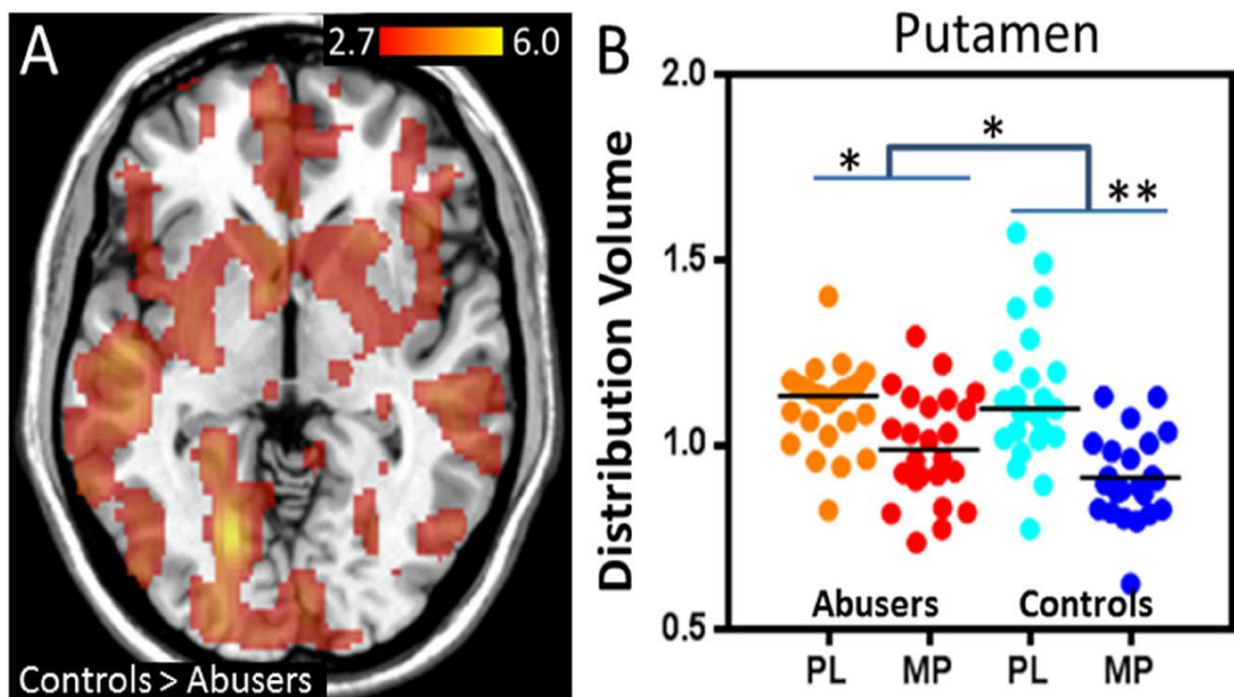


Fig. 34. Différences statistiques de groupe dans l'effet du méthylphénidate sur le volume de distribution entre les témoins et les consommateurs de marijuana

Une étude récente de l'IRMf a cherché à savoir si la consommation de cannabis sensibilise et perturbe le processus de récompense mésocorticolimbique au cours d'une tâche hédoniste. Une cohorte de consommateurs chroniques de cannabis (nécessitant 72 h d'abstinence) a montré une plus grande réponse pour les motifs de cannabis par rapport aux motifs de récompense naturelle (fruits) dans le cortex orbitofrontal (OFC), striatum, cingulaire antérieur, ainsi que des régions le long de la voie de récompense mésocorticolimbique (Filbey et autres 2016). Chez les consommateurs de cannabis, il y avait également des corrélations positives significatives entre l'envie auto-évaluée de motifs pour le cannabis et les réponses BOLD dans le système mésocorticolimbique et dans l'insula. Ces dernières données supportent le modèle addictif du cannabis, car l'activation de l'insula peut servir comme biomarqueur pour aider à prédire la rechute (Filbey et d'autres., 2016). Cette région du cerveau contribue à la conscience intéroceptive des états émotionnelles négatifs et est différenciellement activée pendant l'envie (Koob et Volkow 2016). Ceci est également compatible avec les résultats antérieurs montrant que le système de récompense dopaminergique est réactivé pendant les épisodes aigus d'envie (Volkow et autres 1999b, 2005 ; Koob et Volkow 2016). De plus, chez les toxicomanes, mais pas chez les sujets de contrôle, l'intoxication aiguë au THC a entraîné l'activation des régions de récompense du cerveau évaluée par l'augmentation du métabolisme du glucose cérébral dans le striatum et le cortex orbitofrontal (Volkow et d'autres., 1996a).

Dans l'ensemble, ces études démontrent que la consommation chronique de cannabis sensibilise le système de récompense mésocorticolimbique aux motifs de cannabis et au THC (Volkow et d'autres., 1996a; Filbey et d'autres. 2016). Ces résultats suggèrent que la consommation chronique de cannabis affecte les circuits cérébraux clés impliqués dans le système de récompense semblable à d'autres drogues d'abus.

Enfin, l'un des résultats de l'imagerie neuronale les plus cohérents dans la dépendance est celui de la dysrégulation des régions corticales frontales impliquées dans la fonction exécutive comprenant le cortex préfrontal dorsolatéral, l'ACC et le cortex frontal inférieur. Les études d'imagerie examinant le métabolisme cérébral du glucose, qui sert comme marqueur de la fonction du cerveau, ont rapporté un métabolisme frontal diminué chez les consommateurs abusifs de cannabis comparés aux contrôles (Sevy et autres 2008 ; Wiers et d'autres. 2016b) et chez les consommateurs de poly substances qui consommaient du cannabis (Moreno-Lopez et d'autres., 2012).

Conclusion

Nous retiendrons les points suivants sur les altérations cognitives liées à la consommation de cannabis :

- les altérations cognitives, au cours de l'intoxication aiguë ou chronique, sont suffisamment importantes et durables pour mettre en péril l'apprentissage scolaire ou professionnel chez les adolescents. Les risques d'accident de la route sont également très importants ;
- Ces altérations sont d'autant plus importantes que l'âge de début de consommation est précoce ;
- Exposé à une intoxication chronique, le cerveau est capable de pallier aux déficiences de certains circuits neuronaux en mobilisant d'autres populations cérébrales.

F° / Effets somatiques de la consommation de cannabis (Mallaret M, 2006)

A part ses actions dans le système nerveux central, le cannabis exerce des effets sur de nombreux systèmes du corps, y compris les systèmes cardiovasculaires, respiratoires, immunitaires, endocriniens et reproducteurs, qui peuvent tous porter risques pour la santé, en particulier avec l'utilisation chronique. Certains de ces effets sont causés par les cannabinoïdes ; certains, en particulier les effets respiratoires, sont causés principalement par d'autres constituants de la fumée, tandis que certains peuvent être le résultat d'une combinaison des deux.

➤ Troubles cardiovasculaires

Perturbations de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. La fréquence et le débit cardiaque augmentent dix minutes après la prise de cannabis. La tachycardie peut être responsable de palpitations. Elle peut également entraîner une réduction de la tolérance à l'effort chez les patients coronariens. Elle peut parfois contribuer à majorer des crises d'angoisses (Fouchet M, 2005). Le cannabis peut être associé à la survenue de troubles du rythme cardiaque pouvant conduire au décès (Aryana A et d'autres , 2007). La pression artérielle peut être légèrement augmentée en position allongée. En revanche, il existe une vasodilatation périphérique pouvant être responsable d'hypotension orthostatique, d'hypersudation ou de céphalées. Il a été observé de réelles syncopes posturales après l'administration de marijuana seule (Mathew RJ et d'autres , 2003). Une prise prolongée de quantités importantes de THC peut entraîner une bradycardie et une hypotension artérielle

➤ **Infarctus du myocarde**

Le risque d'infarctus du myocarde serait 4,8 fois plus élevé durant l'heure suivant l'usage du cannabis (Mittleman MA et d'autres , 2001). L'IDM surviendrait chez des sujets prédisposés ayant au préalable un angor stable.

Une prise prolongée de quantités importantes de $\Delta 9$ -THC peut entraîner un ralentissement de la fréquence cardiaque : dans ce cas, l'hypotension et la bradycardie enregistrées sont généralement attribuées à la réduction du tonus sympathique central. Comme le suggèrent certaines études expérimentales, elles pourraient également être expliquées par la stimulation des récepteurs CB1 par le $\Delta 9$ -THC (Vidrio et d'autres ., 1996) et la diminution secondaire d'un facteur endothélial, l'endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) (Fleming et d'autres ., 1999). La diminution de la fraction d'éjection systolique pourrait être liée au $\Delta 9$ -THC mais également à l'augmentation de la carboxyhémoglobine (HbCO) enregistrée chez les consommateurs de marijuana (Wu et d'autres ., 1988).

➤ **Ischémie aigue des membres**

Des cas d'ischémie aigue des membres inférieurs et supérieurs liées à des lésions artérielles distales avec nécrose des orteils ou des doigts ont été décrits (Disdier P et d'autres , 2001) chez des jeunes patients (âge moyen : 23,7 ans) fumeurs modérés de tabac et réguliers de cannabis sans autre facteur de risque cardiovasculaire classique. Le tableau ressemble à celui d'une thromboangéite oblitérante juvénile de Buerger. Environ 50 cas similaires (Peyrot I et d'autres , 2007) ont été rapportés depuis la première description chez des fumeurs de Kif du Maghreb en 1960. Il apparaît ainsi que le cannabis est un cofacteur du tabac en tant que facteur de risque pour certaines complications cardiovasculaires classiques. A ce titre, la consommation de cannabis mérite d'être recherchée systématiquement en même temps que celle du tabac.

➤ **Troubles broncho-pulmonaires et respiratoires**

Les effets broncho-pulmonaires aigus de la consommation inhalée de cannabis, malgré une broncho dilatation immédiate et transitoire, sont proches de ceux du tabac. Il provoque une inflammation et une hyper réactivité bronchique qui se traduisent par une toux. Cet effet est lié à une action directe du THC mais aussi au potentiel irritant des autres produits de combustion. Le cannabis fumé peut être également responsable d'une laryngite chronique se traduisant par une dysphonie.

L'exposition chronique au cannabis est associée à une authentique bronchite chronique dont certains symptômes (expectoration, sibilants) seraient même significativement plus fréquents chez les fumeurs de cannabis que chez les fumeurs de tabac (Bloom JW et d'autres , 1987).

L'altération éventuelle de la fonction respiratoire par le cannabis fumé est actuellement controversée.

G°/ Effets immunosuppresseurs.

La fumée de tabac est connue pour supprimer les systèmes immunitaires humoraux et à médiation cellulaire. On s'attendrait à ce que la fumée des cigarettes de cannabis ait des effets semblables et quelques études in vitro et animales suggèrent que le cannabis altère l'activité bactéricide des macrophages alvéolaires des poumons et puisse déprimer des systèmes de défense antibactériens intrapulmonaires. Cependant, il n'y a aucune preuve claire que la fumée de cannabis produit des dommages immunologiques significatifs chez l'homme. L'aspergillose invasive mortelle chez des personnes déjà immunodéprimées a été signalée après avoir fumé du cannabis contaminé par cet organisme, mais une vaste étude prospective portant sur 4954 hommes séropositifs a indiqué que la consommation de cannabis n'augmentait pas le risque de progression vers le sida.

H°/ Effets sur le Système de reproduction.

Le cannabis est anti androgène et les cannabinoïdes, y compris le THC, se lient aux récepteurs d'androgènes. Le tabagisme chronique de cannabis semble être associé au compte diminué de sperme, à la motilité diminuée de sperme et à la morphologie anormale de sperme chez les animaux et les humains. Cependant, des études strictement contrôlées tenant compte de l'usage d'autres drogues et de l'alcool n'ont pas été menées et les effets, sur la fertilité humaine ne sont pas clairs.

Chez les femmes, le tabagisme régulier de cannabis peut être associé à la suppression de l'ovulation, un effet également observé chez les primates. Le tabagisme aigu de cannabis diminue les concentrations de prolactine, mais la consommation chronique peut causer des concentrations accrues de prolactine et peut mener à la galactorrhée chez les femmes et la gynécomastie chez les hommes. Les Effets sur la fertilité n'ont pas été entièrement étudiés. Les changements endocriniens résultant de la consommation de cannabis peuvent être relativement peu importants chez les adultes, mais ils peuvent être importants chez les hommes et les femmes prépubères chez qui le cannabis peut supprimer la maturation sexuelle

en plus du développement social et personnel et de l'apprentissage des compétences en adaptation au stress.

Pendant la grossesse, les cannabinoïdes pénètrent dans l'embryon ou le fœtus. Il n'y a aucune évidence de tératogénicité mais quelques, bien que pas toutes, études suggèrent que le tabagisme maternel chronique de cannabis, en commun avec le tabagisme, soit associé à un poids néonatal bas. Cet effet peut être lié au monoxyde de carbone contenu de fumée causant l'hypoxie fœtale. Il existe des preuves que le tabagisme peut augmenter les risques de complications pendant le travail et que les nourrissons de mères qui fument du cannabis peuvent montrer un retard dans le développement cognitif, mais l'importance clinique de ces effets n'est pas claire. Une étude rétrospective de 204 paires cas-témoins a trouvé un risque 10 fois plus élevé de développer la leucémie non-lymphoblastique dans la progéniture des mères qui avaient pris la marijuana pendant ou juste avant la grossesse. Ceci a été suivi de deux autres études suggérant un plus grand risque de rhabdomyosarcome et d'astrocytome chez les enfants des mères qui avaient consommé le cannabis pendant la grossesse. Des études additionnelles sur cette question sont nécessaires. Il est clair que l'usage récréatif du cannabis comporte des risques tant pour la collectivité que pour l'individu.

II.2. 5 : Symptômes de sevrage

Un diagnostic clinique de sevrage de cannabis comprend l'irritation, la colère ou l'agression, la nervosité ou l'anxiété, trouble de sommeil, diminution de l'appétit ou la perte de poids, l'agitation, l'humeur déprimée, et les symptômes physiques causant un déconfort significatif tels que tremblements, transpiration, fièvre, frissons et maux de tête (Karila et d'autres .2014; Katz et d'autres . 2014). En règle générale, les symptômes du sevrage du cannabis surviennent de 1 à 2 jours après l'arrêt de la consommation excessive et peuvent durer entre 7 et 14 jours (Davis et d'autres., 2016). Les symptômes les plus courants observés pendant le sevrage du cannabis comprennent l'irritabilité, l'anxiété, manque d'appétit, l'agitation et les troubles du sommeil (Oleson et Cheer 2012; Panlilio et d'autres . 2015; Curran et d'autres . 2016; Gates et d'autres . 2016). Les troubles du sommeil semblent être caractérisés par des difficultés à s'endormir, une diminution du temps de sommeil total et la présence de cauchemars et de rêves étranges (Gates et d'autres ., 2016). La sévérité des symptômes de sevrage a été associée à un impact négatif plus grand sur les activités quotidiennes normales (Davis et d'autres ., 2016) suggérant que les effets du sevrage du cannabis semblent être parallèles au sevrage dans d'autres drogues d'abus. Koob et Volkow (2016) postulent que l'étape de retrait de la dépendance est marquée par une augmentation de l'effet négatif qui semble également

être le cas pour la dépendance au cannabis (Volkow et d'autres., 2014c) La consommation et l'administration chroniques de cannabis sont également associées à des changements neurophysiologiques dans la réceptivité au stress. Chez les rongeurs, les changements neurophysiologiques associés au sevrage cannabis sont modélisés par le retrait précipité par l'utilisation du rimonabant (un bloqueur sélectif de CB1R) après administration répétée de cannabinoïdes (Maldonado et autres 2011 ; Oleson et Cheer 2012; Panlilio et d'autres . 2015). Le sevrage cannabinoïde chez les rongeurs est associé à une augmentation du peptide de stress CRF dans le noyau central de l'amygdale (Rodriguez de Fonseca et d'autres ., 1997; Maldonado et d'autres . 2011; Panlilio et d'autres . 2015; Curran et d'autres . 2016), ce qui suggère la présence de changements inter-systèmes dans les systèmes de stress cérébral, tel que décrit par le modèle Koob et Volkow (2016). En outre, l'eCS semble être impliqué dans la régulation de la réponse au stress par son action sur l'axe amygdale et HPA (Dow-Edwards et Silva 2017; Volkow et d'autres . 2017a). L'eCS module des interactions entre le PFC, l'amygdale, et l'hippocampe qui sont tous impliqués dans la mémoire émotionnelle, les comportements anxieux (Jasinska et autres 2014). En outre, les endocannabinoïdes semblent être nécessaires pour la rétroaction aux réponses normales de stress : les glucocorticoïdes augmentent l'anandamide endogène de cannabinoïdes (AEA) et 2-acylglycerol (2-AG) dans le noyau paraventriculaire tandis que les antagonistes de CB1R augmentent l'excrétion de l'axe HPA. Chez les rongeurs, les cannabinoïdes exogènes semblent créer une dysrégulation de la réceptivité au stress et des comportements anxieux (Dow-Edwards et Silva 2017).

En plus de contribuer à la dysrégulation des émotions, la cessation de consommation chronique de cannabis est associée au développement de l'envie (Davis et d'autres ., 2016). La réactivité aux signes est une mesure neurobiologique pour évaluer l'envie induite par les indices ou signes relatifs au cannabis, un prédicteur fort de la rechute pour la consommation de substances (Budney et d'autres ., 2008; Wilson et Sayette 2015). Une méta-analyse de 2016 de la réactivité des signes chez les consommateurs réguliers de cannabis a conclu qu'une réactivité modérée à extrême a été notée malgré les auto-déclarations de faible envie (Norberg et d'autres ., 2016). Ces résultats peuvent indiquer que les consommateurs de cannabis sous-estiment leur propre saillance excessive, suggérant que les auto-rapports peuvent ne pas refléter exactement l'intensité de la soif de cannabis. Ainsi, l'attribution excessive de saillance aux indices liés au cannabis semble être une caractéristique de dépendance au cannabis. Ces études démontrent en outre l'importance de recueillir des mesures objectives de l'envie lors des études sur les effets de consommation chronique de cannabis.

II.3 : Méthodes de dosage du cannabis (INSERM, 2001 ; Pham P et d'autres , 2006)

1. Dépistage et dosage urinaire

Les urines sont le milieu de choix pour un dépistage d'une consommation de cannabis. Les techniques de dépistage reposent sur la recherche du Δ^9 -THC-COOH, présent en grande quantité dans les urines. La durée de détectabilité peut varier de quelques jours pour un petit consommateur, jusqu'à 2 ou 3 mois pour un gros fumeur. Le dépistage est réalisé à l'aide de méthodes immunochimiques : tests unitaires rapides en une étape (immunochromatographie) ou bien immunodosages automatisés. Le seuil de positivité pour le dépistage urinaire a été fixé à 50 ng/ml de Δ^9 -THC-COOH.

Ces méthodes sont rapides et peu coûteuses mais ont l'inconvénient de manquer de spécificité. Plusieurs circonstances peuvent entraîner des résultats erronés : prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (Nifluril®), mauvaises conditions de conservation de l'échantillon. Il existe par ailleurs des procédés permettant de fausser les tests de dépistages urinaires :

- adultération des urines interférant sur la réaction immunochimique (sels, savons, oxydants, détergents...etc.) ;
- dilution des urines (diurétiques, absorption de liquide) ;
- substitution par une urine saine.

2. Dosage sanguin

Le sang est le milieu biologique le plus souvent utilisé. Le prélèvement est réalisé sur du sang veineux dans des tubes en verre avec un anticoagulant. Les échantillons doivent être conservés au frais s'ils ne sont pas analysés rapidement. La méthode de référence dans le sang est la chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (GC-MS). Le sang analysé par GC-MS permet de différencier les principes actifs des métabolites inactifs et d'effectuer parallèlement une analyse quantitative. Elle permet une identification formelle avec une excellente sensibilité puisque la limite de détection est de 0,4 ng/ml pour le THC et de 0,2 ng/ml pour le Δ^9 -THCCOOH.

Cette méthode est recommandée et validée par la Société française de toxicologie analytique dans le cadre de la sécurité routière. C'est la seule méthodologie acceptable dans tout contexte

médico-légal incluant les accidents de la voie publique. En France, pour les conducteurs impliqués dans un accident mortel, le seuil de positivité du THC a été fixé à 1 ng/ml. L'analyse du sang par GC-MS permet également d'estimer le temps écoulé entre le moment de la dernière consommation et celui de la prise de sang.

En effet, Huestis et d'autres . (Huestis MA et d'autres , 1992.) ont déterminé un modèle mathématique prenant en compte les concentrations sanguines de THC et de Δ^9 -THC-COOH et permettant de préciser s'il s'agit d'un usage récent ou non, avec un intervalle de confiance de 92%. Il s'agit malgré tout d'une méthode très longue réservée à des laboratoires spécialisés.

3. Analyse des matrices kératinisées

Le THC peut également être détecté dans le cheveu. L'analyse des cheveux met en évidence une consommation chronique. Elle peut dépister une consommation de cannabis, alors que ses principaux métabolites ont disparu du sang et de l'urine. Quelques mèches de cheveux sont prélevées près de la racine au niveau du vertex postérieur (une mèche représente une centaine de cheveux). La conservation se fait dans un tube sec. Chaque centimètre de cheveu représente grossièrement la pousse d'un mois. En réalisant des analyses de segments de la racine vers la pointe, il est donc possible de caractériser le profil de consommation et d'établir un calendrier d'exposition. Les concentrations en THC sont de l'ordre de quelques ng/mg de cheveux, ce qui impose l'utilisation de techniques chromatographiques très performantes (GC-MS). Le seuil de positivité est de 0,1 ng/mg.

L'analyse des cannabinoïdes dans les cheveux, réalisée par GC-MS, permet d'établir la chronicité et le niveau (faible, moyen, important) de consommation qui n'est pas possible par l'analyse urinaire. L'abstinence est mieux définie par cette approche que par un suivi dans les urines.

L'analyse des cheveux présente donc de nombreux avantages en médecine légale, en médecine du travail en cas de litiges concernant les résultats des analyses urinaires, en médecine du trafic routier pour démontrer l'abstinence d'un sujet et dans la lutte contre le dopage. En France, les cheveux figurent désormais parmi les milieux biologiques pouvant être prélevés dans le cadre de la lutte antidopage (Journal Officiel, 2001). Il est également possible de rechercher les cannabinoïdes dans les cheveux des nouveau-nés de mères consommatrices. Les résultats doivent cependant être interprétés avec beaucoup de précautions

L'incorporation du cannabis dans les cheveux est variable selon les individus (groupe ethnique, pigmentation) et certains cosmétiques (colorant, décolorant), de même que des shampoings adultérants, par un effet masquant, diminuent la concentration dans les cheveux. Les cheveux peuvent également être contaminés par une exposition passive à la fumée de cannabis. En cas d'absence de cheveux, deux types de matrices kératinisées sont utilisés en toxicologie analytique : les poils et les phanères.

4. Autres matrices

La salive et la sueur pourraient dans l'avenir constituer des matrices de dépistage intéressantes notamment pour un dépistage de masse, facile, rapide, non invasif adapté notamment à la sécurité routière. Le THC reste présent pendant seulement douze heures dans la salive ce qui pourrait permettre un dépistage de l'usage récent.

Mais les tests rapides (Drugwipes®) ont pour l'instant donné des résultats décevants pour la salive comme pour la sueur. La technique de GC-MS reste la technique de référence pour ces matrices mais ne se prête pas à un dépistage de masse.

5. Conclusion

En pratique, notamment dans un contexte de sécurité routière, un dépistage urinaire positif à l'aide de méthodes immunologiques (>50 ng/ml de Δ^9 -THC-COOH) nécessite une confirmation par prélèvement sanguin et analyse à l'aide de méthodes chromatographiques en GC-MS (positif si >1 ng/ml) ;

Chapitre III :

Les Pharmacothérapies

Intro

En ce qui concerne l'épidémiologie à grande échelle, dans le monde entier, le cannabis est la substance psychoactive illicite la plus couramment utilisée, et la troisième dans l'ensemble, après l'alcool et le tabac (Office des Nations Unies contre la drogue et le crime, 2015). On estime que de 8 à 12 % des consommateurs réguliers de cannabis développeront un trouble de consommation de cannabis à gravité modérée (CUD) au fil du temps (Moss et d'autres, 2012; Perkonig et d'autres., 2008). Aux États-Unis, 4,2 millions de personnes ont eu le CUD (SAMHSA, 2015). La CUD entraîne une déficience et une invalidité importantes (Degenhardt et d'autres., 2013), une morbidité psychiatrique et médicale, de mauvais résultats et des conséquences juridiques (Dennis et d'autres., 2002). Quinze pour cent de toutes les admissions au traitement de la toxicomanie étaient liées au cannabis comme principal problème en 2014, ce qui représente environ 300 000 personnes qui cherchaient un traitement pour un CUD aux États-Unis (SAMHSA, 2016). Bien qu'il ne s'agisse que d'une faible proportion des quelque 4,2 millions de personnes atteintes de CUD, il existe une demande claire de traitement.

La plupart des gros consommateurs de cannabis intéressés à changer leur mauvaise habitude échouent lorsqu'ils sont laissés à leurs propres moyens (Hughes et d'autres., 2016). Des psychothérapies fondées sur des données probantes ont été étudiées pour traiter la CUD, et diverses approches ont été démontrées comme étant cliniques (Budney et d'autres 2000; Budney et d'autres 2006; Copeland et d'autres 2001). Il s'agit notamment du traitement d'amélioration de la motivation (MET), de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et de la gestion des éventualités, qui ont tous démontré leur efficacité à réduire la fréquence et la quantité de consommation de cannabis, mais les taux d'abstinence demeurent modestes (taux d'abstinence continue de 20 %) et diminuent après le traitement (Gates et d'autres., 2016).

En tenant compte de la nature de la CUD et des limitations mentionnées ci-dessus avec des interventions psychosociales, la pharmacothérapie efficace pour CUD a été un objectif des chercheurs et des cliniciens dans le domaine du traitement de la toxicomanie. La recherche en pharmacothérapie pour la CUD n'a cessé de croître depuis la fin des années 1990 et le début des années 2000 jusqu'à nos jours. Bien qu'il s'en soit de même qu'un domaine de recherche relativement nouveau par rapport aux études sur les traitements d'autres troubles liés à la consommation d'alcool ou d'autres drogues, un certain nombre d'études ont été réalisées sur une variété de cibles pharmacologiques et un certain nombre d'examen sur ce sujet ont déjà été publiés (Balter et d'autres., 2014; Gorelick, 2016; Sherman et McRae-Clark, 2016;

Vandrey et Haney, 2009). Malgré ces efforts, à ce jour, il n'existe aucun traitement médicamenteux approuvé par la FDA pour la CUD. Bien que les études terminées fournissent des renseignements précieux et un aperçu de certains avantages potentiels et de l'utilité clinique en ce qui concerne l'utilisation non indiquée des médicaments dans des groupes et des milieux de patients spécifiques, aucun traitement médicamenteux n'a émergé avec des preuves suffisamment empiriques pour fournir des recommandations claires pour le traitement.

Le but principal de cet article est de faire une revue à la littérature la plus récente sur le développement des pharmacothérapies pour compléter les thérapies psychosociales pour CUD. Des études, menées cliniquement et en laboratoire, se sont concentrées sur le développement de médicaments pour aider à initier l'abstinence, à réduire le sevrage et à prévenir les récurrences. Il n'y a actuellement aucun traitement pharmacologique approuvé par la FDA pour ce trouble ainsi la recherche est critique dans ce secteur

III.1 : Thérapie par agoniste

À ce jour, une variété de classes de médicaments a été étudiée pour le traitement du CUD (cannabis use disorder) avec divers degrés de succès. Une approche raisonnablement réussie a été les thérapies agonistes. L'utilisation des patchs de nicotine pour le traitement de la dépendance au tabac et l'utilisation du méthadone ou buprénorphine pour la dépendance aux opioïdes, sont des exemples d'une telle approche. La plante de cannabis contient plus de 80 composés cannabinoïdes (tels que définis par leur structure chimique), dont la plupart sont mal classés [1]. Le Delta 9-tétrahydrocannabinol (THC) est de loin le plus étudié et est le principal composant psychoactif de la plante [2]. Le THC oral peut produire des effets subjectifs positifs dépendants de la dose et des sentiments d'intoxication [3, 4]. En outre, le « bon effet médicamenteux » du cannabis fumé dans les études de laboratoire correspond à la concentration du THC dans la plante [3, 5]. Le THC se lie aux récepteurs cannabinoïdes du nom CB1 et CB2.

L'activation du CB1 est principalement responsable de l'activité psychoactive des cannabinoïdes car les récepteurs sont très concentrés dans les zones du cerveau impliquées dans l'attention, la mémoire, et les processus cognitifs, coordination corporelle, sensorielle et la perception temporelle, ainsi comme par des récompenses naturelles telles que la nourriture et le sexe. Les récepteurs CB1 sont également activés par les cannabinoïdes endogènes :

l'anandamide (AEA) et 2-arachidonoylglycérol (2-AG ; voir Cooper et Haney 2008 pour une revue de la neurobiologie des cannabinoïdes [6]).

III.1.1 : Dronabinol :

Une Recherche initiale sur l'approche de remplacement des agonistes pour le CUD a évalué le **dronabinol** (Marinol®), une formulation orale de THC synthétique approuvée par la FDA pour traiter les nausées liées à la chimiothérapie et comme stimulant de l'appétit en cas de SIDA. Des études principalement de petite taille, de laboratoire contrôlé ont été menées chez l'homme par placebo avec des participants qui ne demandent pas de traitement et qui sont conçues pour évaluer les effets des médicaments sur les comportements cliniquement pertinents, tels que l'auto administration de cannabis, symptômes de sevrage, performance cognitive, sommeil, prise alimentaire et intoxication au cannabis [7]. Deux de ces études ont révélé que 50 à 60 mg / jour de dronabinol produit une réduction d'une gamme de symptômes de sevrage tout en produisant une légère intoxication à des doses plus élevées [8, 9]. Budney et d'autres . (2007) et Vandrey et d'autres . (2013) ont reproduit les effets du dronabinol sur le sevrage et ont démontré une atténuation dépendante de la dose des symptômes (30 à 120 mg / jour) [10, 11]. Pourtant, l'administration quotidienne de dronabinol n'a pas réduit l'auto administration ou la rechute du cannabis, défini en laboratoire comme auto administration de cannabis après une période d'abstinence [9, 12]. Une dose unique et modérée de dronabinol (40 mg / jour), en combinaison avec des thérapies comportementales, a été testé dans un essai randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle, de 12 semaines [13]. Bien que la consommation de cannabis ait diminué au cours de l'essai, il n'y avait pas de différence significative entre le traitement par dronabinol et les groupes traités par placebo dans le degré de réduction. Cependant, les participants traités au dronabinol avaient une maintenance au traitement (77%) par rapport aux participants sous placebo (61%), et ont eu beaucoup moins de symptômes de sevrage. Ainsi, la monothérapie par le dronabinol ne s'est avérée efficace pour réduire la consommation de cannabis ou engendrer l'abstinence, malgré une réduction significative des symptômes de Retrait.

III.1.2 : Nabilone :

Récemment, les résultats d'une étude en laboratoire sur le **nabilone**, un analogue de THC synthétique également approuvé par la FDA pour traiter les nausées, suggèrent que ce médicament est très prometteur en tant que traitement potentiel pour CUD. Nabilone (6 ou 8

mg / jour) a de manière significative inversé l'irritabilité induite par le sevrage du cannabis, les perturbations du sommeil et l'anorexie. Contrairement au dronabinol, le nabilone a également réduit la rechute du cannabis mesurée en laboratoire de [14]. Le nabilone peut être supérieur au dronabinol car il a une meilleure biodisponibilité (> 60% vs <20%), ce qui se traduit par des effets comportementaux liés à la dose chez les individus. Le nabilone a également une durée d'action plus longue que le dronabinol (> 6 heures contre 4 heures), de sorte que les patients n'auront peut-être besoin d'une ou deux prises par jour [15]. Enfin, contrairement à dronabinol, le nabilone produit des métabolites urinaires distincts à celles du cannabis, ce qui permet aux cliniciens ou chercheurs de confirmer si les patients prennent leurs médicaments et s'ils continuent de fumer du cannabis [16]. En tout, ces données comportementales et pharmacologiques soutiennent clairement les tests cliniques de nabilone pour CUD.

-Une alternative à l'utilisation d'agonistes cannabinoïdes exogènes comme traitement potentiel pour CUD est d'augmenter la signalisation des cannabinoïde en modulant les endocannabinoïdes endogènes, AEA et 2-AG. Cela peut être accompli pharmacologiquement en inhibant les enzymes responsables de leur dégradation, l'acide gras amide hydrolase (FAAH) et monoacylglycérol lipase (MGAL). Chez la souris, l'administration aiguë des deux FAAH et les inhibiteurs de MGAL ont pu atténuer de manière significative les signes de retrait du THC précipités par les antagonistes, apportant un soutien potentiel à cette approche [17]. Il n'y a pas de données publiées sur l'utilisation des inhibiteurs de la FAAH ou de la MGAL pour traiter la dépendance au cannabis chez l'homme, bien qu'une étude au Yale School of Medicine est actuellement en cours avec un inhibiteur de FAAH (NCT01618656).

III.1.3 : Cannabidiol

-Enfin, il existe un intérêt scientifique considérable du **cannabidiol (CBD)**, un cannabinoïde non psychoactif trouvé dans de faibles concentrations de la plupart des variétés de cannabis pour le traitement de la dépendance au cannabis. Un rapport de cas décrit le traitement de patients dépendants du cannabis avec 300 à 600 mg / jour de cannabidiol pendant 11 jours [18]. Les individus ont signalé une réduction des symptômes de sevrage pendant le traitement et une réduction de la consommation de cannabis six mois après le traitement, par rapport à la référence. Les études contrôlées par placebo sont nécessaires pour confirmer cette conclusion.

III.1.4 : Nabiximols

- Un essai randomisé double aveugle, contrôlé par placebo, a été récemment achevé avec **nabiximols** (Sativex; GW Pharmaceuticals, UK), un spray buccal avec un rapport d'environ 1:1 de cannabidiol et THC [31]. Les personnes dépendantes du cannabis ont été traitées avec nabiximols (dose maximale de 86,4 mg de THC, 80 mg de CBD /jour) pendant une phase d'hospitalisation de six jours. Nabiximols a diminué de manière significative les symptômes de sevrage par rapport au placebo, mais n'a pas diminué la consommation de cannabis ou temps de rechute pendant la phase de suivi (28 jours). Ces résultats sont cohérents avec ceux évaluant les effets du dronabinol seul, de sorte que la contribution de cannabidiol au résultat de l'étude n'est pas claire [13]. Des tests à plus long terme ambulatoires de nabiximols et contrôlés par placebo et des essais cliniques avec le cannabidiol seul sont encore nécessaires. De plus, des recherches sont encore nécessaires pour confirmer le site, ou sites d'action du cannabidiol. Bien qu'il ait une très faible affinité pour le récepteur cannabinoïde CB1 ou CB2, le cannabidiol peut augmenter la signalisation endocannabinoïde en inhibant la FAAH [20–22]. En fait, une étude sur les schizophrènes traités par cannabidiol (800 mg / jour) a démontré des taux plasmatiques élevés d'anandamide en corrélation avec la réponse aux antipsychotiques [23]. Une étude récente in vitro a suggéré que le cannabidiol pourrait également inhiber la fonction des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine [24]. Ceci est particulièrement intéressant si l'on considère que les composés qui diminuent l'activité du récepteur alpha 7-nACh a réduit les effets renforçateurs des agonistes cannabinoïdes chez le rat et le singe écureuil [25]. Ainsi, il existe plusieurs mécanismes potentiels par lesquels le cannabidiol peut être un traitement utile pour le trouble de consommation de cannabis, mais des données cliniques sont nécessaires.

III.2 : Thérapie par antagoniste

Diminuant directement les effets subjectifs et renforçateurs d'abus de médicaments via l'administration d'antagonistes offre une approche alternative pour traiter la consommation problématique de cannabis. Une réduction des effets positifs sur les médicaments pourrait faciliter la perturbation de la consommation continue de la drogue, aidant au déclenchement de l'abstinence. Cette théorie s'est avérée efficace dans le traitement de la dépendance aux opioïdes avec l'utilisation de l'antagoniste des opiacés, la naltrexone [26].

III.2.1 : Rimonabant

Les Premières études de laboratoire avec l'antagoniste des récepteurs CB1, **rimonabant**, a révélé que l'administration d'antagonistes réduisait les effets subjectifs et cardiovasculaires du cannabis [27,28]. Malheureusement, l'utilisation du rimonabant n'est plus cliniquement faisable en raison d'effets secondaires psychiatriques (anxiété, dépression et suicide) lors des essais cliniques testant son utilisation pour le traitement de l'obésité [29]. Ces effets secondaires psychiatriques peuvent refléter les propriétés agonistes inverses du rimonabant [30]. Si c'est le cas, il est possible qu'un antagoniste neutre bloque le récepteur cannabinoïde sans altérer l'endocannabinoïde intrinsèque et peut atténuer les effets renforçateurs du cannabis sans produire les effets indésirables du rimonabant.

Une autre approche pour diminuer les effets renforçateurs du cannabis passe par la modulation du système opioïdes endogènes. Il existe de nombreuses preuves d'une interaction bidirectionnelle entre les systèmes endogènes cannabinoïdes et opioïdes y compris la co-localisation des récepteurs dans le SNC [31, 32]. Les données Préclinique montrent que le prétraitement antagoniste opioïde réduit l'auto administration de cannabinoïdes [33–35].

Des études de Laboratoire sur humain démontrent que, bien que la naltrexone orale augmente les effets subjectifs positifs du cannabis au quotidien [36], l'administration répétée de naltrexone montre un modèle contraire d'effets, et peut avoir un potentiel comme traitement complémentaire pharmacologique pour CUD [37].

III.3 : Approches non cannabinoïdes

III.3.1 : Agents noradrénergiques

3.1.1 : Bupropion

Certains des premiers travaux d'étude des médicaments comme traitement potentiel pour CUD ont examiné des antidépresseurs avec l'inhibition de recapture de la noradrénaline. À l'époque, Budney et d'autres (2008) ont démontré qu'il y avait un chevauchement notable dans les phénotypes du sevrage du cannabis et du sevrage de la nicotine, y compris l'irritabilité, la tension physique, l'anxiété, l'insomnie et l'humeur faible/déprimée (Budney et d'autres 2008; Vandrey et d'autres ., 2008). Le bupropion à libération prolongée (Zyban), un antidépresseur atypique inhibant principalement la recapture de la noradrénaline et de la dopamine avec une

action limitée sur la sérotonine, avait récemment été approuvé par FDA (1997) pour le sevrage de tabac, incitant l'intérêt de son potentiel pour le traitement du CUD. Cliniquement, le bupropion est considéré comme un antidépresseur atypique plus « actif » et est couramment utilisé dans le traitement du TDAH lorsque les stimulants ne sont pas recommandés.

Haney et d'autres (2001) ont d'abord examiné les effets du bupropion à libération prolongée sur le sevrage du cannabis. Les participants étaient des consommateurs de cannabis lourds qui ne cherchaient pas de traitement et qui étaient initialement maintenus sur un bupropion à libération prolongée à ou un placebo. Ces participants fumaient de la marijuana active pendant la première partie de la phase d'hospitalisation, suivie de la marijuana placebo (pas de tétrahydrocannabinol 9; THC) pour précipiter le retrait du cannabis. Le bupropion à libération prolongée a eu peu d'effets lorsque les participants fumaient de la marijuana active ; cependant, pendant la phase de la marijuana placebo, comparée aux médicaments de placebo, les participants ont eu des mauvaises évaluations de l'irritabilité, d'agitation, de dépression (se sentant misérables), et difficulté à dormir sous le bupropion . On a conclu que le bupropion exacerbe le sevrage du cannabis et n'aurait aucune utilité dans le traitement de le CUD (Haney et d'autres., 2001).

3.1.2 : Néfazodone

Dans une étude de laboratoire sur humains de conception similaire dans la même population participante, Haney et d'autres . (2003) ont examiné le nefazodone comme médicament candidat. Nefazodone est un antidépresseur qui fonctionne de la même façon que le bupropion comme un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline en plus d'avoir des fonctions comme un inhibiteur de recapture de la sérotonine et comme un antagoniste des récepteurs 2A sérotoninergiques. Le nefazodone a été sélectionnée en raison des résultats antérieurs de son impact sur la réduction des envies chez une autre drogue d'abus (cocaïne) (Kampmanet d'autres , 1999) et de ses effets cliniques sur l'amélioration du sommeil et de l'anxiété. Dans cette étude, le nefazodone a réduit l'anxiété et la douleur musculaire pendant le retrait de cannabis mais n'a eu aucun impact sur les perturbations de sommeil ou l'irritabilité. L'étude a conclu que le nefazodone n'avait probablement pas de rôle dans le traitement du CUD (Haney et d'autres., 2003).

3.1.3 : Atomoxetine

L'intérêt pour les agents noradrénergiques s'est poursuivi dans la recherche de traitements efficaces pour le CUD. L'atomoxétine est un inhibiteur très sélectif du transporteur présynaptique de la noradrénaline avec un faible potentiel d'abus. Il a été approuvé par la FDA pour le traitement du TDAH. En raison de son action sur l'inhibition de recapture, il augmente la dopamine synaptique et la noradrénaline principalement dans le cortex préfrontal, mais pas dans les secteurs subcortical où il y a peu de terminaisons neuronales noradrénergiques (Benn et Robinson, 2017). Tirado et d'autres. (2008) ont étudié l'atomoxétine avec un dosage flexible (25 à 80 mg par jour) dans un essai ouvert sur 13 sujets ayant une dépendance au cannabis DSM-IV afin de déterminer la faisabilité, l'innocuité et la tolérance dans cette population (Tirado et d'autres, 2008). Utilisant une justification en dehors de son utilité pour le retrait dans cette étude ouverte, les auteurs ont justifié l'utilisation de l'atomoxétine sur les observations que les consommateurs de cannabis ont des symptômes semblables aux personnes atteintes de TDAH, y compris les déficiences de l'attention, du fonctionnement exécutif et l'inhibition. Bien qu'ils aient constaté une tendance (mais pas statistiquement significative) vers une réduction de la consommation de cannabis avec une augmentation des jours d'abstinence (bien qu'elle ne soit pas confirmée par une analyse d'urine recueillie), seulement 8 sujets ont terminé l'étude et 80% des sujets ont éprouvé des effets secondaires gastro-intestinaux significatifs tel que des nausées, vomissements, dyspepsie, et des diarrhées, avec deux sujets se retirant en raison de ces effets secondaires. En raison de ces résultats, les auteurs ont conclu que l'atomoxétine n'a pas eu un rôle dans le traitement de CUD dû à son intolérance dans la population patiente. Notamment, les mesures cognitives ou comportementales de l'attention, du fonctionnement exécutif, ou de l'inhibition de réponse n'ont pas été mesurées (Tirado et autres, 2008).

Suite à cet essai ouvert sur l'atomoxétine pour le CUD, McRae-Clark et d'autres. (2010) ont publié un essai clinique ambulatoire de 12 semaines sur l'atomoxétine pour le traitement du CUD et du TDAH. Les auteurs ont estimé que le TDAH et le CUD se coproduisent fortement ensemble, et comme généralement accepté dans la littérature sur les troubles liés à la consommation de substances, le traitement des maladies coproduites améliore souvent la consommation des substances. En plus du traitement médicamenteux, les deux groupes ont reçu le MET. Bien que les participants à l'atomoxétine aient eu des changements positifs dans les scores d'amélioration du TDAH, il n'y avait aucune différence de groupe ni dans les symptômes du TDAH ni dans les scores sur les résultats de consommation de cannabis. En

outre, les participants dans le groupe d'atomoxetine ont eu des effets secondaires notables avec tous les participants sous le médicament actif rapportant quelques effets secondaires et avec des effets secondaires gastro-intestinaux étant 2.25 fois plus hauts par rapport au placebo. Il est à noter que seulement 15 % des participants initialement randomisés ont terminé l'essai. Les auteurs n'ont pas élucidé complètement les raisons d'une forte attrition dans l'étude, mais comme l'a démontré l'essai ouvert, l'atomoxetine produit des effets secondaires importants chez les consommateurs de cannabis (McRae-Clark et d'autres 2010).

III.3.2) Les agents sérotoninergiques :

3.2.1 : Vilazodone

McRae-Clark et d'autres (2016) ont exploré le vilazodone dans le traitement de la CUD. Vilazodone, un inhibiteur de recapture de la sérotonine et un agoniste partiel des récepteurs 5-HT1A. Les auteurs ont estimé que la double action du vilazodone ciblerait plus efficacement les symptômes de sevrage notamment l'anxiété et la dépression, de la même façon que l'écart dans l'essai de buspirone, les symptômes de sevrage de cannabis n'ont pas été évalués comme un résultat. Les auteurs ont constaté que les deux groupes ont réduit leur utilisation au cours de l'étude, mais il n'y avait aucun avantage à rester sur la vilazodone, et les taux globaux d'abstinence étaient faibles. Bien que l'échantillon était sous-alimenté et avait une forte attrition, les différences entre les sexes ont été explorées et ont constaté une tendance non significative que les hommes traités avec du vilazodone avaient une plus grande probabilité d'avoir des niveaux plus faibles de cannabinoïdes urinaires que les femmes sur le traitement actif, suggérant d'importantes implications sexospécifiques dans le choix du traitement (McRae-Clark et d'autres 2016). La population avait de faibles niveaux de référence d'anxiété et de dépression, de sorte que les changements n'ont pas pu être évalués, bien que les auteurs aient conclu que l'anxiété et la dépression pourraient ne pas être des cibles cliniquement pertinentes dans le traitement des médicaments pour la CUD.

Bien qu'il y ait des incohérences dans la sélection rationnelle de l'agent de traitement avec les mesures de résultats évaluées, les études sur les agents actifs sérotoninergiques 1A apportent une perspective clinique utile en termes d'élucidation d'une clé et d'influence caractéristique clinique sur la sélection du traitement et donc les résultats pour CUD-genre. Une étude de laboratoire humaine évaluant les différences entre les sexes a révélé que les femmes peuvent être plus sensibles aux effets subjectifs liés à la responsabilité de l'abus de cannabis par

rapport aux hommes, ce qui pourrait mener à de plus grands défis dans la recherche de traitements efficaces (Cooper et Haney, 2016). Cela peut être un facteur dans les résultats de McRae-Clark et d'autres . (2015, 2016) selon lesquelles les femmes étaient inférieures que les hommes en ce qui concerne leur réponse clinique. Dans la plupart des études publiées évaluant de nouveaux agents pour le traitement de la CUD, les hommes constituent la majorité des participants conduisant à des barrières statistiques dans l'exploration du rôle du sexe. Cependant, lorsqu'il est poussé à le faire, le sexe peut jouer un rôle important dans les résultats et devrait être exploré

3.2.2 : Un certain nombre d'études ont évalué l'utilité potentielle des antidépresseurs, anxiolytiques et antipsychotiques pour le traitement de la dépendance au cannabis. Ces médicaments sont intéressants en raison de leur capacité à répondre à des problèmes spécifiques de sevrage (p. ex. anxiété, irritabilité) ou pour traiter d'autres troubles liés à l'usage de substances. Par exemple, l'antidépresseur **mirtazapine**, un modulateur de la noradrénaline et de la sérotonine, en combinaison avec la psychothérapie a été montré pour réduire la dépression et l'anxiété lors de la désintoxication à l'alcool, par rapport à la psychothérapie seule [38]. Dans le laboratoire, mirtazapine (30 mg / jour pendant 14 jours) a inversé les perturbations liées au sevrage en ce qui concerne la prise alimentaire et le sommeil, mais n'a pas réduit les symptômes de l'humeur et n'a pas diminuer les mesures de rechute du cannabis en laboratoire [39].

3.2.3 :Escitalopram

Cet ISRS (10 mg / jour pendant 9 semaines), n'a pas diminué la dépression ou l'anxiété pendant le sevrage du cannabis, ni augmenté les taux d'abstinence dans une étude clinique en double aveugle, contrôlée contre placebo [40].

3.2.4 :Buspirone

Enfin, une étude randomisée, contrôlée contre placebo, de 12 semaines, Un essai clinique a été réalisé avec le **buspirone** (60 mg / jour), un antagoniste partiel des récepteurs de la sérotonine généralement utilisé comme anxiolytique. L'essai n'a rapporté aucun effet significatif sur l'anxiété, le retrait ou l'envie par rapport au placebo ; les patients ont également abandonné à un taux relativement élevé (~ 50%) [41].

3.2.5 : Deux essais en double aveugle, contrôlés contre placebo, d'une durée de 12 semaines ont évalué les antidépresseurs chez les individus atteints de CUD et de dépression. Chez les adolescents, **la fluoxétine**, un ISRS (10 à 20 mg / jour) n'a pas d'effet significatif sur la dépression ou les résultats de la consommation de drogues [42].

3.2.6 : Chez l'adulte, le **venlafaxine** (375 mg / jour), un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine et la noradrénaline, a également échoué à réduire les mesures de dépression mais a augmenté de la consommation de cannabis par rapport au placebo [43].

3.2.7 :Lofexidine :

Actuellement utilisée pour traiter le sevrage des opiacés en Europe, est un agoniste des récepteurs alpha 2-adrénergiques qui réduit l'activité cellulaire noradrénergique. Dans une étude en laboratoire, la lofexidine (2,4 mg / jour pendant 7 jours) a été en mesure de réduire les frissons induit par le sevrage au cannabis, les complications gastro-intestinales et l'agitation, et a amélioré le sommeil. Encore plus prometteur, la lofexidine en association avec le dronabinol produit des améliorations plus vastes dans l'humeur et l'envie pendant le retrait, et a atténué la rechute au cannabis en laboratoire [9]. Un essai clinique, est actuellement munis au New York State Psychiatric Institute, évalue la capacité de la lofexidine, en association avec le dronabinol, à réduire la consommation et le sevrage de cannabis dans la recherche de traitement pour patients dépendants du cannabis (NCT01020019). La consommation chronique de cannabis est également associée à des niveaux réduits d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et de glutamate dans tout le cortex cingulaire, ce qui suggère que ces systèmes peuvent également fournir des cibles pharmacologiques potentielles[44].

III.3.3 : Les agents GABAergiques :

Cibler des symptômes spécifiques de dépression ou d'anxiété ne s'est avéré fructueux dans le traitement de CUD. Suivant le raisonnement que le sevrage de cannabis a comme conséquence un plus large éventail de symptômes, y compris l'irritabilité, la labilité d'humeur, les accès de colère, l'anxiété, l'insomnie, et la nausée, la recherche a exploré l'utilisation des médicaments qui atténuent ces symptômes. La phase suivante des études a exploré l'utilisation des stabilisateurs d'humeur classiques et des drogues antiépileptiques.

III.3.3.1 : Divalproex

En 2004, deux études ont été publiées sur le divalproex dans le traitement de la CUD: l'une dans le laboratoire chez humains (Haney et d'autres , 2004); et un essai pilote contrôlé dans un milieu clinique externe (Levin et d'autres ., 2004). Haney et d'autres (2004) ont constaté que, bien que le divalproex a diminué l'envie pendant l'abstinence, il a également augmenté les cotes d'anxiété, d'irritabilité, de fatigue, de « mauvais effet », d'aggravation de l'humeur et de performance cognitive. Levin et d'autres (2004) ont mené le premier essai dans une clinique explorant le traitement pharmacologique de la CUD à l'aide de divalproex. Comme il s'agissait du premier essai de traitement ambulatoire pour la CUD, les principaux objectifs différaient des études futures. Les auteurs ont cherché à évaluer (1) si les participants dépendants du cannabis chercheraient un traitement pharmacologique, (2) s'ils peuvent être maintenus dans un essai de traitement des médicaments ambulatoires, et enfin (3) si les participants ont réduit l'auto-déclaration de la fréquence et de la quantité de consommation de cannabis en plus de l'irritabilité sous traitement au sodium divalproex (noté en fonction des taux sanguins entre 50 et 120 g/ml). Les résultats ont conclu que les personnes dépendantes du cannabis étaient intéressées à chercher un traitement médicamenteux ambulatoire et pouvaient s'engager tout au long de l'essai. Comme prévu par les résultats du laboratoire humain, alors que les deux groupes ont réduit la consommation de cannabis et ont eu une réduction de l'irritabilité, divalproex n'a eu aucun avantage supplémentaire. En outre, il semble que les participants étaient mal adhérents au médicament comme reflété dans les bas niveaux sanguins de sodium divalproex. L'essai de traitement clinique en laboratoire humain et en consultation externe a conclu que le divalproex sodium n'a aucun rôle dans le traitement de la CUD.

III.3.3.2 : Zolpidem :

L'enquête sur les agonistes du GABA-A s'est avérée plus prometteuse. Vandreyet d'autres (2011) se sont penchés sur le zolpidem à libération prolongée spécifiquement pour traiter les troubles du sommeil dans le contexte du sevrage du cannabis dans un modèle d'abstinence humaine. Les auteurs ont estimé que la difficulté de sommeil est constamment considérée comme l'un des symptômes les plus graves du sevrage du cannabis (Vandreyet d'autres 2008). Les auteurs ont également souligné comment cela peut avoir un impact négatif sur les tentatives d'arrêter la consommation de cannabis étant donné les résultats antérieurs selon lequel les troubles du sommeil ont souvent contribué à la rechute pendant les périodes d'abstinence lors de tentatives d'abandon (Hughes et d'autres 2008). En utilisant l'étalon-or de

la polysomnographie (PSG) pour des mesures objectives du sommeil, en conjonction avec des évaluations subjectives et des mesures de la performance cognitive du lendemain, Vandreyet d'autres . (2011) ont constaté que le zolpidem à libération prolongée atténuait les effets de l'abstinence sur l'architecture du sommeil mesurée avec le PSG en plus de l'amélioration des évaluations subjectives de la qualité du sommeil. Il n'y avait aucun effet secondaire significatif ou impact négatif sur la performance cognitive du jour prochain (Vandrey et autres, 2011). Les auteurs ont conclu qu'il peut être utile comme traitement médicamenteux d'appoint pour CUD. Bien que non reconnu dans l'article, le zolpidem est un médicament apparenté aux benzodiazépines et s'est avéré pour avoir un plus grand potentiel d'abus que d'autres agents de sommeil, symptômes dangereux de retrait quand la dépendance est établie, et les effets secondaires problématiques, dans le contexte de l'amnésie (Keuroghlian et d'autres , 2012). Le potentiel d'abus et d'effets négatifs sur la santé devrait être envisagé si le zolpidem est utilisé pour cibler l'insomnie chez les patients atteints de CUD.

III.3.3.3 : Topiramate

Une étude finale des médicaments Gabaergiques par Miranda et d'autres (2016) a examiné le topiramate chez les adolescents et les jeunes adultes dans le traitement de CUD. Topiramate bloque les canaux sodiques et calciques voltages dépendants qui a comme conséquence la potentialisation de GABA avec l'amélioration de la fonction de récepteur de GABA-A en plus de l'activité antagoniste aux récepteurs de glutamate d'AMPA/kinate. Cette activité a été raisonnée pour être utile en diminuant potentiellement les effets aigus de renforcement du cannabis. Dans un pilote contrôlé par placebo chez les jeunes atteints de CUD, les auteurs ont constaté que même si les taux d'abstinence n'étaient pas différents d'un groupe à l'autre, les participants recevant du topiramate réduisaient considérablement leur utilisation mesurée en grammes par jour. Cependant, les jeunes ont mal toléré le topiramate et cette catégorie a eu des taux plus élevés d'abandon par rapport au groupe de placebo, avec des participants identifiant les effets secondaires comme raison principale de quitter l'étude. Bien que les auteurs aient conclu que la faible tolérance du médicament et le manque d'efficacité sur les taux d'abstinence suggèrent probablement une utilité limitée dans le traitement de la CUD, nous trouvons encourageant les effets du topiramate sur la réduction des grammes de cannabis consommés par jour (Miranda et d'autres 2016). Une titration plus lente et des doses plus faibles de médicaments en plus d'une bonne alliance de traitement d'un patient avec un suivi étroit peuvent atténuer le risque d'abandon du traitement pour réduire la consommation de cannabis. De plus, les adultes peuvent tolérer le médicament différemment des jeunes.

Topiramate a démontré l'utilité clinique dans le traitement d'autres désordres de consommation de substance dans les populations adultes, y compris la nicotine et l'alcool (Anthenelli et autres, 2017).

III.3.3.4 : Baclofène

L'agoniste GABA-B baclofène substitué par la THC, fournit un soutien au rôle du récepteur GABA dans les effets physiologiques du cannabis [45]. Cependant, le baclofène (60 ou 90 mg / jour, 16 jours) n'a pas semblé prometteur dans une étude en laboratoire sur sevrage et rechute du cannabis. Bien que le baclofène administré de manière dépendante a diminué le besoin de cannabis, il a en contre part aggravé les performances cognitives et n'a pas diminué la rechute du cannabis [39].

L'agoniste GABA-A zolpidem, en revanche, a atténué les perturbations du sommeil pendant le sevrage au cannabis, soutenant d'avantage études de ce médicament pour le traitement de la CUD [46].

III.3.3.5 : Gabapentine

Un antiépileptique et analgésique utilisé pour les neuropathies tel que la douleur, est un autre médicament prometteur. Bien qu'un analogue du GABA, la gabapentine ne se lie pas aux récepteurs GABA [47]. Au lieu, la gabapentine semble agir principalement au niveau des canaux calciques voltage dépendants et normalise les niveaux de libération de corticotrophine (CRF) et l'activité GABA en aval [48]. La CRF est connue pour jouer un rôle dans l'induction des symptômes de sevrage des opiacés et pourrait potentiellement jouer un rôle dans le retrait du cannabis également [49]. Les effets de la gabapentine des volontaires dépendants du cannabis ont été évalués en 12 semaines, dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo [50]. Bien qu'il y ait un taux d'abandon élevé (72%), la gabapentine (1 200 mg / jour) atténue significativement la sévérité du sevrage et réduit la consommation de cannabis par rapport au placebo. Cette étude de validation de principe soutient la recherche continue sur la gabapentine. À cette fin, un essai clinique de gabapentine pour le traitement de la CUD est en cours chez Scripps Research Institut (NCT00974376).

III.3.4 : Autres Agents :

III.3.4 .1 : Naltrexone

D'autres agents ont été pris en considération dans la réduction des effets positifs et subjectifs du renforcement du cannabis, y compris l'antagoniste des récepteurs opioïdes mu, le naltrexone. Alors qu'une étude de laboratoire humaine a démontré que le traitement avec différentes doses de naltrexone avant de fumer du cannabis ont réduit les effets subjectifs positifs du cannabis chez les consommateurs quotidiens qui ne cherchaient pas de traitement (Cooper et Haney, 2010). Une deuxième étude de laboratoire sur humains contrôlée par placebo avec l'administration à long terme de naltrexone a démontré une réduction significative de l'auto-administration active de cannabis et de l'auto-déclaration des effets positifs comparés au placebo (Haney et autres, 2015). Les effets se sont poursuivis à l'extérieur du laboratoire. L'administration d'entretien de naltrexone représente plus exactement l'utilisation de ce médicament dans le cadre clinique. Étant donné que l'administration à long terme du naltrexone a été efficace pour réduire l'auto-administration dans le laboratoire, d'avantage études sur ce médicament dans le cadre d'un traitement ambulatoire sont nécessaires.

III.3.4 .2 : La N-acétylcystéine (NAC) est un supplément en vente libre qui régule à la hausse l'échangeur cystine-glutamate et est supposé rétablir une activité normale du glutamate perturbée par consommation chronique de drogues [51, 52]. En huit semaines, en essai double aveugle, randomisé et contrôlé contre placebo, des adolescents dépendants au cannabis ont reçu du NAC (1 200 mg, deux fois par jour). Ceux qui reçoivent le NAC avait deux fois plus de chances d'avoir une urine négative au THC pendant le traitement par rapport à ceux recevant des mesures de contingence seules [53]. Un essai multisite du NAC pour le traitement de la CUD chez l'adulte est en cours (NCT01675661).

III.3.4 .3 : Les antipsychotiques ont également été testés dans des modèles de laboratoire de sevrage et de rechute du cannabis. **La quétiapine**, un antipsychotique atypique qui agit comme un antagoniste de la dopamine, des récepteurs de la sérotonine et de la noradrénaline, a été testé pour son potentiel pour améliorer le sommeil, augmenter l'appétit et diminuer l'anxiété pendant le sevrage du cannabis [54,55]. Bien que la quétiapine a diminué certains symptômes de sevrage comme prévu (perturbation du sommeil, perte d'appétit et anxiété), elle a augmenté à la fois l'envie de cannabis et la rechute dans laboratoire, diminuant l'enthousiasme pour son potentiel à traiter CUD [56].

III.3.4.4 : Deux petites études ouvertes ont signalé une utilité modérée **du lithium** pour réduire les symptômes de sevrage du cannabis, bien que la toxicité du lithium à fortes doses soit toujours préoccupante [57,58]. Malgré que le mécanisme d'action du lithium ne soit pas bien compris, une étude préclinique suggère que le lithium pourrait atténuer les symptômes de sevrage du cannabis en augmentant les niveaux d'ocytocine [59].

III.3.4.5 : Une étude récente a révélé que **l'ocytocine**, administrée par voie intra-nasale aux fumeurs de cannabis, a réduit les deux mesures subjectives de l'envie de cannabis et l'anxiété [60]. Ces données prennent en charge l'étude de l'administration d'ocytocine pour atténuer les symptômes du sevrage du cannabis.

Conclusion

Alors que la recherche sur les traitements pharmacologiques pour le CUD se poursuit, quelques conclusions clés sont à noter.

Basée sur la littérature disponible actuellement sur des essais contrôlés par placebo pour CUD, il y a des preuves suggérant que la mirtazapine et la quétiapine réduisent certains symptômes du retrait de cannabis, bien que ces médicaments ne réduisent pas l'effet de la consommation de cannabis. Zolpidem et peut-être les benzodiazépines, comme le nitrazépam, peut être utile pour cibler les troubles du sommeil suite au retrait du cannabis.

Les agonistes cannabinoïdes (nabilone, dronabinol en association avec lofexidine et lofexidine seules) étaient les seuls médicaments qui diminuent la consommation des drogues dans des essais humains dans laboratoire, soutenant la notion que le remplacement agoniste et l'atténuation de l'activité noradrénergique sont prometteurs pour la prévention des rechutes. Bien que le dronabinol seul a échoué pour réduire cliniquement la consommation de cannabis, une dose plus élevée a été plus efficaces. En outre, cette étude a été conçue pour évaluer l'initiation de l'abstinence ; dronabinol ou l'agoniste le plus biodisponible nabilone, pourraient avoir une plus grande utilité dans la prévention des rechutes [1]. Ces études soutiennent également le test de la lofexidine en association avec d'autres médicaments, et illustrent généralement l'utilité qui peut être obtenue en combinant les médicaments.

Le topiramate (bien que mal toléré chez les adolescents), la gabapentine, le NAC et l'administration chronique du naltrexone ont démontré une réduction de la CUD ou une prévention de la rechute chez les petits échantillons (p. ex. gabapentine) ou les échantillons ciblés (p. ex., le CNA chez les adolescents), mais n'ont pas encore l'efficacité dans de plus

grands échantillons adultes. L'essai récent de l'ocytocine, tout en démontrant quelques résultats positifs pour améliorer la psychothérapie existante basée sur des preuves, est encore trop tôt pour déterminer son utilité clinique

La capacité d'un médicament pour réduire les symptômes de sevrage du cannabis n'est pas prédictif de sa capacité à modifier les comportements de consommation de drogues (réduire l'utilisation ou prévenir les rechutes). Cependant, toutes les études qui ont signalé des changements positifs dans la consommation de drogues ont également signalé une réduction du sevrage pendant l'abstinence, suggérant que cette caractéristique est un élément important d'un système médicamenteux efficace.

En général, cette série d'études la plus récente démontre que des recherches supplémentaires à chaque étape de la problématique de la consommation de cannabis sont nécessaires pour faciliter l'abstinence et pour prévenir les rechutes. A l'avenir, il sera important de reconnaître les troubles de l'usage d'une substance comorbide comme cibles de traitement potentiel et nécessaire. Par exemple, Haney et d'autres (2013) ont constaté que le tabagisme est un solide prédicteur de la rechute du cannabis en laboratoire et cible potentielle d'intervention [61]. Des Traitements appropriés des troubles psychiatriques des comorbides joueront probablement un rôle essentiel dans la réussite du traitement des troubles liés à la consommation de cannabis. Avec le changement du paysage juridique mondial de cette drogue, il semble que le nombre des personnes qui consomment du cannabis, et donc le nombre de personnes qui développent une utilisation problématique, peut croître rapidement. Par conséquent, il est clair que la recherche continue pour développer des pharmacothérapies sûres et efficaces est critique.

Partie pratique

Introduction

Comme vue précédemment au chapitre III, il n'y a pas de pharmacothérapie spécifique au traitement de la dépendance au cannabis, cependant il existe pas mal de médicaments dont certains utilisés en neuropsychiatrie qui peuvent atténuer les symptômes de sevrage et ainsi faciliter l'abstinence.

Dans cette partie, nous allons examiner des études et des essais cliniques menés par des pionniers du domaine de la neuro-addictologie des différentes universités et centres de recherche du monde sur quelque médicaments mentionnés auparavant. Ces études comprennent des révélations et des découvertes qui peuvent faire avancer la science des substances d'abus d'un pas vers une meilleure compréhension sur la prise en charge des patients dépendants au cannabis qui veulent acquérir une abstinence

Dronabinol

Garry Milman, PhD¹, Mateus M. Bergamaschi, PhD¹, Dayong Lee, MSc¹, Damodara R. Mendu, PhD¹, Allan J. Barnes, BS¹, Ryan Vandrey, PhD², and Marilyn A. Huestis, PhD¹

¹Chemistry and Drug Metabolism, Intramural Research Program, National Institute on Drug Abuse, NIH, Baltimore, MD 21224, USA

²Behavioral Pharmacology Research Unit, Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, MD 21224, USA

Introduction

Le dronabinol (Marinol®) est une forme orale synthétique pure de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). Le dronabinol est approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis pour traitement de l'anorexie dans le SIDA et d'autres maladies d'émaciation, et comme agent antiémétique aux patients cancéreux subissant une chimiothérapie³. Les doses maximales recommandées sont de 20 mg / jour pour la stimulation de l'appétit et 15 mg / m² 4 à 6 fois par jour (175 mg / jour en supposant un 1,95 m² typique de surface corporelle) pour l'anti-vomissement.² Le dronabinol pourrait être une intervention complémentaire utile pour traiter la dépendance au cannabis, car les symptômes de sevrage du cannabis étaient significativement atténuée au cours de son administration⁴⁻⁶.

L'administration orale de THC, jusqu'à 90 mg / jour, aide à la suppression du sevrage en milieu ambulatoire⁷. Levin et d'autres ont rapporté que 40 mg / jour de dronabinol a favorisé la rétention pendant le traitement et réduit les symptômes de sevrage, mais n'a pas réussi à améliorer l'abstinence par rapport au placebo chez les patients à la recherche d'un traitement de la dépendance au cannabis.⁸ Nous avons également constaté que le dronabinol atténuait la dose de cannabis dans notre récente étude sur les patients hospitalisés.⁹ Cependant, il n'a pas modifié les effets subjectifs du cannabis fumé, alors que l'augmentation de la fréquence cardiaque induite par le cannabis a été atténuée en administrant des Doses de 60 et 120 mg.⁹

Le THC s'accumule dans le tissu adipeux des fumeurs de cannabis chroniques et fréquents¹⁰⁻¹¹. Les antécédents de tabagisme de la personne, y compris la durée, la fréquence et la quantité de cannabis déterminent la charge corporelle totale de THC stocké. Ces facteurs contribuent à la variation de la biodisponibilité du THC. Ainsi, l'évaluation de la pharmacocinétique du dronabinol dans les maladies chroniques chez les fumeurs de cannabis est importante pour comprendre le cours du temps et l'ampleur de ses effets subjectifs, physiologiques et cliniques. Le profil pharmacocinétique du dronabinol diffère sensiblement du cannabis fumé. Après le fumé du cannabis, le THC pénètre rapidement dans la circulation sanguine et atteint le cerveau en quelques secondes. Les concentrations maximales de THC dans le plasma sont atteintes avant la fin du tabagisme, puis déclin rapidement à environ 10% du maximum en 1 à 2 h¹². Les effets sont perceptibles en 1 heure après le dronabinol, le début d'action est de 30 à 60 min après l'ingestion¹³, avec les effets de la drogue et concentrations plasmatiques de THC atteignant simultanément un pic 2-4 h plus tard¹⁴⁻¹⁵. Le Dronabinol, formulé dans l'huile de sésame est presque complètement absorbé (90-95%) après une dose unique dans le tractus gastro-intestinal, mais en raison du métabolisme hépatique de premier passage et de

l'absorption rapide des tissus, seulement 6% à 20% d'une dose de THC administrée par voie orale atteint la circulation systémique.¹⁶⁻¹⁸

Les concentrations de cannabinoïdes dans le sang reflétaient mieux les réponses comportementales et physiologiques pendant le traitement oral au THC que la dose administrée. En outre, en tant que potentiel agent pharmacothérapeutique pour la dépendance au cannabis, la pharmacocinétique du THC par voie orale (dronabinol) doit être élucidée de manière plus complète. Goodwin et d'autres¹⁹ ont enquêté sur la pharmacocinétique plasmatique de 7,5 mg / jour de dronabinol (dose recommandée pour stimulation de l'appétit) pendant 5 jours consécutifs chez 6 fumeurs de cannabis. Le THC et 11-hydroxy-THC (11-OH-THC) étaient détectables pendant 1,5 h après la première dose, et des concentrations maximales de 3,8 et 2,6 ng / mL ont été atteintes après 107h et 6,5 h, respectivement. THC-COOH était détectable 1,5 h après le début du dosage et a augmenté au cours des 5 jours pour atteindre la concentration maximale 1,5 h après la dernière 15e dose. Récemment, la pharmacocinétique des cannabinoïdes a été caractérisée après une administration orale de THC (dronabinol) 24 heures sur 24 (40 à 120 mg / jour) aux fumeurs quotidiens de cannabis. La C_{max} et le T_{max} plasmatiques moyennes étaient de 47,7 ng / mL au jour 5 pour le THC, 23,9 ng / mL au jour 7 pour le 11-OH-THC et 327 ng / mL au jour 9 pour le Métabolite non psychoactif 11-nor-9-carboxy-THC (THCCOOH)²⁰. Cependant la pharmacocinétique de multiples doses de 10, 20 et 40 mg (t.i.d.) de THC oral et de placebo dans les mêmes sujets pour le dosage thérapeutique n'ont pas été étudiés.

La présente étude a examiné l'élimination du THC, du 11-OH-THC et du THC-COOH dans le plasma des fumeurs chroniques de cannabis après une pharmacothérapie orale continue au dronabinol pendant 5 jours et un défi de cannabis fumé. Les Résultats pharmacodynamiques, y compris les cotes de sevrage du cannabis au cours de l'étude avaient déjà été présentées⁹. Dans ce rapport, les relations entre la dose, les concentrations plasmatiques de cannabinoïdes et les symptômes du sevrage du cannabis sont décrites. Aussi la possibilité de détecter le tabagisme actif pendant le traitement par dronabinol par voie orale a été évalué, et la disposition des cannabinoïdes et les ratios des métabolites dans le plasma après que le THC fumé et oral sont caractérisés. Ces données cannabinoïdes suggèrent des doses thérapeutiques appropriées pour supprimer les symptômes de sevrage du cannabis et démontrent des concentrations maximales beaucoup plus élevées atteintes après le cannabis fumé. Ces données étendent les connaissances actuelles sur la pharmacologie comportementale et la pharmacocinétique du dronabinol oral et le cannabis fumé chez les fumeurs chroniques de cannabis.

Matériel et méthodes

Produits chimiques et réactifs

THC, 11-OH-THC et THCCOOH pour les calibreurs et les échantillons de contrôle de qualité et les étalons internes correspondants (d3-THC, d3-11-OH-THC, d9-THCCOOH) ont été achetés auprès de Cerilliant (Round Rock, TX, USA), ZSTHC020 Le Dronabinol (Marinol®) a été acquis auprès des laboratoires Abbott (Abbott Park, IL, USA). Les cigarettes du Cannabis ont été obtenues auprès du U.S.National Institute on Drug Abuse (NIDA)

Les participants

Les critères d'inclusion étaient l'âge de 18 à 55 ans, fumant du cannabis au moins 25 jours par mois au cours des 12 derniers mois, et un échantillon positif de cannabinoïdes urinaires à l'admission. Une maladie physique ou psychiatrique cliniquement importante, une dépendance à une substance autre que le cannabis ou nicotine, femme enceinte ou allaitante, antécédents de psychose liée au cannabis ou autres effets indésirables, intérêt pour le traitement de la toxicomanie ou allergie à l'huile de sésame (ingrédient dronabinol) étaient exclusifs.

Les participants ont résidé 51 jours dans l'unité de recherche résidentielle de l'Université Johns Hopkins Unité de recherche en pharmacologie comportementale, avec une couverture médicale de 24 h.

Procédures d'étude

L'étude a été approuvée par le John Hopkins University Institutional Review Board et tous les participants ont fourni un consentement écrit. Dix hommes et 1 femme ont participé à l'étude [âge moyen (ET), 35,1 (8,3) ans ; indice de masse corporelle, 28,6 (8,2) kg / m²].

Ces individus ont déclaré avoir commencer à fumer du cannabis à une moyenne de 14,4 (2,4) ans, en raison de 1 à 9 cigarettes par jour. Une conception intra-sujet a été utilisée. Tous les participants ont reçu un double aveugle de trois doses de dronabinol : 30 (10 mg : 3/j), 60 (20 mg :3/j) ou 120 (40 mg :3/j) mg / jour, ou un placebo dronabinol dans un ordre contrebalancé pendant quatre séances de médication de 5 jours.

Des gélules orales ont été administrées à 9h00, 14h00 et 19h00 chaque jour et le 5ème (dernier) jour (11h30) de chaque séance de placebo ou de dronabinol actif, les participants se sont auto-administrés 5 bouffées contrôlées (inhalation de 5 s, arrêt de la respiration de 10 s, inter-bouffées de 40 intervalles) d'une cigarette de cannabis contenant 5,9% de THC. Chaque session de médicament été séparée par une session de lavage de 9 jours au cours du quelle du cannabis était permis de fumer entre 12h00 et 23h00 chaque jour.

Collecte et analyse des échantillons

Dans chaque séance de 5 jours de dronabinol (placebo, 30, 60 ou 120 mg / jour), des échantillons de plasma ont été collectés 4 fois (9h00, 14h00, 19h00, 22h00) le premier jour. Dix spécimens supplémentaires de plasma ont été obtenus le dernier jour à 9h00, 11h00, 11h45, 12h30, 14h00, 15h30, 17h00, 19h00, 20h30 et 22h00, avant et après le défi du cannabis fumé à 11h30. Des échantillons de sang ont été prélevés sur de la glace dans des tubes Vacutainer® à 6 ml d'héparine de sodium, centrifugés pendant 2 h, et le plasma séparé, conservé et congelé à -20 ° C jusqu'à analyse. Les concentrations plasmatiques de THC, 11-OH-THC et THC-COOH ont été analysées par une méthode publiée avec plusieurs modifications²¹. En bref, 2 ml d'acétonitrile glacé ont été ajoutés goutte à goutte à 1 ml de plasma pour précipiter les protéines. 4 ml de tampon d'acétate de sodium (2N, pH = 4,0) ont été ajoutés. Le surnageant a été soumis au EPS et aux cannabinoïdes élués de la colonne avec 5 ml d'hexane / acétate d'éthyle (80:20, v / v). Les éluats ont été séchés avec 25 µL de BSTFA

à 70 ° C pendant 30 min. Une injection sans division de 3 µL d'extraits dérivés a été introduit à un SMGC bidimensionnel avec un commutateur de Dean et cryotrap. Les plages linéaires étaient 0,5–100 ng / mL pour le THC, 1,0–50 ng / mL pour le 11-OH-THC et 0,5–200 ng / mL pour le THCCOOH. Les imprécisions intra- et inter-tests étaient respectivement $\leq 5,2\%$ et $\leq 3,8\%$, et les récupérations analytiques étaient de 39,8 à 85,3%.

Résultats

Cinquante-six échantillons de plasma ont été prélevés auprès de chaque participant pendant 4 sessions de 5 jours après une administration de dronabinol et un challenge d'une cigarette de cannabis au dernier jour de chaque session.

Disposition des cannabinoïdes après l'administration orale de dronabinol

Les participants ont reçu du dronabinol 3 fois par jour, avec la première dose à 9h00 ; les participants s'abstenaient de fumer du cannabis pendant au moins 10 heures par rapport au tabagisme ad libitum de la journée précédente.

Il n'y avait aucune différence significative dans les concentrations médianes de cannabinoïdes au départ (9h00), mais avec une variabilité interindividuelle élevée pour tous les analytes du placebo durant les séances de 30, 60 et de 120 mg / jour de dronabinol (figure 1). De 9h00 à 22h00 le premier jour du 30, 60, et 120 mg / jour d'administration de dronabinol, THC ($p > 0,05$), 11-OH-THC ($p < 0,001$) et Les concentrations de THC-COOH ($p < 0,001$) ont augmenté en fonction de la dose ; cependant, dans la session du placebo, les concentrations de tous les analytes cannabinoïdes ont diminué (figure 1).

A 9h00 du 5ème jour de chaque session, les participants étaient abstinents pendant la nuit (14 h) précédente de l'administration orale. Nous avons évalué les changements de concentration entre le dernier échantillon à 22h00 le jour 1 et l'échantillon de 9h00 le jour 5. Les concentrations médianes de THC étaient significativement plus faibles à 9h00 le 5ème jour par rapport à 22h00 le premier jour des 4 séances de dronabinol (figure 1A). Les concentrations de 11-OH-THC étaient également significativement plus faibles pour la séance de dosage de 120 mg / jour (figure 1B). Les concentrations de THC-COOH ont diminué significativement seulement au cours de la séance de placebo (figure 1C).

Deux heures après la dose orale de 9 h (jour 5), toutes les concentrations de cannabinoïdes ont augmenté dans toutes les séances de dosage, sauf pendant la séance de placebo (figure 1).

Avant 11h00 (jour 5) Les concentrations de THC ont significativement ($p < 0,01$) été multipliées par 2 après les doses 30 et 60 mg / jour et 3 fois après la dose de 120 mg / jour (figure 1A). Les résultats étaient moins cohérents pour les Concentrations en 11-OH-THC et THC-COOH, avec des augmentations significatives de 2 fois en 11-OH-THC après les doses de 30 et 120 mg / jour, et 3 fois après la dose de 60 mg / jour (figure 2B). Les concentrations de THC-COOH ($p = 0,021$) n'ont augmenté qu'après la dose 60 mg / jour (figure 1C) au cours de la même période.

Disposition des cannabinoïdes après un fumé excessif du cannabis

Toutes les concentrations plasmatiques de THC, 11-OH-THC et THCCOOH ont atteint un pic de 0,25 h après provocation à la cigarette de cannabis fumé, à l'exception des concentrations de THCCOOH dans les jours de 120 mg /séance, qui a montré des concentrations plus élevées 0,5 h avant le cannabis fumé. Malgré les différents régimes posologiques, les concentrations médianes maximales de THC étaient similaires à 0,25 h après avoir fumé (figure 1A). Les concentrations médianes maximales de 11-OH-THC étaient similaires aux Séances de 30 et 60 mg / jour, mais significativement plus élevées à 120 mg / jour (figure 1B).

Comme prévu, les concentrations de THC ont diminué de manière significative dans l'heure qui a suivi le tabagisme dans toutes les séances, et est restée faible en concordance avec les concentrations trouvées pendant l'administration du dronabinol par voie orale le jour 1 (figure 1A). Concentrations médianes en 11-OH-THC et THCCOOH ont diminuées de manière non significative après le tabagisme et sont restées relativement stable avec changement non significatif tout au long des séances de dosage.

Au cours de l'administration orale de dronabinol pendant 5 jours, les concentrations de THC au cours du dernier échantillon(22h00) du Jour 1 n'était pas significativement différent de ceux du dernier échantillon (22h00) du Jour 5 dans toutes les séances de dronabinol actif, malgré le défi du cannabis fumé (11h30). Les concentrations de 11- OH-THC étaient plus élevées dans les sessions de 120 mg / jour et les concentrations de THCCOOH n'ont pas différé de manière significative au cours de l'une des séances de dronabinol actif dans le même Comparaison.

Pendant l'administration de placebo de 5 jours, toutes les concentrations de cannabinoïdes ont été significativement ($p < 0,01$) plus faible dans le dernier (22h00) échantillon du jour 5 que dans le dernier (22h00) échantillon au jour 1 (figure 1).

Rapports 11-OH-THC / THC dans le plasma

Le jour 1 après la consommation de cannabis à volonté, les rapports médians de référence 11-OH-THC / THC (0,38; 0,46; 0,38; 0,47) étaient similaires pour le placebo, les doses de 30, 60 et 120 mg / jour de dronabinol, respectivement. Les rapports médians (gamme) 11-OH-THC / THC sont restés inchangés (0,44 à 0,57) tout au long du jour 1 pendant 30 et (0,48-0,50) 60 mg / jour de dronabinol. Dans la session de 120 mg / jour, les ratios ont augmenté de manière significative après la première dose orale, en raison d'une augmentation rapide du 11-OH-THC et est resté plus élevé (0,74-0,79) par la suite, alors que dans le placebo, les ratios ont diminué (0,23–0,32) au cours du même intervalle de temps (figure 2).

Après une nuit (14 h) d'abstinence de dronabinol, le 5e jour à 9h00, Les ratios médianes du 11-OH THC / et du THC (0,42; 0,48) n'étaient pas significativement différents dans les séances de 30 et 60 mg / jour, mais significativement ($p < 0,01$) plus élevé (0,90) pour 120 mg / jour que ceux du jour 1 à 22h00. Deux heures après la dose orale de 9 h (0,5 h avant de fumer du cannabis), les ratios médians (0,59;0,82; 1,02) ont atteints un sommet dans toutes les

séances de dronabinol. Les ratios n'ont pas pu être calculés dans la session placebo car aucun 11-OH-THC n'a été détecté

Rapports THC-COOH / THC dans le plasma

Les rapports médians THC-COOH / THC de base (16,6; 14,8; 16,3; 13,7) étaient similaires pour toutes les doses de dronabinol et du placebo. Après la 1ère dose orale de THC, tous les ratios THCCOOH / THC diminuent d'une manière indépendante de la dose ;à mesure que le THC augmentait (figure 3).Les ratios THCCOOH / THC (25,7; 28,3; 34,7) étaient significativement plus élevés à 9h00 le jour 5,après 14 h d'abstinence nocturne, qu'à la dernière collecte (22h00) le jour 1 sur 30, 60et des séances de 120 mg / jour, respectivement. Cependant, sous placebo, les concentrations du THC et du THCCOOH ont continué de diminuer, entraînant une diminution non significative du ratio médian de8.4.

Deux heures après la dose orale de 9h00, les rapports médians (10,6; 17,1; 16,4) ont diminué de manière significative ($p < 0,01$) dans les séances de dronabinol actif. Après fumage (0,25 h), ratios THCCOOH / THC(1,9; 2,8; 5,1; 7,4) a sensiblement diminué, comme prévu.

Une heure après la séance de provocation au cannabis fumé, les ratios THCCOOH / THC sont revenus à des taux observés lors des administrations actives de dronabinol au jour 1. Sous placebo, les ratios ont continué d'augmenter pendant 9h après avoir fumé

Discussion

Vandrey et d'autres⁹ Ont démontré la capacité du dronabinol à represser le sevrage du cannabis en fonction de la dose chez les fumeurs fréquents chroniques. Cependant, la démonstration de spécificité pharmacologique est le critère le plus important pour valider un véritable syndrome de sevrage. Les données actuelles prolongent les observations de Vandrey en démontrant simultanément la disposition et l'évolution dans le temps du THC et des métabolites dans le plasma après l'entretien avec dronabinol et la provocation au cannabis fumé. Les participants à cette étude étaient des fumeurs de cannabis fréquents chroniques, qui fumaient généralement du cannabis plusieurs fois par jour ; le profil d'innocuité et de tolérance des doses élevées de dronabinol observées dans cette étude peuvent ne pas s'appliquer aux personnes ayant des habitudes moins fréquentes de consommation de cannabis.

L'apparition de symptômes de sevrage psychologique et physique chez les fumeurs de cannabis fréquents chroniques après la cessation de leur consommation est appuyée sur des études cliniques interne et externe et des études expérimentales de laboratoire chez les humains. Les symptômes diminuent avec la reprise de la consommation de cannabis. **Dans le cadre de notre étude, les concentrations plasmatiques de THC et de 11-OH-THC ont diminué de façon marquée au cours des cinq jours d'administration du dronabinol placebo avant la séance de provocation au tabagisme.** Vandrey⁹, a signalé des effets de sevrage significatifs pendant cette période d'abstinence du cannabis, y compris des évaluations autodéclarées de la diminution de l'appétit, diarrhée, des nausées, de l'irritabilité, des troubles du sommeil, de l'humeur et de la vigilance au réveil du matin, anxiété, agressivité et colère accrues, maux de tête et difficulté à se concentrer.**Pendant les séances de**

dronabinol actif, les concentrations de THC et de 11-OH-THC ont augmenté en fonction de la dose, avec les augmentations les plus notables au cours de l'administration de 120 mg/jour. Cette dose de dronabinol a significativement supprimé la plupart des symptômes de sevrage, ce qui correspond à la suppression de l'agoniste récepteur CB1 du sevrage du cannabis. Cette réponse concorde également avec les essais cliniques externes et les études de laboratoire expérimentales chez l'humain qui montrent la suppression du dronabinol dans le sevrage du cannabis^{7,22-23}.

Comme prévu, fumer une seule cigarette de cannabis a augmenté considérablement les concentrations plasmatiques de THC. Les concentrations maximales sont connues pour être atteintes après les premières bouffées ; 15 min après le fumage, les concentrations moyennes de THC sont d'environ 60 % du pic²⁴.

Dans l'intervalle de 1 h, le THC plasmatique a diminué à des concentrations habituellement observées pendant l'administration de dronabinol par voie orale, ce qui démontre qu'il y a peu de temps pour faire la distinction entre le cannabis oral et le cannabis fumé à des fins cliniques ou judiciaires. Les concentrations de 11-OH-THC et de THCCOOH n'étaient pas sensiblement différentes à la suite du défi de fumer du cannabis comparativement aux séances d'entretien du dronabinol. **Les rapports 11-OH-THC/THC étaient significativement différents avant et immédiatement après le cannabis fumé, en particulier pendant le dosage de 120 mg/jour de dronabinol. Les rapports étaient beaucoup plus élevés pendant l'administration de 120 mg/jour que ceux après le tabagisme en raison du métabolisme extensif du premier passage. La contribution du THC fumé aux concentrations de 11-OH-THC, suggérée être de 5 à 10 % des concentrations de THC fumée^{12, 16} était relativement mineure par rapport à la contribution de l'administration orale continue de THC**

En revanche, le THC était très élevé dans le sang après avoir fumer du cannabis et, par conséquent, des ratios 11-OH-THC/THC inférieurs ont été observés. Les rapports THCCOOH/THC étaient comparables pendant l'administration orale active de THC et de cannabis fumé, en raison des concentrations élevées de THC et de THCCOOH constamment présentes pendant l'administration continue de dronabinol et après l'exposition au cannabis fumé. Les rapports THCCOOH/THC ne peuvent pas faire de distinction avant et après le tabagisme, de sorte que la rechute au cannabis fumé ne peut pas être identifiée avec ces rapports. Cependant, les rapports THCCOOH/THC étaient considérablement plus élevés après l'abstinence du cannabis pendant la nuit de 14 h pour toutes les doses actives de dronabinol. Les concentrations plasmatiques de THC ont rapidement diminué après l'arrêt de la consommation de cannabis, en raison du taux d'élimination plus rapide du THC par rapport au THCCOOH. Les fumeurs chroniques de cannabis peuvent avoir des concentrations plasmatiques résiduelles de THC de 2 ng/mL 12 h après avoir fumé une cigarette de cannabis contenant 19 mg de THC²⁵ et 5,2 ng/mL 22,5 h après 37 (20 mg) doses de dronabinol administrées sur 8 jours.²⁰ Dans notre étude, après 14 h d'abstinence de THC par voie orale, les concentrations de THC pendant le dosage de dronabinol actif correspondaient aux concentrations de la séance placebo et étaient de 5 ng/mL. À l'inverse, les concentrations de THCCOOH sont restées inchangées après une abstinence de nuit et étaient significativement

plus élevées que pendant le placebo, ce qui a entraîné des rapports THCCOOH/THC élevés. Ces changements du ratio THCCOOH/THC peuvent aider à surveiller la conformité aux médicaments lorsque le THC administré par voie orale est prescrit aux non-fumeurs pour stimuler l'appétit ou comme antiémétique.

En conclusion, nous montrons la disposition du THC et des métabolites dans le plasma des fumeurs de cannabis chroniques suite à l'administration continue de dronabinol pendant 5 jours et à un défi aigu au cannabis fumé. Les fumeurs fréquents et chroniques de cannabis participant à cette étude ont toléré en toute sécurité des doses élevées de dronabinol, qui peuvent ne pas s'appliquer aux personnes ayant des habitudes moins fréquentes de consommation de cannabis. Les effets de sevrage importants observés pendant l'administration de dronabinol-placebo étaient appuyés par des diminutions significatives de la concentration de THC dans le plasma et de 11-OH-THC. Au cours de l'administration active de dronabinol, des augmentations importantes dépendantes de la dose de THC et de 11-OH-THC reflètent la suppression des symptômes de sevrage. Les concentrations de THC, de 11-OH-THC et de THCCOOH ont atteint un sommet dans les 0,25 h suivant la consommation de cannabis, dépassant considérablement les concentrations après l'administration orale de THC dans les doses orales. Cependant, la capacité d'identifier le tabagisme actif du cannabis pendant le traitement au dronabinol n'est possible que pendant environ 1 heure après le tabagisme, et par conséquent, il n'est pas possible d'identifier la rechute du cannabis dans les cas cliniques ou judiciaires. Les différences de taux d'élimination du THC et du THCCOOH ont mené à des rapports médians $\text{THCCOOH/THC} \geq 26$ après 14 h d'abstinence de dronabinol ; les rapports étaient plus faibles pendant l'administration orale de THC et après avoir fumé du cannabis, ce qui empêchait l'identification d'une rechute de cannabis fumé.

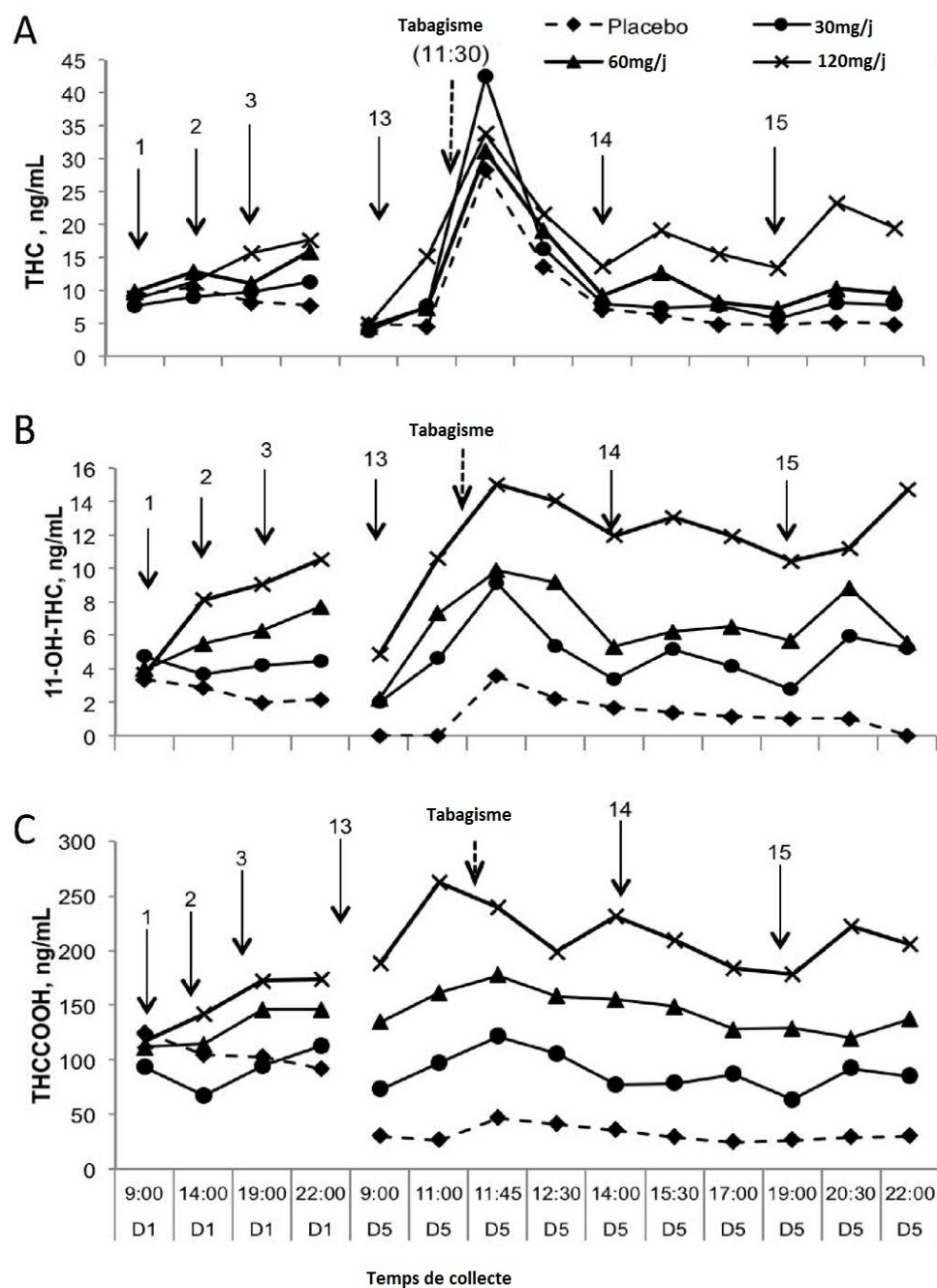


Figure 1 : Concentrations plasmatiques médianes du (n=11) delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) (A), 11-hydroxy-THC (11-OH-THC) (B) et 11-nor-9-carboxy-THC (THCCOOH) (C) au cours des 1er (D1) et 5e (D5) jours de 0, 30, 60 et 120 mg/jour de dronabinol et un seul défi de cannabis fumé(tabagisme). Les flèches indiquent l'administration du dronabinol.

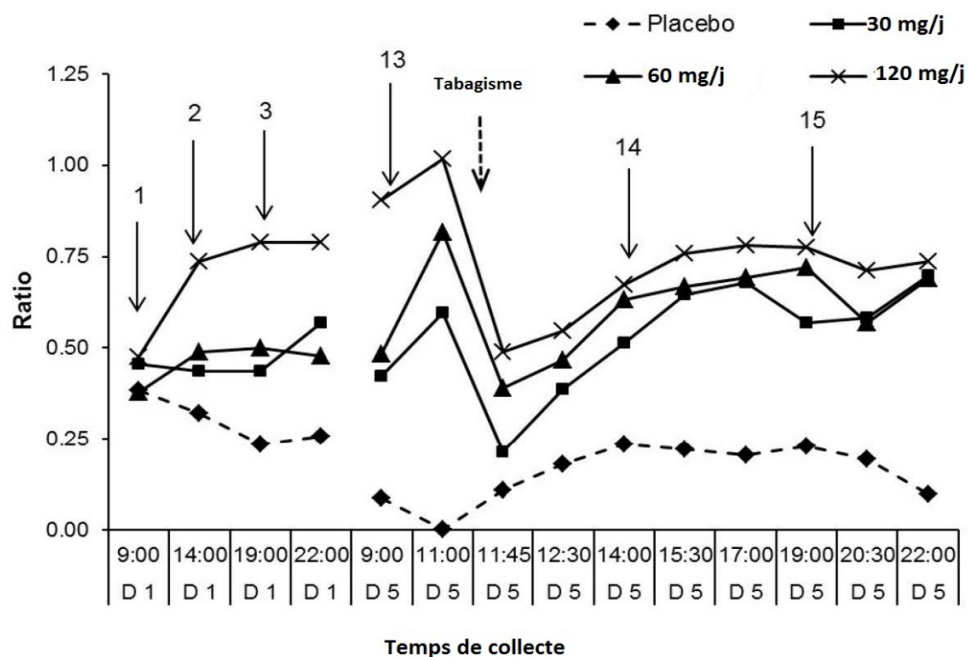


Figure 2 : Ratios médians (n=11) 11-hydroxy-THC (11-OH-THC)/delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) pendant les 1er (D1) et 5e (D5) jour de 0, 30, 60 et 120 mg/jour de dronabinol et de cannabis fumé à 11:30 le jour 5. Les flèches indiquent le temps de l'administration du dronabinol

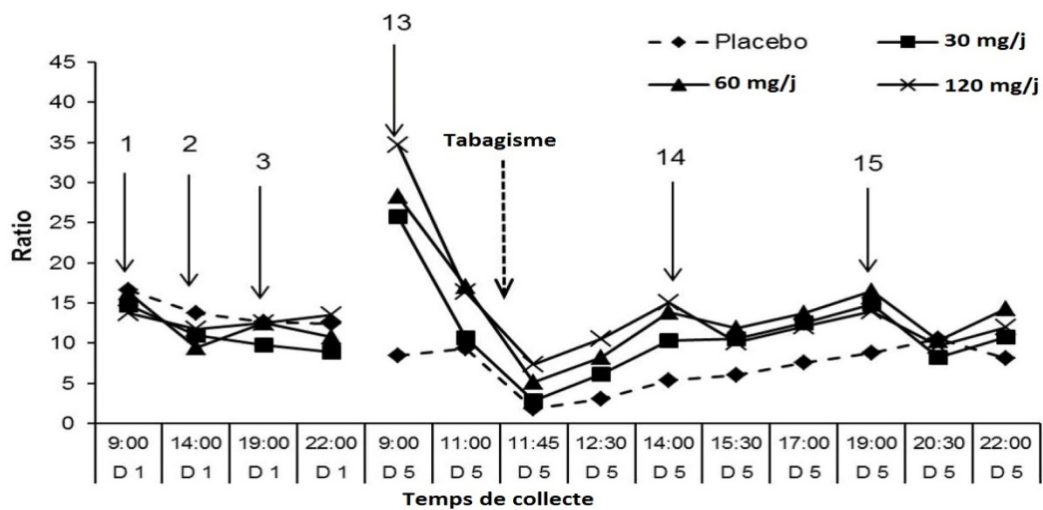


Figure 3 : Ratios médians (n=11) 11-ni-9-carboxy-THC (THCCOOH)/delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) pendant les 1er (D1) et 5e (D5) de 0, 30, 60 et 120 mg/jour de dronabinol et de cannabis fumé simple à 11:30 Le D5. Les flèches indiquent le temps de l'administration du dronabinol.

Le sativex : associé à une stratégie de prévention des rechutes comportementales comme traitement de la dépendance au cannabis

Jose M. Trigo¹, Alexandra Soliman¹, Gregory Staios¹, Lena Quilty², Benedikt Fischer^{3,6,7,11}, Tony P. George^{4,7}, Jurgen Rehm^{3,5,6,7,8}, Peter Selby^{7,9,10}, Allan J. Barnes¹², Marilyn A. Huestis¹², and Bernard Le Foll^{1,9}

¹Translational Addiction Research Laboratory, Campbell Family Mental Health Research Institute,

Centre for Addiction and Mental Health (CAMH), Toronto, Canada

²Clinical Research, CAMH, Toronto, Canada

³Social and Epidemiological Research Department, CAMH, Toronto,

Canada⁴Schizophrenia Division and Complex Mental Illness Program, CAMH,

Toronto, Canada ⁵Addiction Policy, Dalla Lana School of Public Health, University of

Toronto, Toronto, Canada ⁶Institute of Medical Science, University of Toronto,

Faculty of Medicine, Toronto, Canada ⁷Department of Psychiatry, University of

Toronto, Canada

⁸Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy & Center of Clinical Epidemiology and Longitudinal Studies (CELOS), Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

⁹Addictions Division, CAMH, Toronto, Canada

¹⁰Department of Family and Community Medicine, University of Toronto, Canada

¹¹Centre for Applied Research in Mental Health & Addiction, Faculty of Health Sciences, Simon Fraser University, Vancouver, Canada

¹²Chemistry and Drug Metabolism, National Institute on Drug Abuse (NIDA), National Institutes of Health (NIH), Baltimore, USA

Introduction:

Le sativex est une combinaison 1:1 du Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC)/cannabidiol (CBD) biodisponible par voie orale, actuellement approuvée pour le traitement de la spasticité due à la sclérose en plaques, on a constaté que cela réduisait le sevrage du cannabis et améliorait la rétention dans le traitement en l'absence d'effets intoxicants évidents (Allsop et d'autres. 2014, Trigo et d'autres. 2016). Le THC et le CBD semblent avoir des propriétés différentes.

Le THC est un agoniste partiel des récepteurs des cannabinoïdes CB1 et CB2, tandis que le CBD est un antagoniste CB1/2 avec activité à de multiples cibles dans le « système endocannabinoïde élargi » (Pertwee 2008, Mcpartland et d'autres. 2015). Des effets différentiels ont été observés après l'administration de THC et de CBD chez les humains.

Dans certaines conditions, le THC a produit des effets psychotiques et anxiogènes (D'Souza et d'autres. 2004, D'Souza et d'autres. 2005, D'Souza et d'autres. 2008). D'autre part, il a été suggéré que le CBD pouvait avoir des effets antipsychotiques chez les humains (Zuardi et d'autres. 2006) et des propriétés anxiolytiques dans les études précliniques (Guimaraes et d'autres. 1990). En outre, le CBD semble avoir des effets sur l'extinction de la cocaïne/amphétamine (Parker et d'autres. 2004) et sur le rétablissement de l'héroïne.

Cependant, les effets possibles du CBD ou des combinaisons de THC et de CBD de près de 1 :1 sur les comportements de dépendance liés au cannabis demeurent incertains (Karschner et d'autres. 2011, Prud'homme et d'autres. 2015). L'objectif de cette étude pilote était de déterminer si une dose auto-titrée de Sativex était bien tolérée et suffisante pour entraîner des effets sur la consommation de cannabis, la soif et le sevrage chez les participants qui cherchent un traitement pour la dépendance au cannabis.

Les critères d'inclusion :

- a) un homme ou une femme adulte.
- b) comprendre les exigences et les restrictions de l'étude et être disposé à s'y conformer.
- c) être disposé à utiliser une méthode contraceptive appropriée tout au long de l'étude.
- d) santé jugée par le chercheur en fonction des antécédents médicaux, de l'examen physique, des signes vitaux, de l'ECG.
- e) critères DSM-IV pour la dépendance actuelle à la marijuana.
- f) déclarer la marijuana comme drogue primaire d'abus.
- g) déclarer avoir consommé de la marijuana au moins 5 jours par semaine pendant au moins un mois.
- h) avoir un dépistage urinaire positif de la drogue.
- i) fumer moins que ou l'équivalent de 4 joints par jour ; (ou quatre grammes par jour si les participants fument du cannabis sous d'autres formes).

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- a) satisfaire aux critères du DSM-IV pour un trouble de l'axe I actuel, y compris un trouble lié à la consommation de substances autres que la dépendance au cannabis, à la nicotine ou à la caféine.
- b) relation de premier degré avec la schizophrénie.

- c) antécédents de convulsions.
- d) antécédents de maladies cardiovasculaires.
- e) antécédents de maladie pulmonaire comme l’asthme, la BPCO.
- f) pathologie cliniquement significative dans la cavité buccale et mauvaise hygiène buccale.
- g) sensibilité connue au dronabinol, au cannabidiol, au propylène glycole, l’éthanol ou l’huile de menthe poivrée (utilisée dans le vaporisateur buccal Sativex).
- h) des conditions médicales instables.
- i) les femmes enceintes ou qui allaitent.
- j) qui prennent actuellement des médicaments psychotropes bénéfiques pour toute autre maladie que le traitement de l’insomnie.
- k) occuper un emploi qui consiste à conduire et à faire fonctionner des machines lourdes.

Procédure :

Cette étude pilote ouverte financée par le NIH(national health institute Baltimore, USA) visait à évaluer la faisabilité d’une étude à double insu plus vaste et la tolérance au Sativex (GW Pharmaceuticals, Cambridge, Royaume-Uni). Cinq participants, répondant aux critères du DSM-IV pour la dépendance actuelle au cannabis, ont subi un traitement de 12 semaines (Sativex auto-titré augmentant progressivement – jours 1 à 10 – maximum de 42 vaporisations oromucosales, équivalant à 113,4 mg de THC/105 mg de CBD) et une thérapie motivationnelle et comportementale cognitive (MET/CBT). Le jour visé pour cesser de consommer du cannabis était le jour 21. Le traitement a été suivi d’une phase de suivi de 12 semaines avec 4 visites hebdomadaires (semaines 13 à 16) et 2 visites mensuelles subséquentes (semaines 20 et 24).

Les participants, recrutés au moyen d’annonces dans les médias et de dépliants placés dans la région du Grand Toronto (Canada), ont été présélectionnés au moyen d’une interview téléphonique. Ceux qui répondaient aux critères de l’étude initiale ont été invités à une visite de dépistage en personne où le consentement éclairé a été obtenu et les critères d’admissibilité ont été évalués (base).

Méthodes

Cette étude correspond à la phase pilote d’un essai contrôlé en double aveugle et a été menée conformément aux directives de bonnes pratiques cliniques et aux exigences réglementaires applicables. L’étude a été approuvée par le comité d’éthique de la recherche de l’établissement (n° 144/2011) de Santé Canada (contrôle n° 152049) et enregistrée sur Clinical Trials.gov (ID n° NCT 01747850).

Les sujets admissibles ont commencé le traitement lors de la première visite suivant la visite de base. Les participants ont reçu des instructions sur l’utilisation du médicament et ont été

observés pendant une période de deux heures suivant la première dose pour assurer la tolérance au médicament. On a également demandé aux participants de remplir un journal sur le tabagisme au cours de la première visite d'étude afin de surveiller la fréquence et la quantité de cannabis et de médicaments consommés chaque jour d'étude. La consommation de cannabis a été enregistrée pour toutes les formes pouvant être utilisées (cigarettes, tuyaux, ingestion, etc.) (Mason et d'autres. 2012). De nouveaux flacons de Sativex ont été fournis aux sujets au cours des visites hebdomadaires. Les flacons ont été pesés (avant et après) pour évaluer l'utilisation. Tous les participants ont effectué deux visites d'évaluation hebdomadaires du lundi au vendredi. Lors de l'une des visites, les participants ont subi un MET/CBT individuel (d'une durée d'environ 1 heure) avec un psychologue formé pendant les 12 semaines complètes de la phase médicamenteuse. Au cours de l'autre visite hebdomadaire, les participants ont subi plusieurs évaluations, notamment la Liste de contrôle du sevrage du cannabis (cannabis withdrawal checklist CWC) (Budney et d'autres. 1999), le Questionnaire sur l'envie de cannabis (cannabis craving questionnaire CCQ) (Heishman et d'autres. 2001), le Suivi chronologique (TLFB) pour le cannabis, le tabac, la caféine et l'alcool (Sobell et d'autres. 1988). Les participants ont fourni des échantillons d'urine deux fois par semaine (une par visite) pour un test de dépistage de drogues à dix volets afin d'évaluer la consommation de drogues illicites. Ces échantillons urinaires ont également été quantifiés pour le THC et le CBD à la Section de la chimie et du métabolisme des drogues de l'Institut national de lutte contre l'abus de drogues en utilisant la méthodologie décrite précédemment (Lowe et d'autres. 2007, Schwöpe et d'autres. 2011). Les participants ont été considérés comme abstinents en raison de l'auto-évaluation de la TLFB, des journaux de fumeurs et des tests préliminaires de dépistage urinaire de drogues (Quickscreen™ Cup Multi Drug Screening Test, Confirm Biosciences, San Diego, CA, USA).

Les participants ont reçu une indemnité maximale de 855 \$ CAD pour leur participation, y compris le remboursement des frais de transport en commun et les petits prix (de 0 à 50 \$) mis en œuvre pour mobiliser les participants et maximiser les rendements au laboratoire pour les visites d'étude. Le spray Sativex a été fourni gratuitement par GW Pharmaceuticals

Résultats

Au total, 33 participants ont été invités à une visite de dépistage entre les années 05–2013 et 05–2014. Douze participants n'ont pas assisté à la visite de dépistage ou ont perdu tout intérêt avant la visite de dépistage ; 14 participants étaient inadmissibles (3 en raison d'un problème médical, 11 en raison du trouble de l'axe I). Au total, 7 participants ont été jugés admissibles au Sativex, mais seulement 5 participants ont commencé le traitement (2 participants étaient admissibles, mais n'étaient plus intéressés après avoir terminé les procédures de dépistage). Le cas no 1 était un homme noir d'Amérique du Nord, âgé de 30 ans, qui n'avait pas terminé ses études secondaires et qui bénéficiait de l'aide sociale au moment de l'inscription. Il a déclaré avoir consommé du cannabis pendant 8 à 10 ans (5 jours/semaine) et la première fois était à l'âge de 12 ans. Il a communiqué avec l'équipe de l'étude qui cherchait à obtenir un traitement pour cesser de consommer le cannabis ou réduire sa consommation.

Le cas no 2 était une femme blanche d'Amérique du Nord, âgée de 24 ans, ayant terminé ses études secondaires et n'ayant pas d'emploi au moment de l'inscription. Elle a signalé la

consommation actuelle de cannabis cinq jours par semaine et la première consommation régulière de cannabis était à l'âge de 12 ans. Elle a communiqué avec l'équipe de l'étude qui cherchait un traitement pour cesser de consommer du cannabis.

Le cas no 3 était une femme asiatique âgée de 43 ans, ayant un diplôme d'études universitaires et travaillait à son compte. Elle a déclaré avoir consommé du cannabis pendant plusieurs années (5 jours/semaine) et avoir consommé du cannabis pour la première fois/régulièrement à l'âge de 24 ans. Elle a communiqué avec l'équipe de l'étude qui cherchait à obtenir un traitement pour cesser de consommer du cannabis après avoir été incapable de le faire elle-même.

Le cas no 4 était un homme de race blanche, âgé de 43 ans, qui avait terminé ses études universitaires et qui travaillait à temps partiel. Il a déclaré avoir consommé du cannabis pendant deux ans cinq jours par semaine et avoir consommé du cannabis pour la première fois à l'âge de 25 ans. Il a communiqué avec l'équipe d'étude qu'il cherchait à obtenir un traitement pour cesser de consommer du cannabis après de nombreuses tentatives infructueuses d'arrêter de fumer par lui-même.

Le cas no 5 était un homme de race blanche de 21 ans, qui avait terminé ses études secondaires et qui n'avait pas d'emploi. Il a déclaré avoir consommé du cannabis cinq jours par semaine depuis l'âge de 19 à 20 ans et avoir consommé du cannabis pour la première fois vers l'âge de 16 ans. Ses parents lui ont dit qu'il était incapable de conserver son emploi en raison de sa consommation de cannabis.

Quatre participants ont terminé toute la séquence expérimentale (6 mois). Un participant a été exclu de l'étude avant de terminer la phase de traitement (calendrier incompatible avec l'étude) (cas no 5). Les participants à l'étude ont déclaré avoir consommé du cannabis 6,5 jours (ET=1) par semaine (92,9 %) (intervalle de 5 à 7 jours/semaine) au départ, consommant en moyenne 9,5 g (ET=6,3) par semaine (cas no 1= 1 g/jour, no 2= 2,7 g/jour, no 3= 0,9 g/jour, no 4= 0,9 g/jour, valeurs moyennes) (Voir le tableau 1 pour les données démographiques, les évaluations de la consommation de substances et les scores de fonctionnement psychosocial).

La consommation quotidienne de cannabis et des médicaments a été évaluée au moyen d'une auto déclaration par un questionnaire de la TLFB et d'un journal des fumeurs (figure 1). Les résultats de la TLFB pour la consommation de cannabis concordaient avec les entrées du journal des fumeurs. Des analyses répétées de la variance (ANOVA) pour la consommation de cannabis selon le TLFB ont montré un effet significatif sur le temps ($F(18,54)=4,663$, $p<0,001$), indiquant une réduction de la consommation de cannabis au cours du traitement (figure 1a). En outre, la TLFB n'a montré aucune augmentation compensatoire de la consommation d'autres substances (tabac, caféine et d'autrescool), lorsque les participants ont réduit leur consommation de cannabis ou sont restés abstinents. Un des quatre participants a atteint l'abstinence au cannabis par jour cible (jour 21) et est resté abstinent pendant l'étude (cas no 3). Les autres participants (trois) ont réduit leur consommation de cannabis plus graduellement et deux ont pu demeurer abstinents jusqu'à quatre semaines consécutives (cas nos 2 et 3). Deux participants (cas nos 2 et 3) ont indiqué une prévalence de sept jours

d'abstinence au cannabis une semaine après la fin du traitement. La consommation moyenne de cannabis une semaine après la fin du traitement était de 17,9 % jours/semaine (intervalle de 0 à 4 jours/semaine) contre 92,9 % au départ (cas 1, 2, 3 et 4).

Les participants se sont déclarés conformes au Sativex en consignait quotidiennement le nombre de pulvérisations dans le journal fumeurs fourni. Les auto-déclarations sur l'utilisation des médicaments ont été recueillies dans les journaux de fumeurs (figure 1b), qui ont été corroborés par les enregistrements du poids des fioles (données non présentées). Les participants à cette étude se sont auto-titrés en moyenne 28,7 pulvérisations/jour (équivalent à 77,5 mg de THC/71,7 mg de CBD; intervalle de 0 à 42 pulvérisations/jour). Les renseignements contenus dans le journal fumeurs concernant la consommation d'autres drogues illicites ont été vérifiés au moyen de tests de dépistage effectués sur place au moment des visites. Aucune autre consommation de drogues illicites n'a été signalée (c.-à-d. dans le journal fumeur) et aucune n'a été trouvée dans les vérifications de drogues effectuées sur place.

La soif de cannabis a été déterminée à l'aide de la CCQ (figure 1c) et les scores de la soif sur la CWC. Les mesures répétées ANOVA ont montré des changements significatifs dans l'envie pendant l'étude sur le CCQ ($F(18,54) = 7,091, p < 0,001$). Les comparaisons par paires ont montré des scores de désir accrus au cours des deux premières semaines de traitement par rapport au niveau de référence. Les scores de désir n'étaient pas différents du niveau de référence de la troisième semaine de traitement ou après la fin du traitement. Cependant, les résultats de la CWC sur l'envie ont montré une diminution des scores de l'envie à partir de la semaine 9 et aucune augmentation significative de l'envie pendant les premières semaines de traitement (données non montrées).

Les effets du Sativex + MET/CBT sur le sevrage du cannabis ont été déterminés au moyen de la CWC. Les mesures répétées ANOVA n'ont montré aucune différence significative sur les scores de sevrage au cours de l'étude ($F(18,54) = 0,805, p \text{ ns}$) (Figure 1d)

La figure 1(e-f) montre les concentrations de cannabinoïdes dans l'urine normalisées à la créatinine. Une tendance à la baisse des concentrations de THC peut être observée à partir de la semaine 1 du traitement. D'autre part, les concentrations de CBD ont augmenté progressivement une fois que les participants ont commencé à prendre des médicaments et ont diminué après la phase de traitement. Ces résultats concordent avec l'adhésion des participants aux conditions expérimentales (c.-à-d. la consommation de Sativex) et la réduction de la consommation de cannabis, comme indiqué dans le Journal de tabagisme et le TLFB, respectivement.

Nous n'avons pas observé d'événements indésirables graves associés au Sativex. Les événements indésirables observés dans le cadre de l'étude comprenaient des événements non liés à l'intervention de l'étude (p. ex., rhume léger, éruption cutanée, céphalées légères) et des effets secondaires modérés/légers prévus, comme des nausées, la sécheresse buccale, des problèmes de sommeil ou la diarrhée.

Discussion :

Dans le cadre de cette étude, nous avons observé une bonne tolérance aux doses auto-titrées de Sativex dans le traitement d'adultes ayant une dépendance au cannabis. Nous nous attendions à ce que cette dose (jusqu'à 113,4 de THC/105 mg de CBD) soit bien tolérée, puisque les sujets avaient déjà développé une tolérance en raison de leur consommation de cannabis. Dans une étude antérieure, nous avons observé que des doses fixes élevées de Sativex (108 mg de THC et 100 mg de CBD, soit l'équivalent de 40 pulvérisations) étaient également bien tolérées chez les consommateurs de cannabis non traités (Trigo et d'autres. 2016). D'autre part, le régime d'auto-titration pourrait permettre aux participants d'ajuster leur apport en fonction de la tolérance. La quantité de Sativex auto-titrée dans le cadre de cette étude est semblable à la dose moyenne de 29,7 vaporisations/jour chez les individus qui ne cherchent pas à se soigner pendant l'abstinence du cannabis (Trigo et d'autres. 2016). Les auto-déclarations et les concentrations de métabolites des deux participants indiquent la conformité au médicament de l'étude et l'abstinence déclarée.

Dans le cadre de notre étude, les participants ont réduit considérablement la consommation de cannabis qui a persisté à la fin du suivi de trois mois. Une étude récente portant sur le Sativex a également montré une réduction significative de la consommation de cannabis après le traitement au Sativex (Allsop et d'autres. 2014), bien que les différences dans la consommation de cannabis dans l'étude d'Allsop et d'autres ne diffèrent pas en ce qui concerne le groupe placebo.

Dans cette étude pilote, la combinaison Sativex + MET/CBT a diminué le sevrage quand les participants arrêtaient ou diminuaient la consommation du cannabis. Cette constatation concorde avec de récentes études montrant une réduction du retrait du cannabis après le Sativex (Allsop et d'autres. 2014, Trigo et d'autres. 2016). D'autre part, nos résultats en matière de désir sont quelque peu contradictoires, selon l'échelle de désir utilisée. À savoir, la CCQ a montré une augmentation initiale de deux semaines d'envie à consommer du cannabis, tandis que la CWC a montré une diminution des scores d'envie à partir de la semaine 9, sans augmentation du désir pendant les premières semaines de traitement. Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent la faisabilité de notre approche et que la combinaison Sativex + MET/CBT pourrait aider à faire face à la soif chez les sujets dépendants du cannabis à long terme. Par conséquent, des études antérieures ont montré une réduction des scores de la CWC après le traitement au Sativex (Allsop et d'autres. 2014).

Une limitation de cette étude est que nous n'avons pas inclus le placebo ou aucun groupe médicamenteux. Tous les participants à cette étude pilote cherchaient un traitement, mais étaient autrement en bonne santé physique et psychologique. Par conséquent, nos résultats pourraient ne pas être généralisés à l'extérieur de cet échantillon et il n'est pas clair quels résultats nous aurions pu obtenir par rapport à un groupe témoin.

Conclusions

En résumé, nos résultats indiquent une réduction substantielle de la quantité de cannabis consommée qui n'était pas accompagnée d'une augmentation du sevrage. Des augmentations

transitoires de l'envie au début du processus d'abstinence peuvent être possibles et semblent se normalisent pendant le traitement à long terme. La conformité à la posologie du sativex et la tolérance chez les participants ayant reçu une dose dans le cadre de cette étude pilote ouverte donnent à penser qu'il sera possible d'effectuer des études à double insu de plus grande envergure. Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que la combinaison Sativex + MET/CBT devrait être explorée d'avantage pour son potentiel en tant que nouvelle approche de traitement de la dépendance au cannabis.

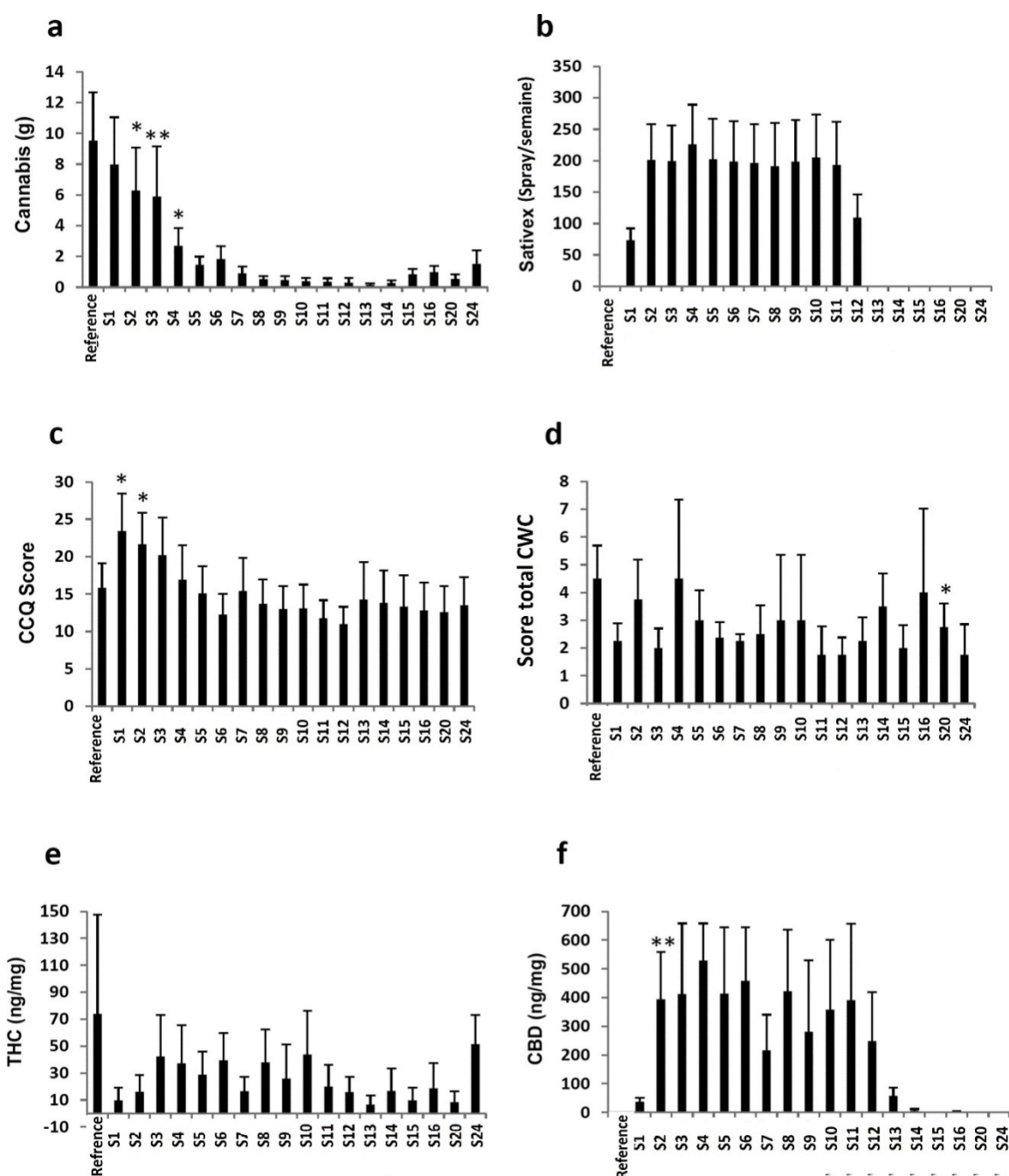


Figure 1. Effets du Sativex et de la thérapie d'amélioration motivationnelle / Thérapie cognitivo-comportementale (MET/CBT) sur la dépendance au cannabis

Tableau 1

Caractéristiques	Ceux ayant terminé l'étude n = 4
Démographiques, No. (%)	
Age moyen	35.0 (9.6)
Male	2 (50%)
Blanc nord-américain	1 (25%)
Noir nord-américain	1 (25%)
Asiatique	1 (25%)
Caucasien	1 (25%)
Diplôme universitaire	2 (50%)
Employé	0 (0%)
Marié	1 (25%)
Evaluation d'abus de substance (σ moyen)	
Index de sévérité d'addiction	
Emploie	0.2 (0.3)
Statu Médical	0.0 (0.0)
Statu Psychiatrique	0.0 (0.0)
Famille/Social	0.0 (0.1)
Usage d'alcool	0.0 (0.1)
Usage de drogue	0.1 (0.1)
Statu judiciaire	0.0 (0.0)
Test de dépendance a la nicotine Fagerstorm	0.2 (0.4)
Score de fonctionnement psychosocial (σ moyen)	
Anxiété Hamilton	2.5 (2.6)
Echelle d'évaluation de dépression Hamilton	1.5 (2.4)
Inventaire de dépression Beck	2.5 (1.3)
Echelle d'évaluation psychiatrique Brief	19.8 (2.9)
Profile d'état d'humeur	0.8 (11.9)
Questionnaire de sommeil St Marie	
Latence de sommeil (min)	17.5 (15.0)
Durée de sommeil (min)	437.5 (95.0)
Qualité de sommeil	15.3 (1.3)

Bupropion

David M. Penetar^{1,2}, Alison R. Looby¹, elizabeth T. Ryan¹, Melissa A. Maywalt¹ and Scott e. Lukas^{1,2}

¹Behavioral Psychopharmacology Research Laboratory, McLean hospital, USA.

²Department of Psychiatry, Harvard Medical School, USA.

Intro

Cette recherche a étudié l'efficacité de l'antidépresseur bupropion (forme à libération prolongée-Zyban® SR) pour soulager les symptômes de sevrage chez les utilisateurs chroniques de marijuana. Bien que l'évidence d'un syndrome de sevrage de marijuana ait existé pendant beaucoup d'années^{1,2}, l'importance clinique de la condition et du rôle des symptômes dans la rechute a été débattue. Il a maintenant été démontré que le syndrome de sevrage de marijuana peut très bien être un facteur important dans le maintien de l'utilisation et de la rechute⁵⁻⁷. Plusieurs composants du syndrome de retrait peuvent affecter la capacité des utilisateurs à s'arrêter de fumer et de contrecarrer le succès des tentatives de cessation. Par exemple, de nombreux utilisateurs ne pouvaient pas cesser de fumer ou rechuter rapidement parce qu'ils éprouvaient des tensions physiques importantes, de l'anxiété, de l'irritabilité et de l'insomnie. La reprise du tabagisme à la marijuana atténue ces symptômes, qui sont très semblables à ceux observés après le sevrage du tabac, une condition pour laquelle le bupropion s'est avéré efficace.

Matériels et Méthodes :

- Les participants :

Les consommateurs chroniques de la marijuana ont été recrutés par le biais de publicités dans les journaux, d'annonces sur Internet et de publicités sur une station de radio locale. Après avoir donné un consentement éclairé, les participants potentiels ont reçu un examen physique et une entrevue clinique structurée pour le DSM-IV⁹.

Les participants devaient être en bonne santé physique et satisfaire aux critères DSM-IV pour la dépendance à la marijuana. De plus, ils devaient avoir au moins 3 ans d'usage intensif (fumer 5 jours sur 7 par semaine ou plus de 25 fois par mois) et ont éprouvé 2 symptômes négatifs ou plus lors de tentatives d'abandon. Ils ne pouvaient pas satisfaire aux critères d'abus ou de dépendance pour toute autre drogue (y compris la nicotine). Quarante-cinq (45) hommes et femmes ont signé un consentement éclairé et ont été examinés. Quinze d'entre eux ont été déclarés inadmissibles ou ont refusé de participer d'avantage ; 8 autres ont retiré leur consentement après la semaine de référence, laissant 22 personnes se faire randomiser pour recevoir des médicaments actifs ou un traitement placebo.

Parmi les 22 randomisés, 9 ont terminé l'étude au cours de la période d'évaluation du retrait de 14 jours et ont été utilisés pour l'analyse des données. Ces 9 participants se composaient de 5 hommes, 4 femmes, âgés de $31,2 \pm 9,6$ ans (intervalle de 20 à 44 ans). Deux d'entre eux

ont remplis les critères d'abus de marijuana, tandis que les autres répondaient aux critères d'abus et de dépendance. L'un fumant 2 à 3 fois par jour et 3 autres déclarant fumer 3 à 4 fois par jour, et avaient fumé régulièrement pendant 3 à 20 ans. Tous avaient tenté d'arrêter au moins une fois auparavant. Tous étaient des buveurs d'alcool réguliers, légers à modérés (1 ou 2 verres par semaine à 1 ou 2 verres par jour), des consommateurs modérés de caféine (moins de 300 mg par jour) et 2 étaient des consommateurs légers de tabac (moins de 5 cigarettes par jour). L'étude a été approuvée par la Commission d'examen institutionnel de l'Hôpital McLean. Les participants ont donné leur consentement éclairé écrit avant le début et ils ont été payés pour leur participation.

Matériels

Journal quotidien

Le journal contenait une section pour l'enregistrement de toute consommation de drogues au cours des dernières 24 heures (y compris le médicament d'étude), un carnet de sommeil et une liste de contrôle sur le retrait de la marijuana.⁵ Le journal de sommeil contenait 5 questions et 2 échelles analogiques visuelles. Les questions étaient : « À quelle heure êtes-vous allé vous coucher la nuit dernière ? », « À quelle vitesse êtes-vous endormi (en quelques minutes) ? », « Combien de fois êtes-vous réveillé durant la nuit pendant plus d'une minute ou deux (numéro de liste et temps total éveillé) », « À quelle heure êtes-vous réveillé ce matin ? », et "À quelle heure êtes-vous sorti du lit ce matin ?". Les deux échelles visuelles ont évalué les caractéristiques de la période de sommeil précédente. En réponse à la question « Quand vous vous êtes levé ce matin, vous vous êtes senti ... », les participants ont marqué « épuiser » sur l'extrémité gauche et « rafraîchie » sur l'extrémité droite. En réponse à la question de "Dans l'ensemble, votre sommeil la nuit dernière a été :", les participants ont marqué "très agité" sur la gauche et "très solide" sur l'extrémité droite. Ce journal intègre des aspects de sommeil généralement évalués dans les études cliniques et de recherche et sont des composants de la plupart des journaux de sommeil dans l'utilisation actuelle. La liste de contrôle du retrait de la marijuana a évalué les symptômes d'humeur et de sevrage.⁵ Elle est composée de 29 articles évalués sur une échelle de 4 points (0-aucun à 3-grave). Un score d'inconfort de retrait est calculé à partir de 10 des éléments trouvés pour être les plus sensibles aux états subjectifs après le retrait de l'utilisation chronique de la marijuana (score maximum de 30). Les 10 éléments pour le score d'inconfort sont : la colère, l'envie de marijuana, l'humeur déprimée, diminution de l'appétit, maux de tête, irritabilité, nervosité, agitation, difficulté de sommeil, et des rêves étranges.

Tests d'évaluation

Un système informatisé d'évaluation de performance a été employé pour évaluer une série de performances cognitives comprenant la mémoire, le temps de réaction, et la reconnaissance spatiale. Les tâches spécifiques comprenaient un temps de réaction simple (obligeant l'interprète à appuyer sur la barre d'espace dès qu'un flocon de neige apparaissait à l'écran), raisonnement logique (indiquer si la relation décrite entre deux symboles était vraie ou fausse)¹¹, correspondance à l'échantillon (voir un bloc de carrés 6 x 6 rouges et verts pendant 3 secondes, puis indiquer après un délai de 5 secondes lequel des deux choix présentés

correspond), tâche de mémoire (l'interprète étudie une chaîne de 6 lettres, puis répond si la lettre apparaissant était dans le chaîne d'origine ou non), et une durée de fonctionnement de la mémoire continue ('1-back') tâche de nombre (l'interprète indique si le nombre actuellement présenté est le même ou différent de celui qui vient de voir).Les taches prennent environ 20 minutes à remplir.

Autres évaluations

Les changements dans la dépression et l'anxiété autodéclarées ont été évalués à l'aide de l'inventaire de dépression Beck¹² et de l'inventaire d'anxiété Beck¹³. Ces inventaires ont été complétés une fois au cours de la période de référence, le premier jour du médicament, puis de manière hebdomadaires (jours 7, 14 et 21). L'échelle d'Évaluation des changements de l'Université du Rhode Island (URICA) ¹⁴(version de 24 points) a été administrée le premier et dernier jour de l'étude.

Médication

Des comprimés à libération prolongés de Bupropion (Zyban® SR) ont été pris par ceux randomisés au groupe de médicaments actifs de la manière suivante : Pendant les jours 1-3, 150 mg une fois par jour, puis 150 mg deux fois par jour (milieu de la matinée et fin d'après-midi) pour le reste de l'étude (jours 4-21). Ce régime est conforme aux directives du fabricant et de la FDA pour le traitement de la dépendance à la nicotine. Les comprimés de Bupropion ont été reconditionnés dans des capsules de gélatine pour l'administration aveugle. Le Placebo se composait de capsules de gélatine identiques qui contenaient de la gélatine (Nature's Way, 10 gr/650 mg). De plus, à chaque administration de médicaments, les participants ont consommé une capsule d'apparence identique qui contenait 25 mg de vitamine B2 (riboflavine). La Riboflavin peut être détecté dans l'urine par l'utilisation de la fluorescence UV et a été utilisé comme une mesure de la conformité des médicaments.¹⁶

Procédure

L'étude était une conception entre les sujets où les participants ont été aléatoirement assignés pour recevoir le bupropion ou le placebo après une période de base de 7 jours (jours de 7 à 1; voir la fig. 1). Un régime en double aveugle de placebo ou de bupropion a commencé le jour 1 et a continué pendant 21 jours. Les participants ont été autorisés à poursuivre leur utilisation habituelle de la marijuana jusqu'au jour 8 :Le jour de l'arrêt, après aucun autre apport n'a été autorisé. Permettre une semaine de traitement médicamenteux avant l'arrêt de l'utilisation de la marijuana est conforme aux lignes directrices établies pour l'utilisation du bupropion dans le traitement de la dépendance au tabac et à la nicotine.

Les participantes n'utilisaient pas des contraceptifs oraux, mais devaient utiliser d'autres formes de contraception. Des tests de grossesse urinaires ont été performé à chaque visite de laboratoire. Les femmes ont terminé un journal de cycle menstruel et ont commencé l'étude les jours 5-14 de leur cycle. Les participants qui ont consommé du tabac et de la caféine ont continué leur consommation aux niveaux préétudiés tout au long de l'étude. Les participants

ont reçu une formation sur les tâches de performance informatisées pendant la semaine de base afin d'établir des performances stables, et ont reçu des instructions sur la façon de remplir le journal quotidien. Les participants se sont rendus au laboratoire tous les jours du lundi au vendredi. Ils ont fourni un échantillon d'urine qui a été analysé quantitativement pour les métabolites de THC (voir ci-dessous) et pour la présence/absence d'autres drogues d'abus (Instant-View® Multi-Drug Screen Urine Test, Alfa Scientific Designs, Inc). L'urine a été analysée sous lumière ultraviolette pour la fluorescence de riboflavine par deux observateurs. Les participants ont complété un test informatisé d'évaluation du rendement. Des journaux intimes ont été recueillis et des médicaments ont été distribués.

Analyses des échantillons urinaires et vérification d'abstinence

Des échantillons d'urine ont été envoyés à un laboratoire commercial (Quest Diagnostics, Cambridge, MA) où ils ont été examinés par immunoanalyse pour le métabolite de THC : 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC- COOH). Des concentrations de créatinine urinaire ont également été mesurées pour évaluer la concentration d'urine. Le seuil de détection du THC-COOH était de 20 ng/mL. Les échantillons positifs pour ce métabolite ont fait l'objet d'une analyse plus approfondie par chromatographie gazeuse couplée à la spectroscopie de masse (GC/MS) afin d'obtenir une concentration quantitative de THC-COOH.

Les échantillons prélevés après le jour 8 (Jour de l'arrêt) ont été évalués plus en détail pour des preuves d'une nouvelle utilisation de la marijuana. La définition opérationnelle de ce critère était que le rapport cannabinoïde/créatinine d'un jour donné ne pouvait pas être supérieur de 50 % au rapport obtenu dans l'échantillon d'urine de la veille. Cette définition de l'utilisation de marijuana est basée sur des données provenant d'études cliniques contrôlées sur des profils d'excrétion urinaire de métabolites de créatinine et de marijuana après l'administration de la marijuana chez l'homme¹⁷⁻¹⁹ et a été utilisée dans une étude précédente dans ce laboratoire⁴.

Support psychosocial

Les participants ont subi des séances hebdomadaires d'une thérapie d'amélioration motivationnelle (MET) qui a été adaptée et utilisée pour la dépendance à la marijuana²⁰. Ce traitement a été adopté des manuels utilisés dans le projet Match²¹ et le CSAT Multi-Site Marijuana Treatment Project²². Trois séances de MET individuelles (une fois au cours de la semaine précédant le jour de l'abandon, puis une fois au cours de chaque semaine d'abstinence) ont été menées par un psychologue formé au MET. Cette thérapie a un soutien empirique à la fois pour la dépendance à la marijuana²³ et la dépendance à l'alcool²⁴.

Résultats

-Abstinence et conformité aux médicaments :

Les niveaux urinaires du métabolite primaire de THC sont rapportés dans la figure 1. Les niveaux moyens de ce métabolite variaient entre 260 et 468 ng/mL pendant les jours d'étude avant le jour 8-(jour d'arrêt). Une forte baisse a été observée dans les 2 premiers jours de l'abstinence, mais des niveaux détectables étaient encore évidents (bien qu'ils continuent à diminuer) à la fin de la deuxième semaine d'abstinence. Les niveaux moyens au cours des 5 derniers jours de l'étude étaient 42, 31, 29, 37 et 27 ng/mL respectivement. Deux observateurs ont examiné des échantillons d'urine prélevés de chaque visite en laboratoire pour la fluorescence. Tous les échantillons étaient positifs pour la riboflavine indiquant l'ingestion récente du médicament. Comme prévu, tous les échantillons d'urine étaient positifs pour les métabolites de THC ; tous les échantillons étaient négatifs pour d'autres drogues d'abus.

-Score d'inconfort du retrait

Le score moyen d'inconfort du retrait calculé à partir de la liste de contrôle du retrait (figure 2) a augmenté à la fin de l'étude par rapport à la semaine de référence, bien que dans l'ensemble, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. L'analyse du changement des valeurs de base a indiqué qu'après cessation de la prise de marijuana (jours 8 à 21), les scores d'inconfort ont augmenté de manière significative pour les sujets placebo-traités mais pas pour les sujets bupropion-traités.

-Score de fringale

De même, les scores d'envie ont eu tendance à augmenter à partir des jours de référence jusqu'à la fin de l'étude, bien que cet effet ait manqué de signification statistique (fig. 3). Cependant, une analyse plus approfondie utilisant le changement de pourcentage des scores a indiqué que les sujets placebo-traités ont sensiblement augmenté leurs évaluations d'envie suivant la cessation de marijuana et ces évaluations sont restées sensiblement élevées de la ligne de base pendant les deux semaines de traitement, tandis que les patients Bupropion-traités n'ont pas montré une augmentation d'envie, et en outre, ces évaluations étaient sensiblement inférieures au groupe placebo-traité pendant les semaines de retrait.

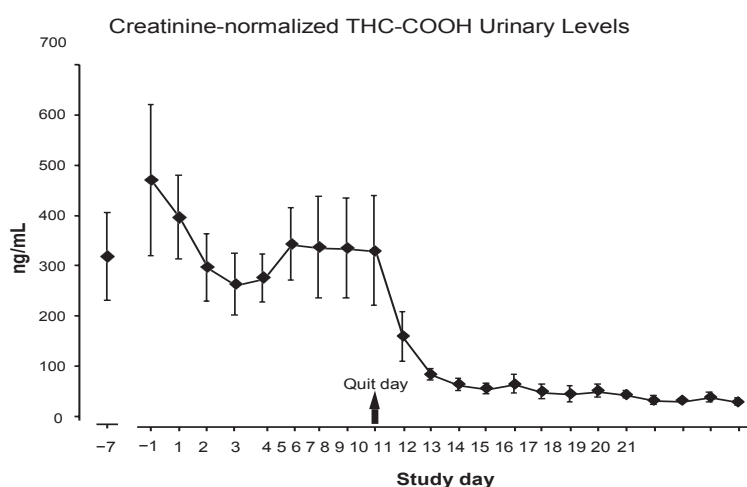


Figure 1. Niveaux des métabolites urinaires de THC des 9 participants ayant terminé l'étude

-Inventaire d'anxiété et de dépression Beck :

Les scores de l'inventaire de dépression étaient inférieurs à 10 à une exception pour un sujet sous placebo pendant la période de référence et sont restés bas tout au long de l'étude. Aucun changement significatif n'a été observé pour la phase d'étude ou le traitement des médicaments. De même, les scores de l'inventaire d'anxiété étaient faibles (moins de 6 à l'exception du même sujet pendant la période de référence), mais ils ont montré une diminution significative dans l'ensemble de l'étude qui a été plus faible après une semaine de retrait comparativement à la base pour les deux groupes. Il n'y avait aucune différence due au traitement médicamenteux.

-Mesures de sommeil

L'analyse des enregistrements et des entrées quotidiennes du journal indiquaient que le temps de sommeil total diminuait légèrement pour les deux groupes au cours de la première semaine de retrait et se rétablissait quelque peu au cours de la deuxième semaine de retrait. À partir des données du journal, les participants ont dormi en moyenne 7,3 heures pendant la période de référence, 6,8 heures (30 minutes de moins) pendant la première semaine de retrait et 7 heures pendant la deuxième semaine de retrait. Ces changements n'étaient pas statistiquement significatifs. Les deux groupes ont montré des tendances similaires et il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes. La latence à s'endormir n'a pas varié selon le groupe de drogue ou la semaine d'étude, mais pendant la première semaine de sevrage, une fois que les participants se sont endormis, ceux du groupe de bupropion ont eu tendance à mieux dormir : le réveil après le début du sommeil a montré que le groupe de bupropion était éveillé 10,1 % de la période de sommeil contre 14,2 % pour le groupe traité par placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Les cotes d'échelle analogiques visuelles de la qualité du sommeil sont demeurées stables tout au long de l'étude.

Les cotes de l'échelle de somnolence de Stanford ont légèrement diminué (ce qui indique une plus grande vigilance) au cours de l'étude (passant d'une moyenne de 2,6 au départ à 2,0 au cours de la deuxième semaine de sevrage), mais n'étaient pas statistiquement significatives entre les groupes ou au cours des semaines de l'étude.

-Tests cognitive

La performance sur les deux essais d'évaluation cognitive s'est améliorée au cours des semaines d'étude. Les mesures de débit du rendement (c.-à-d. les réponses correctes par unité de temps) sur la tâche de performance continue («1-back») se sont améliorées d'une moyenne de 102 réponses correctes par minute au cours du test de référence à 124 au cours de la deuxième semaine de retrait. Les valeurs de raisonnement logique ont augmenté d'une moyenne de 28,4 au cours de la ligne de base à une moyenne de 36,4. Les performances des autres tests ont également montré des scores généralement croissants, mais ces changements n'étaient pas statistiquement significatifs. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les groupes placebo- et bupropion-traités.

-Analyses d'achèvement :

Vingt-deux (22) participants ont terminé la semaine de référence et ont été randomisés dans un groupe de traitement. Sur les 10 randomisés au traitement de bupropion, 50% ont terminé l'étude de 21 jours. Sur les 12 randomisés au traitement placebo, 4 ont terminé l'étude (33% d'achèvement).

Discussion :

Le bupropion s'est avéré efficace pour réduire les symptômes de sevrage et pour réduire les fringales lors d'arrêt de tabagisme^{25,26}. Une justification pour l'utilisation du bupropion pour traiter la dépendance de cannabis et les symptômes de sevrage repose sur la similitude des symptômes de sevrage des cigarettes et du cannabis.^{27,28} cependant, les rapports sur l'utilisation du bupropion pour traiter des symptômes de sevrage de marijuana ont été négatifs. Carpenter et d'autres.²⁹ ont conclu que le bupropion n'a pas allégé les symptômes de sevrage (en particulier l'irritabilité) au cours d'une étude de 13 semaines sur le traitement ambulatoire. L'étude de Haney et d'autres⁸ en milieu hospitalier sur le tabagisme de marijuana suivi du tabagisme de placebo ont prouvé que le bupropion a augmenté plutôt que diminué quelques symptômes de retrait. L'ensemble des deux chercheurs concluent que le bupropion aurait une utilité limitée, le cas échéant, dans le traitement de la dépendance à la marijuana. La présente étude a testé le bupropion dans un paradigme basé sur les programmes de sevrage tabagique et a évalué l'efficacité du médicament au cours de la période où les symptômes sont généralement les plus forts³ et a démontré que deux mesures importantes des effets du sevrage subjectif de la marijuana — un score d'inconfort de retrait composite et des envies de fumée autodéclarées — ont augmenté pour les participants traités par placebo, mais ont demeuré constant pour les participants traités par le bupropion pendant une période de sevrage de 14 jours.

La sélection des participants à cette étude comprenait des personnes qui satisfaisaient aux critères d'abus et/ou de dépendance du DSM-IV, mais, plus important encore, les participants potentiels ont été interrogés pour s'assurer qu'ils satisfaisaient strictement aux critères d'abus et/ou de dépendance, ils avaient eu une difficulté à réduire ou à arrêter leur utilisation dans le passé. Nous voulions maximiser nos efforts pour étudier les personnes qui avaient connu des efforts de sevrage perceptibles (et désagréables) dans les tentatives précédentes de réduction ou de cessation de la consommation de la marijuana. Nous avons estimé que la meilleure occasion d'évaluer les effets du bupropion serait chez les personnes qui avaient des problèmes dans le passé et non pas simplement en incluant les personnes qui répondaient aux critères DSM-IV.

Une limitation de l'étude qui est sa petite taille d'échantillon. Nous avons conçu l'évaluation pour inclure uniquement les personnes qui ont terminé la période de retrait de 14 jours. Une évaluation plus définitive de la capacité du bupropion à modifier les effets de sevrage de la marijuana devra inclure une plus grande taille d'échantillon et peut être l'incorporation de méthodes statistiques plus sophistiquées pour traiter les données des personnes qui n'ont pas pu terminer l'étude.

Le taux élevé d'achèvement par le groupe de bupropion est encourageant. Il est possible que ceux traités avec le placebo ont éprouvé des symptômes de sevrage plus graves dans l'ensemble et étaient donc plus susceptibles d'abandonner, mais cela nécessitera une expérimentation supplémentaire. Le succès dans le traitement d'arrêt est souvent lié à la capacité de garder des patients inscrits et de continuer à recevoir la pharmacothérapie et le soutien psychosocial³⁶. Si le bupropion allège certains des symptômes de retrait, ceci peut contribuer à une conservation améliorée. Bupropion est un médicament sous ordonnance qui ne devrait pas causer de problèmes chez les personnes dépendantes de la marijuana, mais on peut dire autrement pour les personnes en bonne santé. Lorsqu'il est prescrit aux doses recommandées pour le retrait de la nicotine, les effets secondaires incluent une faible incidence de bouche sèche, éruptions cutanées, tremblements, et des étourdissements. L'insomnie a été rapportée par 31% de ceux prenant le médicament dans un essai de dose-réponse³⁷. Des effets secondaires plus sérieux tels que des crises sont possibles et donc le médicament n'est pas recommandé pour des individus avec des antécédents épileptiques ou chez les patients boulimiques, particulièrement à des doses supérieures aux doses recommandées. Notre expérience (dans un échantillon certes petit) indiquerait que lorsqu'il est prescrit aux doses recommandées, le bupropion est bien toléré chez les individus dépendants au cannabis.

Cette étude indique que le bupropion peut être efficace en soulageant quelques symptômes de sevrage qui se produisent après cessation de l'utilisation chronique de marijuana. Les changements observés dans les scores d'inconfort de retrait et les fringales dans le groupe placebo-traité n'ont pas été observés dans le groupe traité par bupropion-. Ce sont des résultats préliminaires mais encourageants pour l'utilisation du bupropion comme agent pharmacothérapeutique potentiel dans le traitement du sevrage de marijuana.

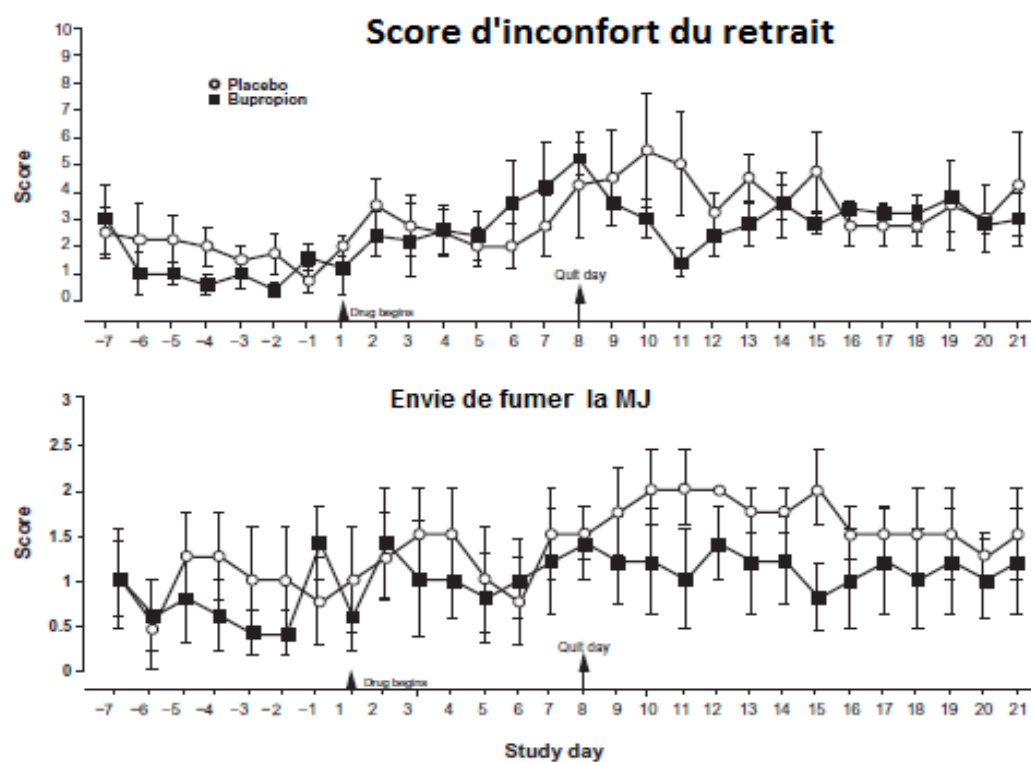


Figure 2. Scores d'inconfort du retrait et de l'envie journaliers.

Atomoxetine

Carlos F. Tirado¹, Marina Goldman², Kevin Lynch², Kyle M. Kampman², and Charles P. Obrien²

¹University of Texas Southwestern Medical Center Division on Addictions, 5323 Harry Hines Blvd, Dallas, TX 75390-8564, USA

²University of Pennsylvania Treatment Research Center, 3900 Chestnut Street, Philadelphia, PA 19004, USA

Intro

Les utilisateurs de marijuana démontrent uniformément des affaiblissements dans l'attention, la fonction exécutive et l'inhibition, qui ressemblent aux déficits vus dans le trouble de déficit et de l'attention avec ou sans hyperactivité TDAH. Nous avons émis l'hypothèse que le ciblage des déficits cognitifs associés à la consommation chronique de marijuana par le biais de médicaments contre le TDAH peut aider à identifier un agent thérapeutique pour la dépendance à la marijuana. Des publications récentes sur la pharmacothérapie du TDAH chez les adultes et les adolescents ont préconisé l'utilisation de médicaments à faible potentiel d'abus (par ex : atomoxétine et bupropion) chez les personnes ayant une consommation comorbide de marijuana (Kratochvil et d'autres., 2006; Wilens, 2006). Nous croyons que l'atomoxetine, un inhibiteur sélectif de recapture de noradrénaline peut donc être utile dans le traitement des toxicomanies de marijuana dû à ses effets d'amélioration cognitifs et à un risque bas d'abus.

Treize sujets ont participé à une étude ouverte de 11 semaines pour déterminer la faisabilité, l'innocuité et la tolérance de l'atomoxetine pour les personnes qui cherchent un traitement pour la dépendance à la marijuana.

Méthode

Une étude ouverte durant 11 semaines a été menée pour déterminer la faisabilité, l'innocuité et la tolérance de l'atomoxetine pour les personnes qui cherchent un traitement pour la dépendance à la marijuana. L'essai a été examiné et approuvé par la Commission d'examen institutionnel de l'Université de Pennsylvanie. Les sujets ont été recrutés par le biais d'annonces imprimées dans les médias locaux. Toutes les visites ont été effectuées par un médecin d'étude dans les bureaux de recherche clinique du CENTRE D'ETUDE D'ADDICTOLOGIE. Après une description complète du processus aux sujets, le consentement éclairé écrit a été obtenu avant le début de l'étude. Tous les sujets ont déclaré que leur objectif était l'abstinence complète de la marijuana. Tous les sujets répondaient aux critères DSM-IV pour la dépendance à la marijuana. Les sujets ont été exclus pour d'autres troubles actifs de l'humeur, l'anxiété ou des troubles psychotiques, d'autres dépendances aux substances (à l'exception de la nicotine), des problèmes médicaux majeurs ou un diagnostic antérieur de TDAH. Les sujets ont reçu un remboursement financier pour la réalisation des évaluations hebdomadaires des études.

Les sujets ont reçu une dose flexible d'atomoxétine (de 25 à 80 mg par jour) selon la tolérance individuelle. En comparaison, la dose quotidienne maximale recommandée d'atomoxétine chez les adultes atteints de TDAH est de 100 mg/jour. Le consentement éclairé et les évaluations de base ont été recueillis lors de la première visite d'étude (semaine 1a). Les sujets sont ensuite retournés pour une deuxième visite dans les 48 heures pour examiner les résultats de laboratoire, pour délivrer un rapport de rétroaction personnelle et pour recevoir leur dose initiale de médicament (semaine 1b). Tous les sujets ont commencé par une dose initiale de 25mg atomoxétine. Au cours des 2 semaines suivantes, la dose de médicament a été augmentée vers une dose cible de 80mg/jour. À la fin de la semaine d'étude 3, les sujets ont été maintenus sur leur dose maximale tolérée (25, 40 ou 80mg/jour). À chaque semaine d'étude, les sujets ont eu un entretien de 15 à 20 minutes avec le médecin d'étude pour examiner les événements indésirables, l'observance des médicaments et de promouvoir l'abstinence complète de la marijuana. Les sujets sont restés sur une dose stable de médicament jusqu'à la 9^{ème} semaine d'étude et ont été effilés du médicament lors des semaines d'étude 10 et 11.

La consommation de marijuana à la ligne de base et à des intervalles hebdomadaires a été mesurée par le suivi chronologique (time line follow back TLFB, enregistré comme pourcentage de jours d'abstinence pour l'analyse des données) et par des analyses urinaires qualitatives hebdomadaires UDS (à une limite standard de 50ng/dL) (Sobell et Sobell, 1992). Aucune tentative n'a été faite pour mesurer formellement le retrait de la marijuana. L'index de sévérité de l'addiction 5e édition (ASI) a été administré à la ligne de base et à la fin de la semaine d'étude 11 (McLellan, 1992). Toutes les statistiques démographiques et descriptives sont présentées en pourcentages et en moyens.

Résultats

Durant les huit semaines de recrutement, vingt et une personnes ont signé un consentement éclairé pour l'essai et quatorze sujets ont commencé le traitement. Un sujet qui a commencé à prendre des médicaments a été exclu de l'analyse parce qu'il n'avait pas de consommation de marijuana sur le suivi chronologique TLFB hebdomadaire et des analyses urinaires négatifs à la ligne de base et tout au long de l'essai. Huit sujets (8/13) ont terminé l'essai de onze semaines.

Les sujets dans le groupe de médication étaient principalement masculins (77%), âge moyen 34.5 ans ($\sigma=11.3$), et ont employé la marijuana 16/ 30 derniers jours. La dose finale Moyenne d'atomoxétine était de 62,3 mg par jour ($\sigma=23,8$). L'analyse des effets mixtes des données de la TLFB a montré une tendance à la réduction de l'utilisation qui n'était pas statistiquement significative et une augmentation numérique des jours d'abstinence.

En utilisant la dernière observation reportée pour tenir compte du sevrage précoce du sujet, l'analyse urinaire hebdomadaire dans le groupe d'étude n'a pas confirmé la tendance de TLFB. Quatre-vingt-quatorze pour cent de tous les analyses urinaires (146 sur 156) étaient positives pour le THC au cours de l'essai de 11 semaines. Cet écart entre UDS et TLFB peut s'expliquer en partie par la longue demi-vie des métabolites de THC faisant des UDS une mesure insensible de la réduction de l'utilisation de MJ. En dépit de l'absence de réduction significative de l'utilisation, les sujets ont connu une réduction approximative de deux fois en

ce qui concerne l'anxiété et la dépression, et une réduction des scores de sévérité de problème de famille et de sévérité des problèmes psychiatrique (tableau 1).

D'une préoccupation particulière, les sujets dépendants de la marijuana prenant de l'atomoxétine ont connu un nombre excessif d'événements indésirables gastro-intestinaux (GI). Dans l'ensemble, 10 des 13 sujets (77%) ont connu un événement gastro-intestinal léger à modéré défini comme des nausées, des vomissements, dyspepsie et des diarrhées. Deux sujets (Fig. 1 : sujets 1 et 4) se sont retirés de l'essai aux semaines 2 et 3 respectivement citant l'inconfort de la dyspepsie et des diarrhées comme raison de l'arrêt. Seulement 7 des 13 sujets ont pu tolérer la dose cible de 80mg et seulement 2 de 13 sujets ont toléré la dose cible de 80mg sans effets indésirables rapportés. La bouche sèche a été rapportée chez 5 des 13 sujets. L'augmentation liée aux médicaments de l'anxiété a été rapportée chez 2 des 13 sujets. D'autres événements physiques défavorables tels que les maux de tête, l'insomnie, l'arthralgie et des problèmes urogénitaux se sont produits chez 7 de 13 sujets. En plus des auto-déclarations d'événements indésirables, le score composite moyen de gravité des problèmes médicaux de l'ASI a été multiplié par deux (tableau 1), mais n'a pas été significativement corrélé avec la dose totale de médicaments pris au cours de l'essai (spearman's $\rho = 0,335$, $p = 0,416$, $n=8$).

Discussion

Cette étude ouverte suggère que l'atomoxétine est limitée à aucune utilité dans le traitement de la dépendance à la marijuana et est associée à des événements indésirables gastro-intestinaux cliniquement significatifs. Ceci est particulièrement pertinent puisque des articles cliniques récents de cas et d'examen dans des publications scientifiques ont préconisé l'utilisation de l'atomoxétine pour le traitement du TDAH chez les personnes dépendantes de la marijuana et d'autres drogues de l'abus (Kratohvil et autres, 2006 ; Wilens, 2006). Pris en compte d'une étude négative antérieure de bupropion pour le retrait de la marijuana, il semblerait que les agents cognitifs non-stimulant et améliorant de l'humeur ne sont pas des composés prometteurs pour le traitement de la dépendance à la marijuana.

Bien que l'abstinence été l'objectif pour tous les sujets participants à l'essai, l'absence d'interventions psychosociales ou comportementales supplémentaires au-delà d'une brève visite d'un médecin d'étude peut avoir contribué à l'absence d'une réduction significative de la consommation de marijuana. Cela n'est pas surprenant, car les essais antérieurs d'intervention psychosociale et comportementale ont démontré une efficacité faible à modérée dans la réalisation d'une abstinence soutenue de la marijuana (Budney et d'autres., 2000; Dennis et d'autres., 2004; Stephens et d'autres., 2000). Bien qu'il n'y ait pas de groupe témoin à comparer, l'absence d'une réduction significative de la consommation autodéclarée et d'un pourcentage élevé d'urine positive au THC tout au long de l'essai est révélatrice d'une efficacité limitée dans des conditions de contrôle, à moins qu'elle ne soit associée à un traitement psychosocial ou comportemental.

Environ 22% des participants admissibles ont commencé la médication, ce qui pourrait signaler une ambivalence à l'utilisation de médicaments pour contrôler la consommation de marijuana. Bien qu'il y ait eu une tendance démontrable vers la réduction autodéclarée de la consommation de marijuana, la réduction soutenue de la consommation n'a pas été observée

ou vérifiée par l'UDS. Les huit sujets qui ont terminé l'essai ont connu des réductions des symptômes d'anxiété et une amélioration du comportement social et familial ainsi qu'une réduction globale des symptômes dépressifs par rapport à la ligne de base.

Le taux étonnamment élevé d'événements indésirables gastro-intestinaux chez ces sujets est préoccupant. Étant donné que le retrait de la marijuana n'a pas été officiellement mesuré dans cette étude, il est certainement possible que les sujets éprouvaient des symptômes de sevrage de marijuana (qui comprennent l'inconfort gastro-intestinal) au cours de l'essai quand ils ont essayé d'arrêter ou de réduire la consommation (Budney et d'autres., 2004) Bien que la consommation de marijuana n'ait pas diminué de façon significative au cours de l'essai, toute tentative de réduire ou d'arrêter la consommation de marijuana peut avoir entraîné des symptômes de sevrage. On sait que la marijuana (par l'activité CB1) peut réduire la motilité intestinale et ainsi prolonger l'exposition de l'atomoxétine à la muqueuse gastro-intestinale, ce qui peut conduire à une irritation gastro-intestinale qui pourrait encore aggraver les symptômes gastro-intestinaux liés au sevrage. (Crocì et d'autres., 1998; Izzo et d'autres., 2000). L'observation des événements indésirables gastro-intestinaux peut suggérer une interaction précédemment non décrite entre l'atomoxétine et les métabolites cannabinoïdes ou l'irritation directe de la lumière intestinale par l'atomoxétine ayant pour résultat des symptômes gastro-intestinaux imprévus chez les utilisateurs chronique de marijuana Ces résultats justifient d'avantage investigation et de vigilance de la part des cliniciens utilisant l'atomoxétine chez les patients présentant une dépendance connue ou subclinique de marijuana et des symptômes gastro-intestinaux inexplicables.

Variable (N=8)	Référence (σ)	Fin d'étude (σ)	Valeur p
ASI Composite			
Médical	0.21 (0.31)	0.50 (0.34)	0.15
Famille	0.35 (0.3)	0.18 (0.19)	0.09
Psychiatrique	0.29 (0.19)	0.17 (0.19)	0.2
Drogue	0.19 (0.11)	0.20 (0.08)	0.8
Alcool	0.13 (0.02)	0.06 (0.09)	0.16
Travail	0.73 (0.25)	0.77 (0.23)	0.40
Judiciaire	0.02 (0.04)	0.00 (0.00)	0.18
BDI	12.6 (9.7)	7.3 (4.4)	0.107
BAI	13.3 (13.5)	5.8 (8.9)	0.71

Tableau 1 :

Comparaison des variables de référence et de fin d'étude

Vilazodone

Aimee L. McRae-Clark, Pharm.D.¹, Nathaniel L. Baker, M.S.², Kevin M. Gray, M.D.¹, Therese Killeen, Ph.D.¹, Karen J. Hartwell, Ph.D.^{1,3}, and Susan J. Simonian, Ph.D.⁴

¹Department of Psychiatry, Medical University of South Carolina

²Department of Public Health Sciences, Medical University of South

Carolina ³Ralph H. Johson VA Medical Center

⁴Department of Psychology, College of Charleston

Intro

L'enquête en cours était basée sur l'hypothèse qu'un médicament combinant à la fois un agoniste partiel 5-HT_{1A} et des propriétés d'inhibition de la recapture de la sérotonine peut tenir plus prometteur pour le traitement des troubles de consommation de cannabis. Le Vilazodone est un agent nouvellement disponible qui combine l'activité antidépresseur de l'inhibition de recapture de la sérotonine avec l'activité agoniste partielle pour 5-HT_{1A}. Vilazodone a été approuvé par la FDA pour le traitement des épisodes aigus de trouble dépressif majeur. Ce médicament n'a pas été précédemment évalué comme traitement potentiel pour la dépendance de cannabis ; cependant, compte tenu de son double mécanisme d'action sérotoninergique, il peut s'agir d'une pharmacothérapie prometteuse.

Méthodes

Cette étude était un essai de 8 semaines, en double aveugle, contrôlé par placebo d'une dose flexible de vilazodone (jusqu'à 40 mg/jour) chez des personnes dépendantes du cannabis menée entre août 2012 et août 2014. Les participants ont été recrutés principalement par le biais de publicités dans les médias et sur Internet.

Toutes les procédures ont été menées conformément aux lignes directrices des bonnes pratiques cliniques et à la Déclaration d'Helsinki et ont reçu l'approbation de la Medical University of South Carolina Institutional Review Board. Tous les participants ont donné un consentement écrit et éclairé avant la participation à l'étude.

Pour être admissibles à la participation, les personnes devaient être âgées de 18 à 65 ans et satisfaire aux critères DSM-IV¹ pour la dépendance actuelle au cannabis. Les critères d'exclusion comprenaient la dépendance actuelle à l'égard de toute autre substance (à l'exception de la caféine et de la nicotine); antécédents de trouble psychotique, bipolaire ou alimentaire; risque suicidaire ou homicide actuel; traitement actuel par des médicaments psychoactifs (à l'exception des stimulants et des sédatifs/hypnotiques non benzodiazépines) ou des inhibiteurs du CYP3A4; maladie séminale grave; grossesse, lactation ou une méthode contraceptive inadéquate; et les patients qui, dans leur opinion, ne serait pas en mesure de se conformer aux procédures ou aux évaluations de l'étude. Tous les participants potentiels ont reçu une évaluation pour les exclusions médicales. L'évaluation médicale a inclus des

antécédents médicaux, l'examen physique courant, les chimies de sang, analyse urinaire de drogue, et le test de grossesse urinaire si indiqué.

L'entrevue clinique structurée pour DSM-IV (SCID-IV)² a été employée pour évaluer des exclusions psychiatriques. La consommation de cannabis pendant les 90 jours précédant l'entrée à l'étude a été estimée à l'aide du Time-Line Follow-Back (TLFB)³, et les données de la TLFB ont été recueillies chaque semaine tout au long de l'étude. Les niveaux d'envie de cannabis ont été évalués au dépistage et hebdomadaires à l'aide du Questionnaire sur l'envie de marijuana (MCQ)⁴. L'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A)⁵ et l'échelle de dépression de Hamilton (HAM-D)⁶ ont été administrées au dépistage et les semaines 1, 4, 6 et 8. Des tests quantitatifs de cannabinoïdes d'urine (TCU) ont été effectués au criblage et d'une façon hebdomadaire tout au long de l'étude. Les TCU ont été effectués à l'aide du système AXSYM® d'Abbott Laboratories, avec un TCU négatif défini comme une valeur inférieure à 50 ng/ml pour les cannabinoïdes.

Les deux groupes ont reçu trois séances auxiliaires de thérapie d'amélioration motivationnelle (MET) pendant l'étude. La première séance de MET a eu lieu avant l'initiation des médicaments et une deuxième séance s'est produite environ une semaine plus tard ; une troisième session a eu lieu à la semaine 4. Les participants ont rempli une série de feuilles de travail initiales (Feuille de synthèse de l'utilisation de la marijuana, Questionnaire sur l'auto-efficacité, Échelle des problèmes de marijuana, Questionnaire sur les raisons de cesser de fumer)⁷ à partir desquelles des rapports de feedback personnalisés (PFR) ont été préparés. Ces PFR ont été utilisés pour amorcer la discussion de session sur la fréquence de consommation de cannabis des participants, les problèmes liés à la consommation, les raisons de cesser de consommer, les situations à risque élevé d'utilisation continue ou future et les objectifs à court et à long terme liés à la réduction de la consommation.

La randomisation⁸ a été employée pour déterminer l'affectation de traitement. Les variables de randomisation comprenaient le sexe et la présence ou l'absence d'anxiété ou de troubles dépressifs. Les comprimés de vilazodone et de placebo ont été fournis par Forest Pharmaceuticals. Le médicament a été lancé à une dose de 10 mg par jour pendant sept jours, puis augmenté à 20 mg par jour pendant sept jours, suivis de 40 mg par jour si toléré. Des ajustements de dosage ont été apportés au besoin par un personnel médical qualifié. Les effets secondaires des médicaments ont été évalués chaque semaine par un clinicien en posant au participant des questions ouvertes telles que « Avez-vous eu des problèmes ou des effets secondaires depuis que nous vous avons vu la dernière fois (comme le rhume, la grippe, les nausées, les maux de tête ou tout autre problème)? » Le type d'événement indésirable, la gravité de l'événement indésirable, la relation avec les médicaments d'étude, les mesures prises et les résultats ont été enregistrés. La conformité de médicament a été passée en revue hebdomadaire en utilisant le rapport patient et le compte des pilules.

Les participants ont reçu une indemnisation hebdomadaire nominale pour les carnets de médicaments retournés, les bouteilles de pilules et les pilules inutilisées (10 \$). Afin d'améliorer la rétention des études, la gestion des éventualités a été utilisée pour récompenser la fréquentation hebdomadaire des visites. Les participants ont reçu une augmentation de l'incitatif en espèces à partir de 5 \$ et augmente de 5 \$ par semaine, à compter de la semaine 1, avec toute visite hebdomadaire manquée sans justification résultant en une remise à 5 \$ de

l'incitatif en espèces. De plus, les participants ont reçu des primes en espèces pour avoir terminé la semaine 1 (20 \$) et la semaine 8 (40 \$).

Analyse statistique :

L'hypothèse principale était que les participants cannabis-dépendants recevant la vilazodone auraient augmenté des chances de soumettre des TCU hebdomadaires négatifs pendant le traitement d'étude contre ceux recevant le placebo pendant un essai clinique randomisé de 8 semaines. Une approche d'intention de traiter (ITT) comprenant tous les participants randomisés a été utilisée comme analyse d'efficacité primaire. Pour l'analyse ITT, ceux perdus au suivi ou les visites d'étude manquantes ont été considérés comme échecs au test urinaire de drogue. L'étude a été alimentée pour détecter un taux de 29% de TCU négatifs chez les participants recevant de la vilazodone, comparativement à 11% chez les participants placebo pris plus de 8 visites hebdomadaires. Ces estimations ont été tirées d'un essai pilote antérieur visant à compléter la gestion des éventualités ciblant la dépendance au cannabis⁹. Avec 8 observations prises sur chaque participant et une autocorrélation projetée de 0,5, nous aurions 80% de puissance avec deux côtés $\alpha = 0,05$ pour détecter la différence déclarée de 18% dans les proportions de TCU négatifs avec 24 participants par groupe. En supposant un taux d'attrition de 35 %, la taille de l'échantillon a été gonflée à 38 participants par groupe.

Avant l'analyse primaire, les statistiques descriptives étaient compilées pour tous les participants et comparées entre les groupes de traitement. Un test de somme Wilcoxon Rank a été utilisé pour comparer les mesures continues démographiques et cliniques de base entre les groupes de traitement, tandis que le test normal Chi-carré a été utilisé pour comparer la relation pour les variables catégorielles et ordinales (test exact de Fisher a été utilisé le cas échéant). Le résultat principal d'efficacité du vilazodone contre placebo sur la proportion des TCU négatifs analysés au cours de la période de traitement de 8 semaines. Un modèle de régression logistique de mesures répétées utilisant les méthodes des équations d'estimation généralisées¹⁰ a été appliqué pour estimer l'effet global de la vilazodone sur des résultats d'essai pendant le traitement actif. Le temps entre la mesure de base et le premier TCU négatif a été évalué entre les groupes de traitement à l'aide d'un test log Rank. Des niveaux de cannabinoïdes ajustés à la créatinine- ont été examinés pendant le traitement entre les groupes utilisant un modèle linéaire d'effets mélangés. Les niveaux de cannabinoïdes ont été mesurés chaque semaine et ajustés pour les niveaux de créatinine mesurés simultanément. En raison de la non-normalité des résidus de modèle, les rapports cannabinoïdes-créatinines ont été transformés en logarithme naturel. Une analyse secondaire à l'aide de modèles linéaires généralisés d'effets mixtes linéaires a été élaborée pour évaluer l'effet de la vilazodone sur le nombre de séances hebdomadaires de consommation de cannabis signalées (log-linéaire), la quantité de cannabis utilisée (grammes, logarithme naturel transformé) et l'envie (Marijuana Craving Questionnaire ; MCQ). Les modèles d'étude ajustés à la conception contenaient l'affectation randomisée du traitement, la visite d'étude et les mesures de base des résultats du modèle (le cas échéant). Les caractéristiques démographiques et cliniques de base ont été testées indépendamment pour l'association avec les résultats d'efficacité et ceux associés ont été inclus comme prédicteurs dans les modèles ajustés covariés.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de la version 9.3 de SAS (SAS Institute Inc. Cary, NC, États-Unis). Les résultats sont présentés sous forme de probabilités

ratios/rapports de risque ou de réponses moyennes avec des intervalles de confiance de 95 % (CI). L'importance a été fixée à une valeur p à deux côtés de 0,05 et aucune correction n'a été appliquée aux valeurs p présentées.

Résultats

Inscription et données de base :

L'inscription a eu lieu entre août 2012 et juin 2014, avec 115 sujets sélectionnés pour admissibilité et 38 (33 %) exclus (figure 1). Les caractéristiques cliniques et démographiques de base de tous les participants randomisés sont indiquées au tableau 1. Les participants (n=76) étaient en moyenne âgés de 22 ans et étaient principalement des hommes (n=60, 79 %) caucasiens (n=40, 55%). Les participants randomisés pour recevoir des placebos avaient des niveaux légèrement plus élevés de cannabinoïdes urinaires au dépistage (Moyenne [IC de 95 %] = 764 [353-1176] contre 1109 [649-1568]; p=0,047). D'autres données démographiques et des mesures de base du tabagisme étaient semblables entre les deux groupes randomisés. Les caractéristiques de base ont été examinées pour les associations univariées avec les résultats de consommation de cannabis. L'augmentation de la consommation de cannabis dans les 30 jours précédant l'étude a été significativement associée à une augmentation des niveaux de cannabinoïdes urinaires pendant le traitement (séances totales de p=0,006; séances par jour p=0,012; onces par semaine p =0,0145; joints par jour p =0,033). Bien qu'il ne soit pas statistiquement significatif, le sexe a été modérément associé aux niveaux de cannabinoïdes pendant le traitement d'étude avec des mâles ayant des valeurs inférieures par rapport aux femelles (p=0.073). L'augmentation de la consommation de cannabis avant l'étude n'était pas associée à une augmentation des risques de TCU négatifs pendant le traitement (p>0,20). Cependant, le pourcentage de jours de consommation de cannabis avant l'étude a été associé à une diminution des chances d'atteindre l'abstinence hebdomadaire pendant le traitement à l'étude (RR= 0,91 [0,84 à 0,98] p=0,017).

Rétention d'étude et dosage de médicament :

L'étude a randomisé 76 participants pour recevoir de la vilazodone (n=41) ou un placebo (n=35). Cinquante-neuf des 76 participants randomisés (77,6 %) assisté à au moins une visite d'étude de traitement et ceux randomisés au placebo étaient modérément plus susceptibles d'assister à au moins une visite (vilazodone 28/41 [68,3%] vs placebo 31/35 [88,6%]; Fisher's Exact p=0,050). Moins de la moitié des participants randomisés ont terminé toutes les visites à l'étude (dans l'ensemble : 31/76, 40,8 %; $X^2_1=43,9$, p< 0,001; vilazodone 14/41 [34,2 %] vs placebo 17/35 [48,6 %]; $X^2_1=1.6$, p=0,202). Sur les 608 visites prévues pour la collecte des TCU, 54 % des visites ont été suivies avec succès la collecte d'échantillons (n=331). Les participants randomisés pour recevoir un placebo ont assisté à des visites significativement plus planifiées que ceux randomisés pour recevoir de la vilazodone (vilazodone 138/328 [42,1 %] vs placebo 193/280 [68,9 %]; $X^2_1=43.9$, p <0,001).

Chez les participants qui ont reçu au moins une dose de médicament d'étude, la dose maximale reçue par chaque participant a été compilée. La dose moyenne reçue était de 32 mg ($\sigma=13$) (vilazodone: 25 [14]; placebo: 38[6]). Parmi ceux qui ont reçu au moins une dose de médicament, 68 % (43/63) ont reçu la dose maximale possible (40 mg) et 79 % (50/63) ont

reçu au moins 20 mg. Chez ceux qui ont reçu au moins une dose de vilazodone, 44 % (14/32) ont reçu la dose maximale pendant l'étude et 63 % (20/32) ont reçu au moins 20 mg.

Efficiencie

En raison des différences importantes de rétention des études entre les groupes randomisés, les résultats des TCU provenant à la fois de l'intention de traiter (ITT) et de l'analyse des données disponibles sont présentés. La proportion des TCU négatifs dans les groupes de vilazodone et de placebo à chaque visite est indiquée dans la figure 2 (échantillon d'intention à traiter et données disponibles). La proportion de TCU hebdomadaires négatifs pendant la phase de traitement de l'étude était de 4,6 % (28/608) (vilazodone=5,5 % [18/328] et placebo = 3,6 % [10/280]). Dans l'analyse ITT, il n'y avait aucune différence dans les chances d'un TCU hebdomadaire négatif pendant le traitement entre ceux randomisés à la vilazodone et ceux au placebo (ITT : RR=1.22 [0.24-6.37]; p=0.810). L'analyse des données d'étude disponibles a montré que les participants du groupe de traitement du vilazodone avaient un taux deux fois plus élevé de TCU négatifs par rapport au placebo (vilazodone 18/138 [13,0 %] vs placebo 10/193 [5,2 %], RR=2,65 [0,50 à 14,0], p=0,253); Les sujets qui ont terminé l'étude ont eu des taux d'abstinence semblables à la cohorte entière (vilazodone 17/109 [15.6%] contre placebo 9/130 [6.9%]; OR= 2,17 [0,40 à 11,7], p=0,369). Quatre des 76 participants randomisés ont eu un TCU négatif à la fin de l'étude de 8 semaines (vilazodone 2/41 [4.9%] contre le placebo 2/35 [5.7%], RR=0.85 [0.11-6.34], $X^2_1=0.03$, p=0.871). Bien que les taux de TCU négatifs aient été bas, le temps au premier TCU négatif a été examiné entre les groupes d'étude. Il n'y avait aucun effet significatif du traitement avec le vilazodone à l'heure jusqu'au premier TCU négatif (Log Rank $X^2_1=0,24$, p=0,622).

L'analyse des résultats secondaires comprenait des niveaux hebdomadaires de cannabinoïdes corrigés à la créatinine, des séances hebdomadaires de consommation de cannabis autodéclarées et des quantités normalisées de consommation de cannabis (grammes). Il n'y avait aucun effet significatif du traitement sur les niveaux de cannabinoïdes entre les participants randomisés à la vilazodone par rapport au placebo ($\beta = -0,06$ [-0,61, 0,48], $t_{54} = -0,23$, p = 0,823). Les participants à l'étude ont signalé la fréquence hebdomadaire de consommation de cannabis (séances d'utilisation) et les quantités (grammes) par l'intermédiaire de la TLFB prises à chaque visite. Le traitement à la vilazodone n'a eu aucun effet sur le nombre de séances hebdomadaires de consommation de cannabis signalées (OR [IC à 95 %]=1,02 [0,76 à 1,38], $X^2_1 = 0,04$, p=0,851). Le groupe de vilazodone a rapporté une moyenne de 10.0 séances de consommation de marijuana par semaine tandis que le groupe de placebo a rapporté 9.9 sessions par semaine. Bien qu'il y ait eu une diminution significative de la consommation hebdomadaire de cannabis ($F_{7,258}=10,5$, p< 0,001), il n'y a pas eu d'effet significatif du traitement sur la quantité ($F_{1,57}=-0,3$, p=0,561). Afin d'examiner l'effet du taux différentiel d'abandon sur la consommation déclarée, une analyse des personnes ayant terminé l'étude a été faite avec des résultats tout aussi nuls pour les séances de consommation de cannabis déclarées (OR [IC à 95 %]=1,18 [0,72 à 1,92], $X^2_1 = 0,44$, p= 0,507) et des quantités d'utilisation ($F_{1,29}=0,1$, p=0,802). La fringale a été évaluée à l'aide du score total du MCQ ainsi que des scores de sous-échelle (détermination, émotivité, espérance et compulsion). Les participants randomisés pour recevoir de la vilazodone avaient des scores moyens de sous-échelle modérément inférieurs à ceux randomisés au placebo (vilazodone=8,9 vs placebo 11,3; $F_{1,53}=6,7$, p= 0,012).

Des preuves récentes suggèrent que le sexe peut modifier l'efficacité de la buspirone, un agoniste partiel 5-HT_{1A} avec des propriétés similaires à la vilazodone, sur les résultats de l'abstinence de cannabis¹¹. Bien qu'il ne soit pas différent à la mesure de base (les mâles $\text{Ln}[\text{Cannab}] = 1,06$ créatinine ajusté par rapport aux femelles $1,38$, $p=0,374$), pendant le traitement, les mâles avaient des niveaux de cannabinoïdes moyennes significativement inférieurs à ceux des femelles ($\text{Ln}[\text{Cannab}] = 0,99$ contre $1,72$, $p=0,025$). Dans la cohorte masculine, ceux randomisés pour recevoir la vilazodone ont eu des niveaux numériquement inférieurs de cannabinoïdes que ceux randomisés au placebo ($0,86$ contre $1,16$) tandis que la relation était dans l'autre sens chez les femelles ($1,84$ contre $1,17$). De plus, la prévalence des TCU négatives chez les hommes a augmenté modérément par rapport aux femmes ($5,6\%$ [27-480] contre $0,8\%$ [1/128], $p=0,079$). Bien que les mâles aient eu un taux d'augmentation des TCU négatifs par rapport aux femelles, quand l'analyse primaire d'efficacité est limitée aux mâles, l'effet du traitement avec la vilazodone demeure insignifiant ; l'analyse stratifiée dans la cohorte femelle n'a pas pu être exécutée comme étant due à un nombre insuffisant de TCU négatifs. Malgré les effets sexospécifiques dans les mesures objectives de la consommation de cannabis, la fréquence et la quantité autodéclarées de variables de consommation de cannabis n'ont montré aucun impact significatif du sexe sur les résultats, et il n'y avait pas non plus d'interaction du sexe sur le traitement. En ce qui concerne l'envie, une réduction de la sous-échelle "détermination" du MCQ était évidente chez les participants masculins randomisés à la vilazodone (vilazodone = $7,0$ vs placebo = $10,0$; $F_{1,42}=8,9$, $p<0,001$) mais pas chez les participantes femelles (vilazodone = $12,8$ vs placebo = $12,0$; $F_{1,9}=0,1$, $p=0,761$). Le score total du MCQ et les scores des sous-échelle restants n'ont montré aucun effet du traitement ou du sexe.

Sécurité et tolérance :

La sécurité et la tolérance ont été évaluées à chaque visite d'étude. Un clinicien a évalué les événements indésirables avec une entrevue ouverte et un examen complet des mesures cliniques. Un total de 96 événements a été rapportés chez 25 participants dans le groupe de vilazodone et 73 événements ont été rapportés chez 28 participants dans le groupe de placebo pendant le traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient des maux de tête et des nausées ; Les maux de tête représentaient respectivement $12,5\%$ et $13,7\%$ des événements signalés dans les groupes de vilazodone et de placebo, tandis que les nausées représentaient $17,7\%$ et $9,6\%$. Les plaintes respiratoires, y compris les infections des voies respiratoires supérieures, représentaient $8,3\%$ des plaintes dans le groupe de vilazodone et $20,5\%$ des plaintes dans le groupe placebo. Presque tous les événements indésirables signalés ont été notés légers à modérés ($99,4\%$; $168/169$). Un événement indésirable évalué comme grave a été rapporté chez un patient randomisé pour recevoir le placebo ; le participant souffrait d'insomnie qui existait avant l'étude et n'a pas été aggravée par le traitement.

Discussion

Dans cette enquête, la vilazodone n'a pas démontré un avantage sur le placebo dans les résultats de consommation de cannabis. Bien que la consommation de cannabis autodéclarée ait diminué au cours de l'étude dans les deux groupes de traitement, la proportion globale de participants ayant obtenu l'abstinence était faible. Ces résultats s'ajoutent à l'ensemble croissant de preuves que les antidépresseurs et les anxiolytiques ont probablement une valeur

limitée dans le traitement des troubles de consommation de cannabis autres que potentiellement pour le traitement des affections comorbides. Les enquêtes récentes sur la fluoxétine¹², la nefazodone¹³, le bupropion¹³, l'escitalopram¹⁴ et le buspirone¹¹ n'ont pas démontré d'effet sur les résultats de la consommation de cannabis.

Les faibles niveaux d'anxiété et de dépression signalés par les participants à l'essai actuel empêchent la conduite d'analyses visant à déterminer si des améliorations dans ces domaines peuvent prédire une plus grande réponse au traitement de la vilazodone.

Les différentes trajectoires de consommation de cannabis ont été observées chez les hommes et les femmes, les hommes ayant des niveaux de cannabinoïdes ajustés à la créatinine significativement plus faible et une tendance à l'augmentation des TCU négatifs que les femmes. Bien que préliminaires, ces données suggèrent que les femmes dépendantes au cannabis peuvent avoir plus de difficulté à atteindre l'abstinence du cannabis que les hommes dépendants du cannabis. Une analyse récente des données de laboratoire humaine a révélé que les femmes étaient plus sensibles aux effets subjectifs liés à la responsabilité en matière d'abus de cannabis par rapport aux hommes¹⁵, ce qui pourrait contribuer à la difficulté d'atteindre l'abstinence. De plus, les symptômes de sevrage du cannabis peuvent contribuer à la difficulté d'atteindre ou de maintenir l'abstinence, et des symptômes plus graves de sevrage de cannabis ont été signalés chez les femmes¹⁶. Ensemble, ces résultats confirment l'importance de considérer le sexe comme une variable critique dans le développement du traitement des troubles liés à la consommation de cannabis.

Les limites de l'étude comprenaient une petite taille d'échantillon et une attrition importante. Bien que les taux d'achèvement de l'étude ne diffèrent pas, les participants randomisés au placebo ont assisté à beaucoup plus de visites d'étude que les participants randomisés au traitement à la vilazodone, ce qui peut refléter une tolérance plus faible. L'interprétation des TCU dans la recherche clinique est également difficile en raison de la longue demi-vie d'excrétion du cannabis dans l'urine¹⁷. Enfin, comme nous l'avons mentionné plus haut, notre analyse des différences entre les sexes était probablement sous-alimentée. Comme les femmes sont souvent sous-représentées dans les études de pharmacothérapie pour les troubles liés à la consommation de cannabis, les futurs essais devraient recruter d'avantage de femmes.

En conclusion, dans cet essai pilote, la vilazodone n'a pas été montrée plus efficace que le placebo pour réduire la consommation de cannabis. Des différences potentiellement importantes entre les sexes ont été observées, les femmes ayant de moins bons résultats que les hommes en matière de consommation de cannabis. Bien qu'il soit possible que des sous-ensembles de personnes atteintes de troubles liés à la consommation de cannabis, comme ceux qui ont plus de dépression ou de symptômes d'anxiété, puissent réagir plus positivement au traitement à la vilazodone, les caractéristiques des participants à cette étude empêchent de telles analyses. Ces résultats soulignent la nécessité de poursuivre les efforts de développement de médicaments pour les troubles liés à la consommation de cannabis et d'enquêter plus profondément sur les effets modérateurs potentiels du sexe sur les résultats de cessation.

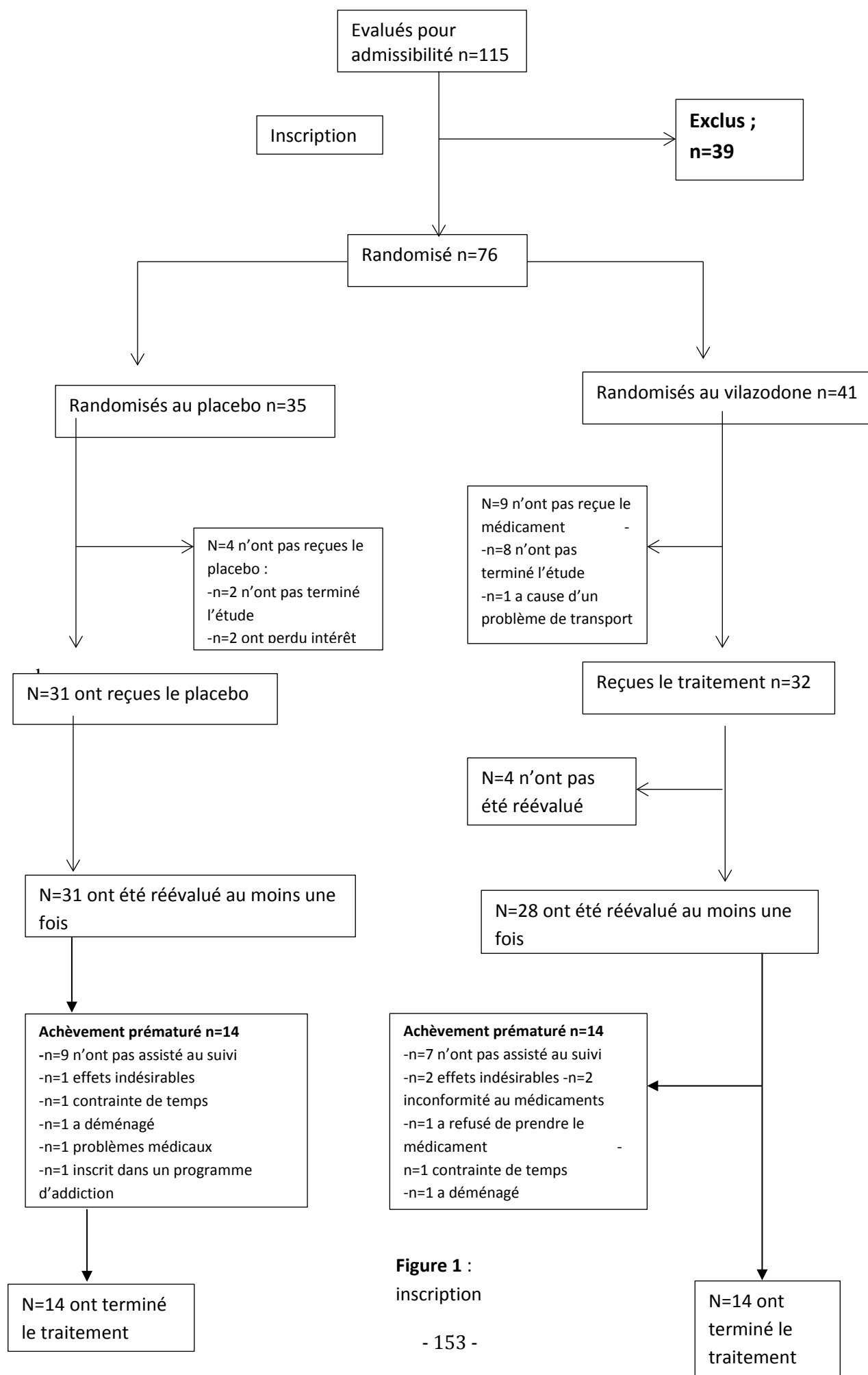
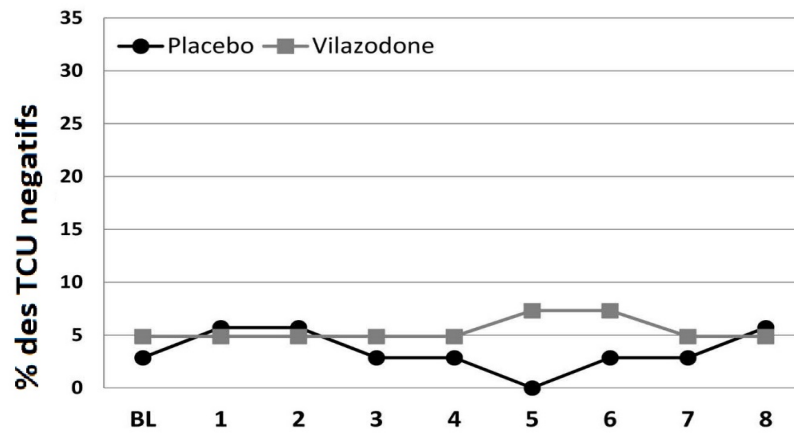


Figure 1 :
inscription

A) Echantillon de l'intention-a-traiter



B) Données disponibles sur l'échantillon

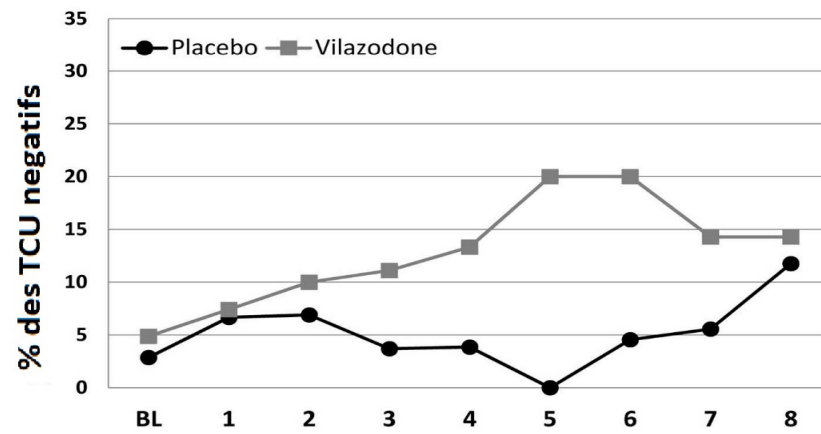


Figure 2.
Proportion des participants avec des TCU négatifs

Tableau 1

Les caractéristiques cliniques et démographiques. Les caractéristiques continues sont notées comme moyennes et ont associé à une IC de 95% tandis que les caractéristiques discontinues sont notées comme un %

Variable	Effectif N=76	Vilazodone N=41	Placebo N=35	Valeur P
<i>Caractéristiques démographiques et cliniques</i>				
Age	22.2 (21.3–23.1)	22.6 (21.3–23.9)	21.7 (20.4–23.1)	0.228
Male	60 (79.0)	30 (73.2)	30 (85.7)	0.182
Blanc	40 (54.8)	19 (47.5)	21 (63.6)	0.168
Diplôme lycéen	72 (94.7)	38 (92.7)	34 (97.1)	0.618
HAM-A	2.3 (1.7–2.9)	2.4 (1.6–3.2)	2.2 (1.3–3.1)	0.583
HAM-D	2.3 (1.8–2.8)	2.3 (1.6–3.0)	2.3 (1.5–3.1)	0.954
<i>Caractéristiques d’usage du cannabis</i>				
Age de la dépendance	18.6 (18.1–19.1)	18.4 (17.8–19.0)	18.8 (18.0–19.7)	0.642
Pourcentage des jours d’usage	81.9 (77.3–86.5)	83.3 (77.1–89.4)	80.3 (73.1–87.4)	0.624
Joints par jour	3.3 (2.8–3.9)	3.1 (2.6–3.6)	3.7 (2.7–4.7)	0.958
Ratio Cannabis/Créatinine	7.1 (4.3–9.8)	4.8 (3.0–6.6)	9.7 (4.1–15.3)	0.183
Score Total MCQ	48.4 (44.8–51.9)	49.9 (45.0–54.9)	46.7 (41.5–51.9)	0.311
Score de compulsivité MCQ	8.3 (7.2–9.5)	8.4 (7.0–9.8)	8.3 (6.5–10.1)	0.497
Score d’émotivité MCQ	11.5 (10.3–12.6)	12.1 (10.5–13.8)	10.7 (9.0–12.4)	0.243
Score d’espérance MCQ	13.8 (12.9–14.8)	14.1 (12.7–15.5)	13.5 (12.1–14.9)	0.429
Score du ‘sens d’avoir un objectif’ MCQ	14.6 (13.6–15.7)	15.0 (13.6–16.4)	14.3 (12.6–15.9)	0.576

Escitalopram

A.M Weinstein PhD, H.Miller BA, I.Bluvstein PhD , E.Rapoport MD, S.Schreiber MD, R.Bar-Hamburger PhD, M.Bloch MD

Intro :

Escitalopram est un inhibiteur sélectif efficace de recapture de la sérotonine (ISRS) qui est largement utilisé dans la dépression modérée et les troubles anxieux. La dose commune et moyenne utilisée pour ces troubles est de 10 à 15 mg par jour. [Pour obtenir des renseignements détaillés sur l'efficacité et les doses du médicament, voir Ciprianni et d'autres¹. Nous avons donc étudié l'effet de l'escitalopram chez les personnes dépendantes du cannabis qui tentent de mettre fin à la consommation de cannabis et de maintenir l'abstinence à long terme.

Nous avons émis l'hypothèse que les patients dépendants au cannabis recevant un traitement à l'escitalopram actif montreraient un taux de réussite d'abstinence plus élevé et immédiat en réponse à un programme de traitement de 3 mois par rapport au groupe placebo. Les résultats primaires ont été évalués par des analyses urinaires pour le delta-9 tétrahydrocannabinol (THC). Deuxièmement, nous avons émis une autre hypothèse que le syndrome de sevrage du cannabis serait atténué tel que mesuré par des mesures subjectives de l'anxiété, la dépression et les symptômes de sevrage. Enfin, la troisième hypothèse suggère que les sujets sous médicament actif démontreraient moins de symptômes dépressifs et d'anxiété pendant la période d'abstinence de l'étude et la phase de suivi par rapport au groupe placebo.

Méthode

Participants

Les critères d'inclusion étaient les hommes et les femmes âgés de 20 à 45 ans, répondant au diagnostic DSM-IV de dépendance au cannabis et disposés à signer le formulaire de consentement éclairé.

Les critères d'exclusion comprenaient : une dépendance à d'autres drogues, dépendance à l'alcool, trouble bipolaire ou schizophrénique, trouble dépressif majeur, idées suicidaires, symptômes psychotiques ou pensées violentes, traitement actuel par un antidépresseur, maladie physique expliquant les symptômes dépressifs (p. ex. hypothyroïdie, maladie neurologique, anémie sévère, insuffisance rénale, etc.) et effets secondaires graves des ISRS. Les participants souffrant d'anxiété ou de dépression légère à modérée n'ont pas été exclus. Le nombre cible de participants était de 40.

Mesures

Les questionnaires suivants qui ont été utilisés dans cette étude : Entrevue clinique structurée pour DSM-IV² pour l'évaluation diagnostique ; questionnaire démographique (nom, âge, sexe, emploi, etc.); Inventaire de dépression Beck (BDI)³, Inventaire d'anxiété état-trait de

Spielberger ⁴; Indice de sévérité de l'addiction(ASI) ⁵ qui mesure l'état médical, l'emploi, la consommation d'alcool, la consommation de drogues, le statut juridique, les relations familiales/sociales et l'état psychologique, et l'échelle révisée d'évaluation du retrait de l'Institut clinique (CIWA) ⁶ adaptée au cannabis, dans laquelle une note de 10 ou plus indique un retrait important. L'échelle CIWA modifiée a été utilisée car elle a été bien validée dans d'autres syndromes, tels que le syndrome de sevrage alcoolique, et a également été utilisée chez les consommateurs adolescents de cannabis par Millin et d'autres ⁷. Des effets indésirables du médicament ont été enregistrés.

Procédure de traitement :

Tous les participants devaient prendre part d'une semaine d'initiation, qui comprenait une conférence d'introduction par le thérapeute et une semaine de médication au placebo. Par la suite, les participants ont été aveuglément randomisés à l'escitalopram actif ou placebo 10 mg/j (26 participants dans chaque groupe). Dix milligrammes par jour est la dose standard pour la dépression légère et les troubles anxieux. Étant donné que l'objectif du traitement était de prévenir les symptômes de sevrage et de soutenir l'abandon du cannabis. Les consommateurs de cannabis souffrant de dépression majeure n'ont pas été inclus, mais les participants atteints de dysthymie ou de troubles anxieux n'ont pas été exclus.

Tous les participants ont été traités à l'aveuglette avec des médicaments pendant un total de 9 semaines, suivis de 14 autres semaines de séances de suivi. Les participants ont reçu l'ordre d'arrêter de consommer du cannabis après avoir reçu 4 semaines de médicaments. Cela a été fait pour permettre au médicament d'atteindre ses effets bénéfiques avant l'arrêt de la consommation de cannabis. Tous les participants ont reçu une thérapie cognitivo-comportementale en raison de 9 séances hebdomadaires d'une durée d'une heure par séance ⁸. La thérapie était basée sur les principes de la prévention des rechutes ⁹, y compris la façon de gérer les situations à haut risque, l'envie et la rechute et aussi la thérapie d'amélioration motivationnelle (MET) ¹⁰. Les participants ont été évalués à plusieurs endroits pour les symptômes d'humeur et de sevrage. Le point d'achèvement de l'essai pour la phase aveugle était à 9 semaines de traitement. Les participants qui souhaitaient continuer le traitement d'escitalopram à la fin de la phase aveugle ont été autorisés à continuer sur l'escitalopram ouvert pendant les 14 semaines suivantes de suivi.

Le suivi consistait en une procédure d'évaluation d'une sélection d'échantillons urinaires et d'administration du questionnaire ASI, BDI, HAM-A et la CIWA. Des échantillons d'urine ont été prélevés toutes les deux semaines de traitement. Des échantillons d'urine pour le THC ont été prélevés après 1 mois de traitement (seuls ceux qui ont continuellement montré des échantillons négatifs ont été considérés comme exempts au cannabis). La conformité à la prise de médicaments a été évaluée en demandant aux sujets de retourner leur boîte de médicaments chaque semaine et de signaler tout cas de non-prise de médicaments. L'analyse de THC urinaire a été exécutée toutes les 2 semaines. Si les participants ont abandonné l'étude, ils ont été contactés par téléphone par l'assistant de recherche pour enregistrer la raison de leur départ de l'étude et pour essayer de les persuader de retourner à l'étude.

Recrutement :

Les participants ont été recrutés par la publicité dans les journaux et media locaux.

Analyse statistique

Les données de l'étude ont été évaluées à l'aide de l'approche de l'intention de traiter (ITT) consistante de tous les patients randomisés au traitement. L'approche de dernière observation reportée (LOCF) a été employée en définissant la sévérité de la dépression au point final des patients qui ont prématurément arrêté l'essai. L'analyse statistique des valeurs des questionnaires a été effectuée à l'aide d'une analyse répétée de la variance (ANOVA). La comparaison des variables démographiques a été effectuée à l'aide de comparaisons simples couplées au test T. La comparaison du nombre d'échantillons d'urine négatifs entre les groupes traités par le médicament actif et le placebo, le sexe et la consommation régulière d'alcool entre les participants traités et les participants qui ont abandonnés a été effectuée à l'aide de chi- carré. Étant donné que les échantillons d'urine étaient encore positifs au premier test après 4 semaines malgré le fait que certains participants ont déclaré avoir cessé de consommer le cannabis, les participants étaient considérés comme exempts de cannabis s'ils présentaient des échantillons urinaires THC négatifs persistants après la 4ème semaine.

Résultats

Variables démographiques :

Soixante-dix participants ont été évalués pour l'étude et 52 ont été randomisés. Seulement 26 (50%) participants ont terminé 9 semaines d'étude. Une comparaison des personnes qui ont achevé le traitement et celles qui n'ont pas pu terminer en termes d'âge, d'éducation, de ratio hommes/femmes et de questionnaire sur la consommation d'alcool et de drogues a montré que le groupe qui n'a pas terminé le traitement était légèrement plus jeune [$t(1, 22) = 1,79$ $p < 0.05$] et était légèrement plus déprimé que l'autre groupe, tel qu'évalué par l'inventaire de la dépression de Beck (25) [$t(1, 22) = 1,8$; $p < 0,08$]. Il y avait plus de buveurs quotidiens d'alcool dans le groupe qui n'a pas terminé le traitement (11 sur 26 ou 40% comparés à 2 sur 26 ou 8% dans l'autre groupe $X = 6.63$; $p < 0.01$). Les membres du groupe qui a abandonné n'étaient pas plus anxieux selon leurs notes sur l'Inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger (STAI) (26). Une description des caractéristiques démographiques est présentée au tableau 1. Un examen plus approfondi de ceux qui ont abandonné l'étude a montré qu'une majorité (16 sur 26) a reçu le médicament actif. Les taux d'adhésion étaient très élevés. Les données sur les auto-déclarations de conformité ne sont pas communiquées.

Les effets d'escitalopram sur l'abstinence mesuré par les tests de THC urinaires :

Les taux d'observance tels que rapportés par tous les participants étaient très élevés et 90 % de tous les médicaments ont été pris. Cinq participants, deux sous traitement actifs et 3 sur placebo, ont déclaré ne pas prendre le médicament. Dix des 52 participants (19%) s'est abstenu de consommer du cannabis et a montré des échantillons urinaires THC négatifs persistants exempts au deuxième mois de traitement. Le nombre de participants qui ont montré des échantillons d'urine négatifs pour le THC dans le groupe d'escitalopram ($n = 3$)

était inférieur au groupe placebo (n =7). L'analyse a comparé le nombre d'échantillons d'urine sans cannabis chez les personnes qui n'ont pas complété le traitement séparé en personnes ayant reçu l'escitalopram et celles qui ont reçu un placebo. L'analyse a montré qu'il y avait une tendance pour un plus faible nombre de participants qui ont été avec succès abstinents sous traitement avec l'escitalopram par rapport au placebo ($x = 31.128$; $p < 0.077$ $df = 1$) d'où la première hypothèse de cette étude que les patients cannabis-dépendants recevant l'escitalopram actif montrerait un plus grand taux immédiat de succès d'abstinence au programme de traitement n'a pas été soutenu par les résultats. Le tableau 1 montre tous les participants qui ont reçu l'escitalopram ou un placebo selon des échantillons positifs et négatifs d'urine de THC. Le tableau décrit le pourcentage de participants ayant atteint l'abstinence dans le groupe escitalopram (11 %) et le groupe placebo (27 %).

Analyse de l'intention à traiter (ITT)

Afin de contrôler la non-conformité, l'analyse ITT a été effectuée qui a inclus tous les patients randomisés qui ont commencé l'étude, indépendamment de leur adhésion au traitement ou de déviation du protocole ¹¹. Tout d'abord, l'analyse a comparé le nombre d'échantillons d'urine exempt de cannabis chez tous les participants séparés en ceux qui ont reçu l'escitalopram et ceux qui ont reçu un placebo. L'analyse n'a montré aucune différence significative dans les taux d'abstinence entre les groupes recevant l'escitalopram et le placebo. Cependant, l'analyse a montré une tendance des taux d'abstinence plus élevés dans le groupe placebo ($x = 3.128$ $p = 0.077$ $df = 1$). En outre, plus de participants dans le groupe de placebo étaient conformes au traitement comparé au groupe d'escitalopram ($x = 5.85$ $p = 0.016$ $df = 1$). Une analyse plus approfondie qui a spécifiquement examiné la conformité selon Fisher et d'autres. (33) a comparé le nombre d'échantillons d'urine exempt de cannabis entre les sujets ayant terminé l'étude (n =26) et leur groupe antagoniste (n =26). Cette analyse a montré une différence significative entre les deux groupes $x = 84.24$, $df = 1$, $p = 0.0001$. Les résultats impliquent que la conformité a amélioré les taux de réussite chez tous les participants de cette étude indépendamment du fait qu'ils aient reçu le placebo ou l'escitalopram.

L'effet du traitement sur l'évaluation des symptômes de retrait de cannabis (CIWA) :

Les cotes de CIWA avant la semaine 4, lorsque les participants devaient s'abstenir, étaient considérées comme des mesures de référence. Une analyse de la variance à l'aide de mesures ITT a étudié les effets du traitement (escitalopram versus placebo) et du temps (semaines 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9) sur les scores totaux de CIWA corrigés pour les mesures de référence a montré un effet global du temps [$F(1,29) = 4.36$; $p < 0.05$] mais aucune interaction des évaluations du temps avec la drogue [$F(1,29) = 0.57$;] ou abstinence [$F(1,29) = 0.164$;]. Ainsi, notre deuxième hypothèse, que l'escitalopram réduit des symptômes de sevrage pendant l'arrêt de l'utilisation de THC, n'a pas été soutenue par ces résultats.

L'effet d'escitalopram sur l'évaluation de l'anxiété et de la dépression :

Ainsi, notre troisième hypothèse, que l'escitalopram réduit l'anxiété et la dépression pendant l'arrêt de l'utilisation de THC, n'a pas été soutenue par les résultats. La figure 1(A) montre le score moyen de dépression totale (IDB) pendant le traitement et la figure 1(B) montre les scores d'anxiété totaux moyens (STAI) pendant le traitement.

Enfin, l'anxiété et la dépression mesurées seulement parmi les participants qui ont terminé l'étude, comparant l'escitalopram et le placebo, sont présentées dans le tableau 2. Il n'y avait aucune différence dans les évaluations d'anxiété et de dépression entre ceux qui ont reçu l'escitalopram et le placebo.

Les effets d'escitalopram sur les évaluations des effets secondaires chez les participants qui ont terminé l'étude par rapport aux participants qui ont abandonné

Une analyse des effets secondaires d'escitalopram comparant les participants qui ont terminé l'étude et ceux qui ont abandonné a constaté que les participants qui ont abandonné avaient un score moyen plus élevé d'effets secondaires pour l'escitalopram 6,72 (4,8) mais aussi pour le placebo 5,37 (4,65) par rapport avec les participants qui sont restés dans l'étude sur l'escitalopram 2.3 (2.9) et sur le placebo 2.35 (2.3). Une comparaison au sein du groupe du score d'effet secondaire d'escitalopram et du placebo parmi le groupe d'abandon n'a pas montré d'effet significatif de drogue pendant les 4 premières semaines d'étude (y compris la première semaine sur le placebo).

Suivi de 6 mois :

Le taux d'abstinence du cannabis indiqué par les échantillons d'urine exempts de THC est passé de 20 à 10 % après le suivi de six mois. En raison du petit nombre de participants qui ont assisté aux séances de suivi entre le quatrième et le sixième mois (n=10), nous n'avons pas pu évaluer la deuxième partie de notre première hypothèse, qui a déclaré que plus de participants qui ont reçu escitalopram resteraient abstinent pendant le suivi par rapport au groupe placebo.

Discussion

Dans la présente étude, l'escitalopram ne s'est pas avéré efficace par rapport au placebo dans le traitement de la dépendance au cannabis, comme en témoigne le pourcentage d'échantillons d'urine exempts de THC. Un examen plus approfondi des personnes ayant abandonné l'étude a montré qu'une majorité (16 sur 26) a reçu le médicament actif, une conclusion qui peut indiquer qu'ils n'ont pas répondu favorablement au médicament.

Les résultats de cette étude n'ont montré aucune évidence à l'appui du potentiel d'escitalopram en soulageant les symptômes d'anxiété et de dépression chez les participants dans le processus d'arrêt de l'utilisation de THC. Il est possible que l'anxiété et la dépression ne soient pas une cible cliniquement pertinente pour le traitement des troubles liés à la consommation de cannabis. L'absence d'une différence significative entre les groupes dans ces symptômes peut refléter l'efficacité limitée des médicaments, ou peut résulter de l'efficacité du traitement psychologique ou de la taille limitée de l'échantillon.

Limitations

La conclusion négative du succès du traitement avec l'escitalopram devrait être considérée avec prudence en raison de la petite taille d'échantillon des participants qui ont accompli l'étude pour permettre des résultats concluants. Une autre limitation a été l'utilisation de tests

d'urine toutes les 2 semaines, ce qui est une limitation majeure, car d'autres substances peuvent être passées inaperçues dans un écart de deux semaines d'analyse (p. ex. stimulants, opioïdes). Cependant, nous avons examiné les participants avant l'étude et nous nous sommes assurés qu'il n'y aurait pas de participants qui consommeraient d'autres médicaments. La méthode de mesure de la conformité en demandant aux sujets de retourner leur boîte de médicaments semble adéquate, mais nous n'excluons pas la possibilité que peu de participants n'aient pas respecté cette directive. Il est également plausible que l'étude souffre d'un biais de sélection puisque les participants souffrant de dépression majeure ou traités avec des antidépresseurs n'ont pas été inclus. La dose de 10 mg/j a été fixée pour la prévention des symptômes de sevrage et non pour le traitement de l'anxiété sévère et de la dépression. La plupart des études dans ce domaine ont utilisé une faible dose de médicaments pour prévenir les symptômes de sevrage du cannabis. Cependant, cette dose peut ne pas avoir été suffisante dans certains cas, et nous ne pouvons pas exclure la possibilité qu'une dose plus élevée de 15-20 mg/jour peut être plus efficace. En outre, il y avait plus de buveurs quotidiens d'alcool dans le groupe qui a abandonné l'étude, de sorte que l'alcool peut avoir confondu les résultats de l'étude. Enfin, un taux d'abandon scolaire de 50 % est élevé et rend difficile l'interprétation des constatations.

Conclusion

Dans cet essai clinique contrôlé par placebo en double aveugle utilisant le ISRS escitalopram parallèlement à la thérapie cognitive-comportementale de groupe, escitalopram n'a montré aucun avantage clinique comparé au placebo en atteignant l'abstinence (échantillons d'urine exempt de THC) , ou dans la réduction des symptômes dépressifs et anxieux du syndrome d'abstinence et de sevrage du cannabis. Les données indiquent que la dépression n'est pas une très bonne cible clinique dans le traitement général des troubles liés à la consommation de cannabis. Il pourrait être bénéfique dans certains cas d'utiliser des ISRS où la dépression est le trouble majeur, mais qui doit faire l'objet d'une enquête plus approfondie.

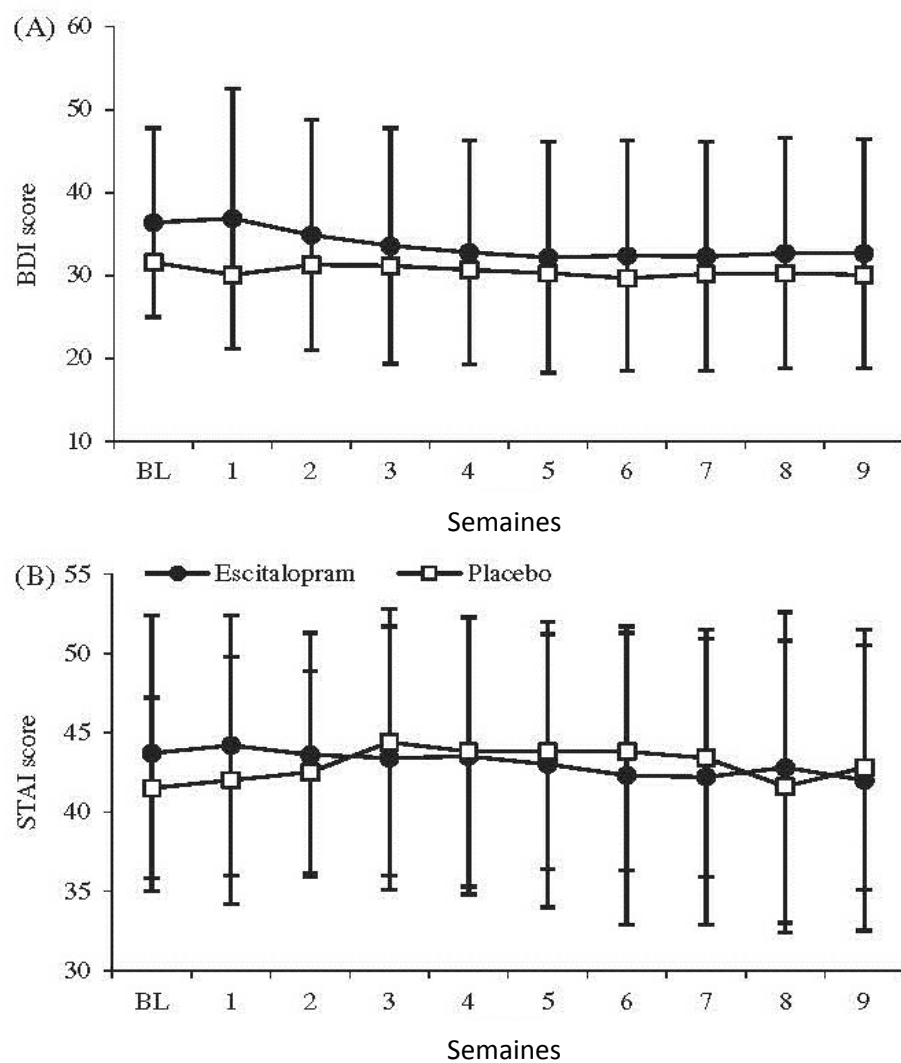


Figure 1. Score moyen de dépression totale (A) (IDB) chez les participants traités par escitalopram (n=25) par rapport aux participants traités par placebo (n=27), (B) scores totaux d'anxiété de l'état (STAI) chez les participants traités avec escitalopram (n=25) par rapport aux participants traités par placebo (n=24).

Caractéristiques démographiques	Total	Étude complétée	Étude abandonnée	Comparaison
Age	32 ans et 8.5 mois $\sigma=6.8$	33 ans et 9 mois $\sigma=5.25$	31 ans et 8 mois $\sigma=8.33$	$t(1,22)=1.79$; $p<0.05$
Sexe	39 males (75%) et 13 femelles (25%)	20 males (77%) et 6 femelles (23%)	19 males (73%) et 7 femelles (27%)	$\chi^2=0.2$ $p=0.66$
Education	12 ans et 5 mois $\sigma=2$	12 ans et 7 mois $\sigma=2.36$	12 ans et 3 mois $\sigma=1.71$	$t(1,22)=0.69$; $p=0.75$
Consommation régulière d'alcool	13 sujets	2 sujets	11 sujets	$X=6.63$ $p=0.01$
STAI	45.256 $\sigma=6$	45.17 $\sigma=5.9$	45.34 $\sigma=6.06$	$t(1,22)=0.1$; $p=0.54$
BDI	33.78 $\sigma=11.8$	30.43 $\sigma=7.13$	37.13 $\sigma=16.47$	$t(1,22)=1.8$; $p=0.08$
NB des participants	32	Escitalopram n=10 placebo n=16	Escitalopram n=16 placebo n=10	
Abstinents (THC négatif)	10	Escitalopram 3 (30%) placebo 7 (44%)	Escitalopram 0(0%) placebo 0(0%)	$X=84.24$, $df=1$, $P=0.0001$
Consommateur (THC positif)	42	Escitalopram 7 (70%) placebo 9 (56%)	Escitalopram 16(100%) placebo 10 (100%)	
Total		Escitalopram 10(100%) placebo 16 (100%)	Escitalopram 16(100%) placebo 10 (100%)	

Table1. Caractéristiques démographiques de l'ensemble de l'échantillon et de l'échantillon divisés en groupes complets et non complets.

Questionnaire	Escitalopram	Placebo	Différence des test T entre les groupes
Semaine 0			$t(1,26)=0.92$ $p=n.s$
STAI	41.85(7)	41.93(8.6)	$t(1,26) = 0.45$ p
BDI	32.7(10)	30(6.9)	$=n.s$
Semaine 1	41.14(7)	41.78(6)	$t(1,26)=0.77$
STAI	32.25(10)	30.43(4.7)	$p=n.s$ $t(1,26)=0.61$
BDI			$p=n.s$
Semaine 2	40.57(8)	45.3(9)	$t(1,26)=0.15$
STAI	30(10)	31.75(10)	$p=n.s$ $t(1,26)=0.49$
(BDI			$p=n.s$
Semaine 3	40.92(7.7)	44.18(9)	$t(1,26)=0.31$ $p=n.s$
STAI	29(8)	31(9)	$t(1,26)=0.38$ $p=n.s$
BDI			
Semaine 4	40.17(8)	44(8)	$t(1,26)=0.13$ $p=n.s$
STAI	28(9)	30.25(8.6)	$t(1,26)=0.36$ $p=n.s$
BDI			
Semaine 5	38.9(8)	44.2(7.7)	$t(1,26)=0.03$ $p=n.s$
STAI	28(9)	29(8.3)	$t(1,26)=0.53$ $p=n.s$
BDI			
Semaine 6		44(7.7)	$t(1,26)=0.04$ $p=n.s$
STAI	38.7(8)	30.2(9)	$t(1,26)=0.32$ $p=n.s$
BDI	28(9)		
Semaine 7	39.7(9)	43.6(7.8)	$t(1,26)=0.13$ $p=n.s$
STAI	28.8(9.7)	30.3(8.6)	$t(1,26)=0.39$ $p=n.s$
BDI			
Semaine 8	38.35(8.3)	41.15(10.4)	$t(1,26)=0.28$ $p=n.s$
STAI	28.75(9)	41.15(10)	$t(1,26)=0.43$ $p=n.s$
BDI			

Table 2. Comparaisons des mesures de STAI et de BDI chez les participants abstinents de cannabis sur Escitalopram et placebo pendant les 8 premières semaines de l'étude

Divalproex et le THC oral

Margaret Haney, Carl L Hart, Suzanne K Vosburg, Jennifer Nasser, Andrew Bennett, Carlos Zubaran and Richard W Foltin

Division on Substance Abuse, New York State Psychiatric Institute, Department of Psychiatry, College of Physicians and Surgeons of Columbia University, New York, NY, USA

Intro :

Un obstacle au maintien de l'abstinence de la marijuana est la présence de symptômes de sevrage. Une variété d'études de laboratoire et cliniques ont démontré ces dernières années que les consommateurs réguliers de marijuana, c'est-à-dire ceux qui fument de la marijuana à plusieurs reprises chaque jour, 6 à 7 jours par semaine, éprouvent un ensemble de symptômes de sevrage dépendants du temps lorsqu'ils s'abstiennent de consommer de la marijuana. Nous avons montré dans un modèle de laboratoire du retrait de marijuana que l'abstinence suivant quatre à cinq cigarettes de marijuana/jour pendant 3-4 jours a été associée à la prise diminuée de nourriture, problèmes gastro-intestinaux, à l'anxiété, à l'irritabilité, et à une difficulté de sommeil. Les symptômes ont été atténués par la reprise du tabagisme de marijuana, démontrant la spécificité pharmacologique du retrait de la marijuana (Haney et d'autres., 1999b; Hart et d'autres., 2002b).

L'objectif des études actuelles était de déterminer si un agoniste cannabinoïde, le THC oral, ou un régulateur de l'humeur, divalproex, atténuerait un plus large éventail de symptômes de sevrage de la marijuana que les antidépresseurs. La raison d'utilisation d'un agoniste cannabinoïde comme le THC pour traiter la dépendance à la marijuana dans l'étude 1 est comparable à la raison d'utilisation d'agoniste opioïde, la méthadone, pour traiter la dépendance aux opioïdes. Il existe un certain nombre de similitudes importantes entre la méthadone et le THC oral : les deux ont une longue durée d'action par rapport à l'héroïne ou à la marijuana fumée. En tant qu'agoniste à action lente, le THC oral devrait diminuer l'envie et les symptômes du retrait de la marijuana à des doses qui produisent une intoxication minimale.

La raison d'être de l'essai du divalproex dans l'étude 2 était qu'il a été utilisé pour traiter l'irritabilité, l'humeur déprimée et les accès de colère (Donovan et d'autres., 2000; Giakas et d'autres., 1990), qui sont semblables aux symptômes du sevrage de la marijuana. Divalproex a également été montré pour diminuer l'irritabilité chez les alcooliques (Brady et autres, 2002), et a été employé pour traiter des symptômes du sevrage de l'alcool et des benzodiazépines, y compris l'anxiété, l'insomnie, et les nausées (Apelt et Emrich, 1990). Ces données suggèrent que le divalproex peut également être utile dans le traitement du retrait de marijuana.

Pour les deux études, chaque phase de traitement dans le laboratoire a eu trois conditions de marijuana : une condition de ligne de base, une condition de consommation active de

marijuana, et une condition d'abstinence, quand seulement la marijuana de placebo a été fumée.

Méthodes : Etude 1

Participants

Sept volontaires males (âge moyen = 24 ans) ont terminé l'expérience de 35 jours. Un groupe supplémentaire de quatre volontaires males a commencé mais n'a pas terminé l'étude : un avait une date de cour de justice, et un autre n'aimait pas les options de nourriture, un a rapporté l'inconfort d'estomac pendant le retrait de marijuana (et l'entretien de THC de placebo), et un a eu un ECG anormal pendant le retrait de la marijuana (et l'entretien placebo THC).

Avant la participation à l'étude, les bénévoles ont fourni un dossier médical et un historique médicamenteux détaillé, et ont reçu des évaluations médicales et psychiatriques complètes peu de temps avant le début de l'étude et ont donné un consentement éclairé écrit pour tous les aspects de l'étude. Ceux qui ont terminé l'étude ont déclaré fumer une moyenne de 9,6 cigarettes de marijuana par jour, pendant 6,2 jours par semaine. Six participants ont également déclaré avoir consommé de l'alcool chaque semaine (2,3 jour/semaine, 2,7 verres/occasion). Six cigarettes de tabac fumées pendant l'expérience. La consommation d'autres drogues était peu fréquente. Un participant a rapporté la consommation intranasale hebdomadaire de cocaïne, mais a pu maintenir l'abstinence pendant la durée de l'étude, confirmée par des toxicologies fréquentes d'urine. Les participants qui n'ont pas suivi de régime étaient à l'intérieur d'un intervalle de poids acceptée pour leur taille (71,5 -79kg) et n'avaient aucune anomalie alimentaire autodéclarée.

Les participants ont été informés que l'expérience a étudié comment les médicaments influencent les effets de la marijuana. On leur a dit qu'ils pourraient recevoir un antidépresseur, un anticonvulsivant, un médicament pour augmenter l'appétit ou un placebo. On leur a également dit que l'effet des médicaments et des cigarettes à la marijuana pourrait changer à tout moment tout au long de l'étude. Avant leur libération, les participants étaient pleinement informés des conditions expérimentales et médicamenteuses. Le Comité d'examen institutionnel du New York State Psychiatric Institute a approuvé toutes les procédures.

Procédure

Avant le début de l'étude, les participants ont reçu deux séances de formation (3 à 4 h/session) sur les tâches informatisées, et deux séances de prédosage : une dose de THC oral (10 mg) a été administrée au cours d'une séance de prédosage, et une cigarette de marijuana active (3,04 % de THC) a été fumée pendant l'autre. L'étude comprenait deux phases d'hospitalisation et une phase ambulatoire : une phase initiale d'hospitalisation de 15 jours, une phase ambulatoire de 5 jours et une autre phase de 15 jours à l'hôpital. Pendant la phase ambulatoire, les participants ont reçu l'ordre de s'abstenir de drogues illicites (à l'exclusion de la marijuana, pour lesquelles aucune instruction n'a été donnée). Le but de la phase ambulatoire entre les deux phases d'hospitalisation était de permettre l'élimination du THC

oral. L'administration orale de marijuana et de THC était en double aveugle, et l'administration orale active de THC a été contrebalancée parmi des participants. La dose active a été présumée être bien tolérée et d'améliorer les symptômes de sevrage sans produire d'intoxication, d'après notre expérience antérieure d'administration du THC oral aux fumeurs de marijuana (Haney et d'autres., 1999a, 2003; Hart et d'autres., 2002a, b).

La première journée expérimentale a commencé à 8 h 15, les participants ont rempli un questionnaire sur le sommeil à échelle analogique visuelle (VAS) en sept points (modifié à partir du questionnaire sur le sommeil de l'hôpital St Mary's; Ellis et d'autres., 1981), composé de lignes comme : « J'ai bien dormi la nuit dernière », « je me suis réveillé tôt ce matin », « Je me suis endormi facilement la nuit dernière », « Je me sens lucide ce matin », « Je me suis réveillé souvent la nuit dernière », « Je suis satisfait de mon sommeil la nuit dernière », et une question sur les heures de sommeil de la nuit précédente. Les participants ont ensuite complété un VAS de 50 points, mesurant une gamme d'humeurs et de symptômes physiques (décrits dans Haney et d'autres, 1999b), et ils ont été pesés et ont eu le temps de prendre le petit déjeuner. La première des sept taches de travail de 30 minutes composées de cinq mesures de performance (décrites ci-dessous) et la VAS a commencé à 9 h 15. Les participants ont pris la première capsule quotidienne à 9 h et ont fumé leur première cigarette de marijuana de la journée à 10 h. Ils ont effectué deux séries de tâches de 10h15 à 11h45, chacune composée des cinq mêmes tâches et du VAS. Les participants ont pris leur deuxième capsule à 12 h et ont eu accès aux activités disponibles dans l'aire de loisirs de 12 h00 à 12 h 50.

La deuxième administration de marijuana s'est produite à 13 h. Quatre séries de tâche ont été achevées de 13h15 à 16h45. La troisième administration de capsule s'est produite à 15h00, et la troisième administration de marijuana s'est produite à 16h00. À compter de 17 h, les participants ont de nouveau eu accès aux activités disponibles dans l'aire de loisirs. La quatrième capsule a été administrée à 18h00, et la quatrième administration de marijuana s'est produite à 19h00. La cinquième administration de capsule s'est produite à 21h00, et la cinquième administration de marijuana s'est produite à 22h00. Un questionnaire de six points sur l'effet du médicament a été rempli sur ordinateur 1 h après chaque administration de capsule (Evans et d'autres., 1995). Une dernière VAS et une liste de contrôle du retrait de la marijuana (modifiée à partir d'une liste de contrôle du retrait de la cocaïne ; Brower et d'autres., 1988), dans lesquels les participants ont évalué la gravité dont ils ont éprouvé 26 symptômes sur une échelle de 4 points, ont été complétés à 21 h 45, avant l'administration finale de la marijuana. À 23 h 30, l'aire de loisirs n'était plus disponible. Les lumières ont été éteintes vers minuit.

Les quatre premiers jours d'hospitalisation ont fourni une mesure de base de l'humeur et de la performance de la tâche : ces jours-ci, les quatre premières cigarettes quotidiennes de marijuana à 10h00, 13h00, 16h00, et 19h00 étaient placebo (0,00% THC), et les participants fumaient une cigarette active de marijuana (3,04% de THC) à 22h00, après que toutes les données sur l'humeur et le rendement aient été recueillies. De cette façon, les participants n'étaient pas en état d'ébriété pendant que les données sur l'humeur et le rendement étaient recueillies, mais ils n'étaient pas non plus dans un état de privation prolongée de marijuana (Haney et d'autres., 2003). Les jours de 5-8 à l'hôpital, la marijuana active était fumée à

chacun des cinq moments, tandis que les jours 9-14, la marijuana placebo était fumée à chaque moment. Les participants ont quitté le laboratoire le jour 15.

Séries de tâche

Chaque série se composait d'une tâche de substitution de 3 min de symbole digital (DSST), d'une tâche d'acquisition répétée de 3 min, d'une tâche d'attention divisée de 10 min (DAT), d'une tâche d'information rapide de 10 min (RIT), d'une tâche de rappel des chiffres immédiate et retardée, et du VAS de 50 éléments. La série mesure divers aspects de l'apprentissage, de la mémoire, de la vigilance, de la capacité psychomotrice (voir Foltin et d'autres., 1996, pour les descriptions des tâches). Les participants ont reçu l'instruction d'accomplir chaque tâche psychomotrice aussi rapidement et avec autant de précision que possible, et de compléter les éléments sur le VAS en fonction de ce qu'ils ressentaient à ce moment-là.

Comportement social :

Un programme d'observation informatisé a été utilisé pour enregistrer le comportement catégorique toutes les 2,5 min au cours de chaque période de récréation du soir. Les comportements ont été divisés en deux catégories : privée et sociale. Des comportements privés se sont produits dans la chambre privée de chaque participant. Les comportements sociaux se sont produits dans la zone de récréation, et ont été classés comme étant verbaux ou non verbaux.

Sommeil :

Chaque nuit, les participants portaient le système de surveillance du sommeil Nightcap (Respironics, Atlanta, GA), qui se compose d'un amplificateur portable attaché à deux fils avec des électrodes adhésives. Un fil attaché au front pour mesurer le mouvement du corps, et l'autre attaché à la paupière pour mesurer le mouvement des yeux. Les mesures comprennent la latence du sommeil, le temps de sommeil total, le pourcentage de temps passé dans le stade rapide du mouvement oculaire (REM) du sommeil, et le mouvement du corps. Le Nightcap ont été validés à l'aide de mesures polysomnographiques traditionnelles (Ajilore et d'autres, 1995).

Tabagisme :

Le nombre de cigarettes de tabac fumées a été enregistré chaque soir en comptant les mégots de cigarettes restants dans le cendrier de chaque participant. Les participants ont reçu l'ordre de ne pas partager de cigarettes ou de jeter des mégots de cigarettes, et ils ont été surveillés pour éviter que de tels événements ne se produisent.

Analyse des données :

Des mesures répétées d'analyse de la variance (ANOVA) avec des comparaisons prévues ont été utilisées pour déterminer l'effet de la marijuana (0,00, 3,04 % de THC) ou THC oral (0, 50 mg/jour) pendant le retrait de la marijuana sur des effets subjectifs (cotes quotidiennes moyennes), effets de drogue (cotes quotidiennes moyennes), performance des tâches (cotes

quotidiennes moyennes), comportement social (temps passé en privé ou en interaction avec d'autres parties, tabagisme (nombre de cigarettes fumées par jour), mesures objectives du sommeil (temps total passé à dormir), (apport énergétique total) et poids corporel. Il y avait deux facteurs au sein du groupe (dose de THC (0, 50 mg/jour) et des jours d'hospitalisation (1 à 14)). Trois comparaisons prévues ont été faites pour déterminer : (1) s'il y avait un effet de marijuana (c.-à-d. la base contre l'état actif de la marijuana); (2) s'il y avait un effet du retrait de marijuana (c.-à-d. la ligne de base contre l'abstinence) pendant l'entretien du THC placebo ; et (3) s'il y avait un effet du THC oral pendant le retrait de la marijuana (c.-à-d. placebo contre THC actif pendant les jours 9-14). Notez que pour le sommeil, la consommation de nourriture, le tabagisme, et le comportement social, il n'y avait aucune condition de base de placebo puisque les participants ont fumé une cigarette active de marijuana 1.5 h avant d'aller dormir. Les résultats ont été considérés statistiquement significatifs à des valeurs p inférieures à 0.05. Les corrections Huynh-Feldt ont été utilisées, le cas échéant.

Résultats : étude 1

Evaluation des effets subjectifs :

La figure 1 et le tableau 1 décrivent les cotes quotidiennes moyennes sur certaines échelles de VAS au cours de chaque jour de chaque affection de marijuana. Les résultats seront discutés en décrivant d'abord les effets significatifs de la marijuana active par rapport à la référence, suivie par l'effet du retrait de la marijuana par rapport à la référence, et enfin l'effet du THC actif comparé au placebo pendant le retrait de la marijuana. La figure 1 montre que la marijuana active a considérablement diminué les sentiments de « misère » par rapport à la ligne de base, tandis que l'abstinence de la marijuana a considérablement augmenté les sentiments de « misère » et de « frissons » dans des conditions de THC placebo. Le THC oral a diminué les cotes de « anxiété », de « misère », de « trouble au sommeil » et de « frissons » pendant l'abstinence de la marijuana par rapport au placebo.

Le tableau 1 montre que la marijuana active a considérablement augmenté les sensations d'extase et d'irritabilité par rapport à la ligne de base. Le retrait de la marijuana a considérablement augmenté l'irritabilité, et les douleurs musculaires, et a diminué les sensations d'extase, de sociabilité, et la confiance en soi, par rapport à la ligne de base. Le THC oral a augmenté la confiance en soi sans affecter aucun des autres symptômes décrits dans le tableau 1.

Questionnaire d'effet de drogue :

Le questionnaire a montré une augmentation significative des opinions positive sur l'effet plausible de la drogue pendant l'utilisation actif de la marijuana (malgré le fait que seules les capsules placebo ont été administrées). Les cotes de « bon effet médicamenteux » ont montré un modèle similaire. Les évaluations de capsule pendant l'abstinence n'ont pas sensiblement différé de ceux obtenus à la ligne de base. En outre, les évaluations pendant l'administration orale de THC n'ont pas sensiblement varié de ceux obtenus pendant l'administration de placebo.

Marijuana Withdrawal Checklist :

La figure 2 (panneau de gauche) montre que les cotes de « envie de fumer de la marijuana » ont considérablement diminué pendant le tabagisme actif de la marijuana, et ont augmenté pendant l'abstinence de marijuana, lorsque des capsules placebo ont été administrées. Les cotes de « rêves étranges / sauvages » a également considérablement augmenté pendant l'abstinence de la marijuana. **Le THC oral a diminué les cotes de l'envie de marijuana par rapport au placebo.**

Questionnaire de sommeil :

La marijuana active a considérablement augmenté les cotes de « s'endormir facilement », tandis que l'abstinence de la marijuana a considérablement diminué les estimations de « Heures dormies ». **Le THC oral n'a modifié aucune évaluation du sommeil pendant l'abstinence de marijuana.**

Effets sur la performance :

La marijuana active a diminué le rendement sur le DSST (% correct) comparé à la ligne de base ($F(1,78) = 22.85, p < 0.001$). L'abstinence de marijuana a considérablement diminué les performances sur le DSST (% correct) ($F(1,78) = 8.46, p < 0.05$), la reconnaissance des chiffres ($F(1,78) = 6.18, p < 0.05$), et le DAT (latence moyenne de coup : $F(1,78) = 9.96, p < 0.01$) comparé à la ligne de base. Le THC oral pendant l'abstinence de marijuana a amélioré le rendement de deux de ces tâches : DSST : % correct ($F(1,78) = 6.42, p < 0.05$), et reconnaissance de chiffre ($F(1,78) = 6.16, p < 0.05$).

Apport calorique et masse corporelle :

Comme le montre la figure 3 (panneau gauche), l'apport calorique quotidien total a été considérablement augmenté par la marijuana et a diminué pendant le retrait de la marijuana par rapport à la ligne de base. Le THC oral pendant le retrait a augmenté la prise alimentaire par rapport au placebo.

La marijuana a également augmenté de manière significative le poids corporel par rapport au poids initial, et le poids corporel était plus élevé sous le THC oral pendant l'abstinence de marijuana par rapport au placebo. Les participants étaient pesés quotidiennement. Le poids moyen initial était de 72,7 kg. Pendant la marijuana active, le poids était en moyenne de 74,6 kg, tandis que pendant l'abstinence et l'administration placebo, le poids était de 72,8 kg. **L'administration orale de THC pendant l'abstinence a augmenté le poids à 74.6 kg.**

Tabagisme :

Les six participants qui fumaient des cigarettes au tabac fumaient en moyenne 13,8 cigarettes par jour. **Ni la marijuana ni la dose orale de THC n'ont eu d'incidence importante sur le nombre de cigarettes de tabac fumées.**

Méthode : étude 2

Participants et procédures :

Une femme et six hommes volontaires d'un âge moyen de 26 ans ont terminé l'expérience de 58 jours. Un autre volontaire masculin (maintenu sur le placebo) a quitté l'étude pendant la première semaine d'hospitalisation se plaignant d'acidité d'estomac. Les participants qui ont terminé l'étude ont déclaré avoir fumer une moyenne de 6,3 cigarettes de marijuana par jour, en raison de 6,6 jours par semaine. Cinq participants ont également déclaré avoir consommé de l'alcool chaque semaine (2,4 jours/semaine, 2,7 verres/occasion) et quatre cigarettes de tabac fumées, et ont continué de le faire pendant l'expérience. La consommation d'autres drogues était peu fréquente. Les participants ne suivaient pas de régime alimentaire, se trouvaient dans des intervalles de poids acceptés pour leur taille ($73,3 \pm 12,6$ kg) et n'avaient aucune anomalie alimentaire autodéclarée.

L'étude 2 comprenait deux phases hospitalières et deux phases ambulatoire : une phase initiale de 14 jours en consultation externe, une phase de 15 jours à l'hôpital, une deuxième phase de 14 jours ambulatoire et une phase finale de 15 jours à l'hôpital. Pendant les phases ambulatoires, les participants venaient au laboratoire tous les jours de la semaine pour recevoir leur dose matinale de divalproex. Ils ont ensuite reçu leur dose du soir à prendre à 21h00. Le vendredi matin, les participants recevaient leur dose du soir et un approvisionnement de 2 jours de divalproex à prendre chaque matin et chaque soir à 9 h et 21 h pendant le week-end. La conformité a été évaluée de deux façons. Tout d'abord, les capsules ont été emballées avec la riboflavine, et la conformité a été évaluée qualitativement en examinant l'urine utilisant la détection de lumière ultraviolette.

La conformité a également été évaluée quantitativement par des dosages plasmatiques. La dose de divalproex a été choisie en fonction de son utilisation dans des études antérieures comme régulateur d'humeur (par exemple Levin et d'autres., 2003; Donovan et d'autres., 2000; Giakas et d'autres., 1990). Le dosage de Divalproex a commencé à 500 mg/jour, qui a été augmenté tous les 2 jours jusqu'à ce qu'une dose finale d'entretien (1500 mg/jour) ait été réalisée le 9ème jour de l'administration. Tous les participants ont atteint un niveau plasmatique cliniquement efficace de l'acide valproïque (moyen : 78.2 ± 18.6 mg/ml). Pour un participant, la dose de divalproex a été abaissée à 1250 mg/jour le 17ème jour d'étude pendant que les niveaux d'acide valproïque de sérum dépassaient 100 mg/ml. L'administration de médicament était en double aveugle et contrebalancée. Les participants devaient s'abstenir de vitamines, ainsi que tous les médicaments sous ordonnance et en vente libre au cours de l'étude.

Tous les autres détails concernant le dépistage et les procédures hospitalières étaient identiques à l'étude 1, sauf que la concentration de la cigarette à la marijuana était de 3,56 % plutôt que de 3,04 % comme dans l'étude 1, il n'y avait pas de questionnaire sur l'effet médicamenteux, et le formulaire d'évaluation de la marijuana a été rempli 60 min après chaque cigarette de marijuana, plutôt que 45 min plus tard.

Analyse des donnés :

Semblable à l'étude 1, des mesures répétées ANOVA avec des comparaisons prévues ont été utilisées pour déterminer l'effet de divalproex à la mesure de référence, pendant l'administration active de la marijuana, et pendant le retrait de la marijuana sur les effets subjectifs, les effets de drogue, la performance des tâches, le comportement social, le tabagisme, les mesures du sommeil, la prise de nourriture, et le poids corporel. Il y avait deux facteurs au sein du groupe (dose de divalproex (0, 1500 mg/jour) et jours d'hospitalisation (1-14)). Trois comparaisons prévues ont été faites pour déterminer les effets du divalproex à travers les trois conditions de marijuana : (1) les 4 jours de référence sous placebo et divalproex actif ont été comparés ; (2) les 4 jours d'administration active de marijuana sous placebo et divalproex actif ont été comparés ; et (3) les 6 jours de sevrage de marijuana sous placebo et divalproex actif ont été comparés. Une comparaison planifiée supplémentaire a été faite pour déterminer s'il y avait des preuves de retrait de marijuana en comparant les 4 jours de référence aux 6 jours d'abstinence de marijuana, tandis que les participants ont été maintenus sur le divalproex placebo. Les résultats ont été considérés comme statistiquement significatifs à des valeurs $p < 0,05$.

Résultats : étude 2

Les cotes d'effets subjectifs Figure 4 et 4 décrivent les cotes quotidiennes moyennes sur certaines échelles de VAS au cours de chaque jour de chaque affection de marijuana. Les données seront discutées en décrivant d'abord tous les effets significatifs de l'abstinence de marijuana en comparant des conditions de base de placebo aux conditions d'abstinence de placebo, et puis l'effet du divalproex sous chaque condition de marijuana sera décrit. Le tableau 2 montre que sous l'entretien du placebo divalproex, les sentiments de socialismes ont tous diminué pendant l'abstinence de la marijuana par rapport à la ligne de base. Divalproex dans les conditions de base a diminué aussi ces aptitudes. La figure 4 démontre que divalproex a considérablement aggravé l'anxiété, Irritabilité, et la somnolence pendant l'abstinence de la marijuana.

Marijuana Withdrawal Checklist

Les fringales à la marijuana ont été considérablement augmenté pendant l'abstinence de la marijuana, et **ont diminué par le divalproex (figure 2; panneau droit).**

Effets sur la performance :

Il n'y avait aucun effet de l'abstinence de marijuana sur la performance psychomotrice par rapport à la mesure de référence pendant l'entretien de placebo. **Divalproex a considérablement aggravé les performances de nombreuses tâches psychomotrices de performance**, indépendamment de l'état de la marijuana. Plus précisément, dans chaque condition de marijuana, les participants ont complété moins de modèles sur le DSST, reconnu moins de combinaisons impairs/pair de nombre dans la tâche d'intégration rapide, et ont entré moins de séquences sur la tâche d'acquisition répétée pendant l'entretien de divalproex par rapport au placebo.

Questionnaire de sommeil :

Il n'y avait aucun effet de l'abstinence de marijuana sur n'importe quelle évaluation du sommeil. Pendant les conditions de base, divalproex a considérablement augmenté les taux de réveil tôt ($F(1,78) = 9,60, p < 0.01$) et a diminué les cotes de «Heures dormies» ($F(1,78) = 6,23, p < 0.01$). Pendant la marijuana active, divalproex a augmenté les taux d'un bon sommeil ($F(1,78) = 8,23, p < 0.05$). Pendant l'abstinence, divalproex a augmenté les taux de 'réveil tot' ($F(1,78) = 7.25, p < 0.01$), et d'éveil nocture ($F(1,78) = 12.88$).

Apport calorique et masse corporelle :

Comme le montre la figure 3 (panneau droit), l'apport calorique quotidien total a été augmenté par le divalproex, peu importe l'état de la marijuana. Divalproex a également produit une petite mais significative augmentation du poids corporel pendant l'état actif de la marijuana (0,8 kg), et pendant l'abstinence de la marijuana (0,9 kg).

Comportement social :

Le comportement social n'a pas été affecté par l'abstinence de marijuana. Divalproex a augmenté le temps que les participants ont passé dans leur chambre privée pendant l'abstinence de marijuana (placebo divalproex: 61 ± 3 ; divalproex: 78 ± 6.0 min).

DISCUSSION

Les deux études présentes démontrent que : **(1) l'administration orale de THC commençant le premier jour d'abstinence de marijuana a diminué un sous-ensemble des symptômes de retrait de marijuana comparés à l'administration de placebo (étude 1) ; et (2) la persévérance sur le divalproex avant et pendant l'abstinence de marijuana a nettement empiré l'humeur, aussi bien que la performance sur une gamme de tâches cognitives (étude 2).** Les données de l'étude 1 ont reproduit des études antérieures en laboratoire et en clinique démontrant que le retrait de la marijuana est associé à l'irritabilité, à l'envie de consommer de la drogue, à la diminution du contentement et de la convivialité. En plus de ces symptômes d'humeur, le retrait de la marijuana a également été associé à des douleurs musculaires, des frissons, une diminution de l'apport alimentaire et une diminution de la quantité de sommeil autodéclarée (Haney et d'autres., 1999b, 2001, 2003; Hart et d'autres., 2002b). Comparé au placebo, **le THC oral administré pendant l'abstinence de marijuana a sensiblement diminué des évaluations d'anxiété, de sentiment de misère, des frissons, de la perturbation de sommeil auto-déclarée, et a renversé l'anorexie et la perte de poids liée au retrait de marijuana.** Le THC oral a également diminué l'envie de consommer de la marijuana pendant l'abstinence, et a amélioré des décrets liés au sevrage dans la tâche de la performance psychomotrice. Cette atténuation des symptômes de sevrage s'est produite même si les participants n'ont pas distingué les capsules du THC oral des capsules placebo dans n'importe quelle évaluation d'humeur. Ces données démontrent que **le THC oral atténue les symptômes de sevrage à des doses qui ne produisent aucun effet subjectif apparent.** L'inversion des symptômes par un agoniste cannabinoïde démontre également la spécificité pharmacologique du retrait de la marijuana.

D'autres symptômes du sevrage de marijuana, tels que l'irritabilité ou la diminution de la convivialité et du contentement, n'ont pas été modifiés par le THC oral. Il se peut qu'un régime de dose différent de THC oral affecterait un plus large éventail de symptômes de sevrage. Une seule dose active de médicaments d'étude a été testée dans la présente enquête en raison de la conception de l'étude. Étant donné que la dose actuelle de THC oral n'a produit aucun signe d'intoxication, il serait raisonnable de déterminer si des doses plus élevées de THC oral moduleraient un plus large éventail de symptômes de sevrage. Les fumeurs de marijuana varient dans leur degré de tolérance à l'effet du THC oral, de sorte que les cliniciens pourraient individualiser le régime de traitement, l'escalade des doses jusqu'à ce que les symptômes de sevrage soient réduits et l'intoxication reste minime. De toute évidence, la diminution de nombreux symptômes de sevrage de marijuana par le THC oral favorise une enquête clinique plus poussée.

Nous émettons l'hypothèse que le mécanisme par lequel le THC oral améliorerait le traitement de la marijuana est en diminuant les effets négatifs de renforcement de la marijuana, c'est-à-dire le retour à la consommation de marijuana pour soulager les symptômes de sevrage. La marijuana fonctionne également comme un renforcement positif chez les fumeurs de marijuana. C'est-à-dire que chez les fumeurs non abstinents, la marijuana active est auto-administrée beaucoup plus que la marijuana placebo (par exemple Haney et d'autres, 1997; Ward et d'autres., 1997). Le THC oral ne modifie pas ces effets de renforcement positifs de la marijuana : l'entretien oral du THC (60, 80 mg/jour) n'a pas affecté l'auto-administration de la marijuana chez les personnes qui n'étaient pas en sevrage de marijuana (Hart et d'autres, 2002a). Ainsi, **le THC oral ne peut être un médicament de traitement efficace chez les fumeurs de marijuana abstinents.**

Contrairement à l'approche agoniste pour traiter le sevrage de marijuana utilisé dans l'étude 1, l'étude 2 a testé la capacité du régulateur de l'humeur, divalproex, à diminuer l'humeur négative associée au sevrage de la marijuana. En fait, **divalproex a aggravé les évaluations de mauvaise humeur, d'irritabilité, d'énervement, d'anxiété et de la somnolence pendant l'abstinence de la marijuana, et a diminué la quantité de temps que les participants ont choisi de passer dans un cadre social.** Divalproex a également aggravé **l'impression subjective du sommeil** : les participants ont déclaré se réveiller souvent et se réveiller tôt, malgré le fait que des mesures objectives indiquaient que le divalproex augmentait en fait le temps total passé à dormir. Divalproex a également produit un certain nombre d'effets qui étaient indépendants de l'état de la marijuana : la performance sur les tâches psychomotrices a été nettement altérée lors de l'entretien divalproex, si les participants fumaient de la marijuana active ou placebo. **Divalproex a également augmenté la consommation alimentaire indépendamment de la marijuana, et considérablement augmenté le poids corporel. Cependant divalproex a diminué la fringale à la marijuana durant l'abstinence.**

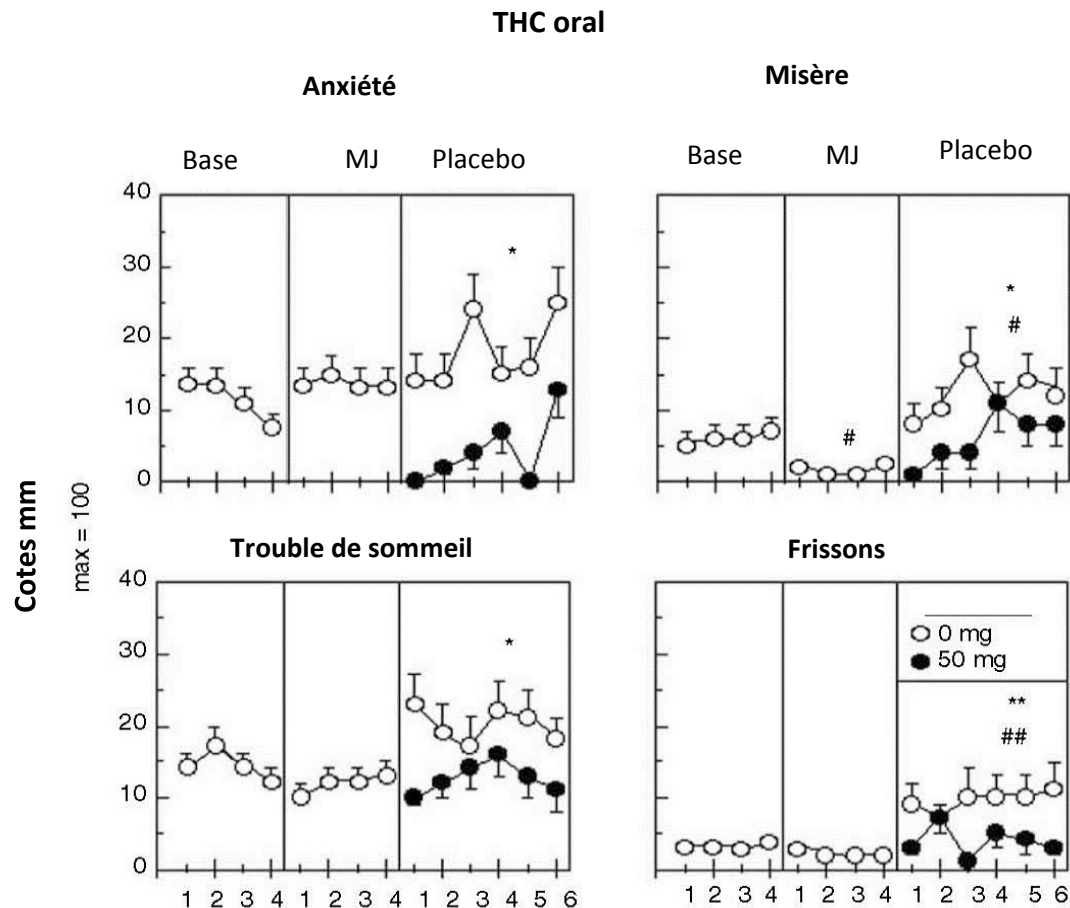


Figure 1: Sélection des cotes d'effet subjectif dans l'étude 1 en fonction de la dose orale de THC et le jour de l'état de la marijuana. Les cercles ouverts représentent le THC placebo et les cercles remplis représentent le THC actif (50 mg/jour). Dans la période de base, la marijuana placebo (0,00 % de THC) a été fumée pendant quatre des cinq affections de dosage (10h00 à 19h00), et une cigarette de marijuana active (3,04 % de THC) a été fumée à 22h00 après que tous les questionnaires sur l'humeur et les symptômes physiques aient déjà été remplis. Dans la période de marijuana (MJ), seule la marijuana active était fumée à chaque fois. Dans la période de Placebo, seule la marijuana placebo a été fumée à chaque moment. Les astérisques indiquent une différence significative entre le THC oral et le placebo ($p < 0.05$; $p < 0.01$). Les signes de nombre indiquent une différence significative de l'état de base pendant l'administration du THC placebo ($p < 0.05$; $p < 0.01$).

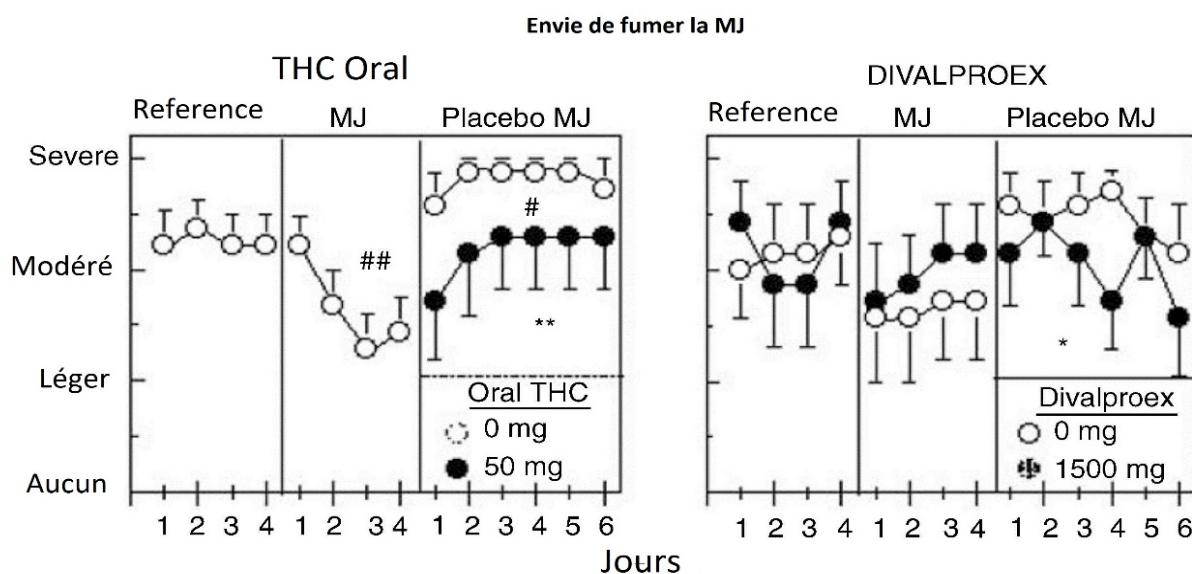


Figure 2 : Évaluations de l'envie de marijuana de la liste de contrôle de retrait de la marijuana en fonction de la dose orale de THC (étude 1) ou de la dose de divalproex (étude 2) et le jour d'administration de la marijuana. Les détails sont identiques à ceux décrits à la figure 1.

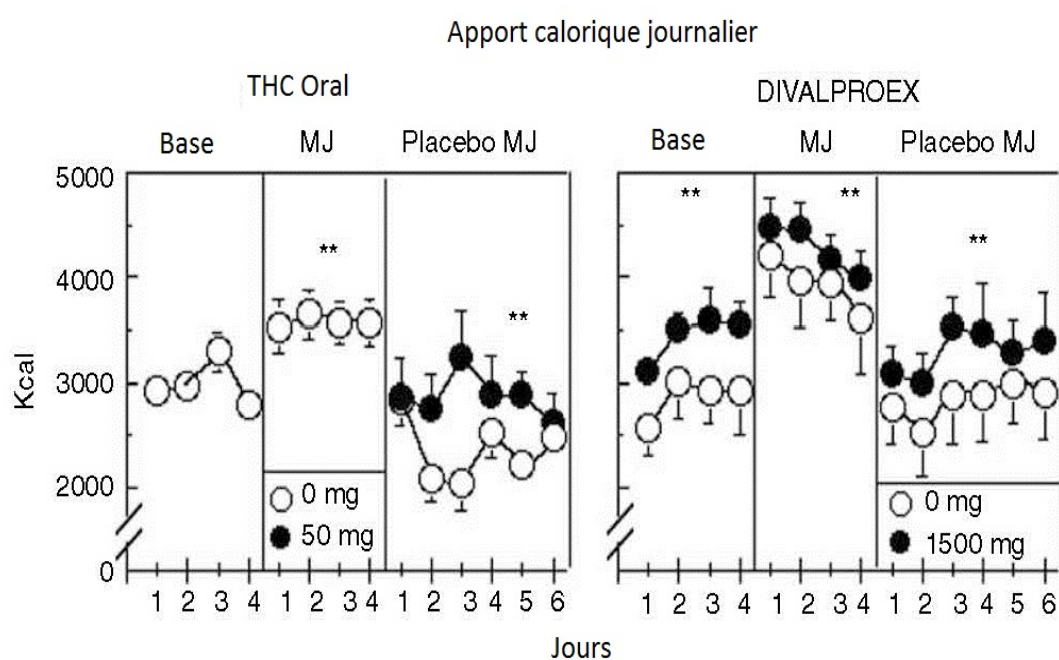


Figure 3 : Apport calorique quotidien pour l'étude 1 et l'étude 2 en fonction de la dose orale de THC (étude 1) ou de la dose de divalproex (étude 2) et le jour d'administration de marijuana. Les détails sont identiques à ceux décrits à la figure 1

DIVALPROEX

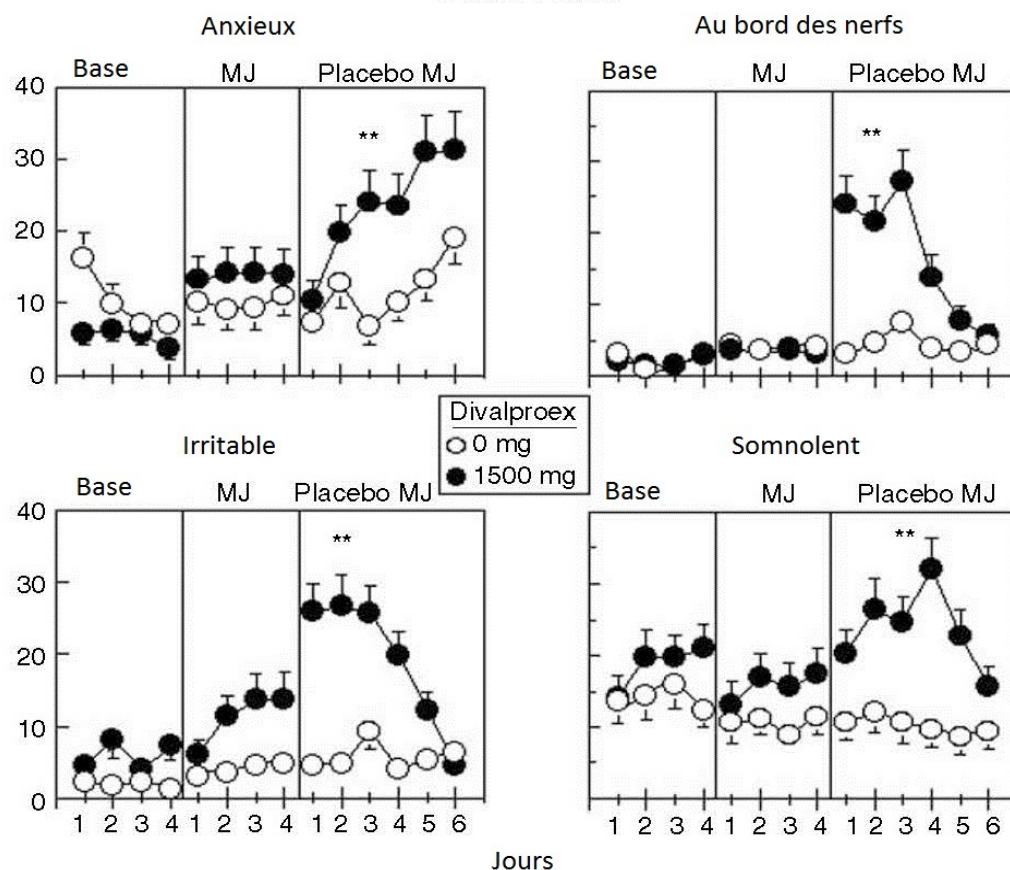


Figure 4 Sélection des cotes d'effet subjectif dans l'étude 2 en fonction de la dose de divalproex et le jour d'administration de la marijuana. Les détails sont identiques à ceux décrits à la figure1.

Tableau 1 : Notes moyennes d'effets subjectifs sélectionnées en fonction de l'état de la marijuana et de la dose de THC

Mesure de base	MJ	MJ Placebo	
		Dose de THC	
		0 mg	50 mg
Extasie 5.3 (0.9)	36.6 (2.3)	1.5 (0.5)	1.4 (0.4)
Irritable 10.3 (3.4)	4.1 (1.3)	17.8 (1.6)	15.2 (1.7)
Douleurs musculaires 7.6 (2.0)	5.3 (1.2)	15.0 (1.5)	11.9 (1.4)
Retrait 9.3 (2.8)	2.4 (0.8)	22.9 (2.0)	19.1 (2.0)
Contentement 38.6 (5.7)	42.9 (5.6)	24.2 (1.9)	22.7 (2.0)
	44.2 (3.9)	31.9 (1.5)	29.5 (1.4)
	Amical 43.3 (3.4)		
	Social 46.2 (3.5)		
	Confiance en soi 72.6 (6.2)		

Tableau 2: Notes moyennes des effets subjectifs en fonction de l'état de la marijuana et de la dose de Divalproex

Divalproex	Mesure de base	MJ	Placebo MJ
<i>Contentement</i>			
0 mg	54.1 (1.7)	49.0 (2.6)	46.3 (1.8)
1500mg	42.9(1.1)	42.5(1.1)	39.7 (1.7)
<i>Social</i>			
0 mg	57.0 (2.1)	54.0 (0.6)	45.9 (1.7)
1500 mg	46.5 (1.7)	50.8 (1.7)	52.2 (1.8)
<i>Amical</i>			
0 mg	57.4 (3.6)	49.6 (2.0)	46.3 (1.8)
1500mg	45.6 (1.7)	51.4 (0.9)	51.6 (1.8)
<i>Loquace</i>			
0 mg	45.8 (0.5)	43.9 (1.7)	36.2 (1.5)
1500 mg	30.5 (1.5)	37.3 (0.1)	32.7 (1.2)
<i>Extasie</i>			
0 mg	4.4 (1.7)	21.7 (2.0)	3.5 (1.2)
1500 mg	5.5 (1.0)	26.0(0.8)	5.0 (0.5)
<i>Retrait</i>			
0 mg	1.7 (0.3)	1.6 (0.1)	2.6 (0.3)
1500 mg	0.7 (0.4)	2.0 (0.4)	19.9 (0.9)
<i>Energétique</i>			
0 mg	37.6 (2.8)	33.0 (2.9)	29.5 (2.4)
1500 mg	36.5 (3.4)	35.9 (2.2)	31.4 (2.8)
<i>Somnolence</i>			
0 mg	15.8 (1.8)	11.2 (1.3)	11.7 (0.7)
1500 mg	17.6 (0.6)	12.1 (0.4)	21.4 (2.0)

Zolpidem+nabilone

Evan S. Herrmann, Ziva D. Cooper, Gillinder Bedi, Divya Ramesh, Stephanie C. Reed, Sandra D. Comer, Richard W. Foltin, and Margaret Haney
Division on Substance Abuse, New York State Psychiatric Institute, Department of Psychiatry,
Columbia University Medical Center, New York, NY, USA

Intro :

Nabilone, un agoniste cannabinoïde synthétique (Cesamet®) est un médicament approuvé par la FDA principalement utilisé pour soulager les nausées et les vomissements causés par la chimiothérapie, a été montré pour réduire à la fois le sevrage du cannabis et l'auto-administration chez les fumeurs de cannabis abstinents dans le laboratoire (Haney et d'autres. 2013a). Nabilone est bien tolérée parmi les consommateurs de cannabis, et a une meilleure biodisponibilité et une plus longue durée d'action que le dronabinol, permettant la suppression du sevrage avec un dosage une fois par jour (Bedi et d'autres., 2013; Glass et d'autres. 1981; Haney et d'autres. 2013a). De plus, le nabilone a moins de possibilité d'abus que le cannabis et le dronabinol (Lemberger et d'autres., 1982; Mendelson et Mello, 1984) et produit des biomarqueurs urinaires distincts de ceux du cannabis (Fraser et Meatherall, 1989), ce qui permet la surveillance de l'abstinence à l'aide de la toxicologie standard de l'urine pendant l'entretien du nabilone. Ces caractéristiques rendent le nabilone susceptible d'application comme pharmacothérapie pour CUD.

Il est également possible de cibler des symptômes spécifiques de sevrage du cannabis à l'aide de composés non cannabinoïdes. Une étude antérieure de laboratoire a démontré que le zolpidem (Ambien®), un agoniste non-benzodiazépinique de récepteur de GABAA employé principalement pour le traitement d'insomnie, a réduit les perturbations de sommeil causées par le retrait du cannabis (Vandrey et autres 2011). Plusieurs essais cliniques examinant le zolpidem comme traitement d'insomnie chronique démontrent que le médicament est bien toléré, et reste efficace jusqu'à douze mois sans preuve de tolérance significative ou d'insomnie de rebond sur l'arrêt (Krystal et d'autres. 2008; Randall et d'autres. 2012; Roehrs et d'autres. 2012; Scharf et d'autres. 1994). En outre, le zolpidem semble avoir un faible effet d'abus à des doses couramment utilisées pour traiter l'insomnie (p. ex., Hajak et d'autres. 2003; Rush et d'autres. 1999). Ainsi, le zolpidem peut également être prometteur comme traitement pour les perturbations importantes du sommeil observées pendant le retrait du cannabis.

Les principaux objectifs de cette étude étaient de déterminer si le zolpidem administré tous les soirs seul, ou en combinaison avec une faible dose de nabilone deux fois par jour, supprime le retrait du cannabis et la mesure de rechute en laboratoire, définie comme l'auto-administration après une période de trois jours d'abstinence, chez les consommateurs quotidiens de cannabis qui ne cherchent pas à se faire soigner. Nous avons utilisé un modèle de laboratoire humain bien établi de sevrage et d'auto-administration du cannabis (voir Haney 2009; Haney et d'autres. 2008, 2013a,b) qui s'appuie sur des constatations antérieures selon lesquelles le zolpidem et le nabilone atténuent certains symptômes du sevrage du cannabis lorsqu'ils sont

administrés seuls (Haney et d'autres., 2013a; Vandrey et d'autres. 2011). Ici, nous fournissons un examen contrôlé par placebo des effets du zolpidem seul et du zolpidem plus le nabilone sur :1) des symptômes de sevrage de cannabis pendant l'abstinence, y compris des mesures d'humeur, du sommeil, et de la prise de nourriture, et 2) de la « rechute » au cannabis, c.-à-d. l'auto administration après une courte période d'abstinence. En tant qu'objectifs secondaires, nous examinons également les effets subjectifs liés à l'abus et à la responsabilité des médicaments testés (p. ex., l'évaluation du « bon effet médicamenteux », « comme l'effet de la drogue », « reprenez la drogue ») et les effets sur une série de tâches cognitives informatisées qui mesurent l'apprentissage, la mémoire, la vigilance et la capacité psychomotrice.

Méthodes et matériels :

Participants

Des consommateurs de cannabis en bonne santé ont été recrutés à New York, par le biais de publicités dans les journaux locaux. L'admissibilité à l'étude a été évaluée par un premier examen téléphonique, suivi d'une entrevue en personne et d'un examen médical. Les critères d'inclusion étaient les suivants : (1) âge de 21 à 50 ans, (2) déclarer la consommation d'au moins trois cigarettes de cannabis (ou équivalentes en émoussés, etc.) par jour, au moins cinq jours par semaine, au cours des quatre dernières semaines, (3) des tests d'urine positifs pour la consommation récente de cannabis, (4) être en mesure d'effectuer toutes les procédures d'étude, et (5) avoir actuellement des mesures contraceptives efficaces (femmes seulement). Les critères d'exclusion primaire étaient les suivants : (1) répondre aux critères DSM-IV pour un trouble de l'Axe I nécessitant une intervention médicale, (2) la dépendance à des substances autres que le cannabis et la nicotine, (3) les antécédents médicaux, l'examen physique ou les tests de laboratoire effectués au cours du processus de dépistage révélant toutes une maladie grave(4), actuellement intéressé à arrêter la consommation de cannabis ou à chercher un traitement pour la consommation de cannabis, (5) l'utilisation actuelle des médicaments d'ordonnance quotidiennement, (6) signalant avoir perdu connaissance après consommation de cannabis, ou (7) ayant des allergies aux médicaments hypnotiques. Tous les participants ont fourni un consentement éclairé et toutes les procédures d'étude ont été approuvées par le New York State Psychiatric Institute (NYSPI) Institutional Review Board et ont donc été effectuées conformément aux normes éthiques établies dans le 1964 Déclaration d'Helsinki.

Procédures de Laboratoire

Les participants ont terminé trois phases d'hospitalisation dans un laboratoire résidentiel du NYSPI par groupes de trois ou quatre. Le laboratoire résidentiel est décrit en détail ailleurs (voir Haney et d'autres., 1999). Chaque phase d'hospitalisation de 8 jours consistait à l'administration de médicaments actifs et/ou placebo, du cannabis actif administré par l'expérimentateur (5,6 % de THC) et du cannabis inactif (0,0 % de THC), et des possibilités d'auto-administrer le cannabis actif et inactif à un coût financier (voir le tableau 1). Les phases d'hospitalisation ont été séparées par au moins sept jours de consultation externe pour permettre aux participants de reprendre leurs habitudes normales (p. ex., consommation de

cannabis) et pour l'élimination des médicaments. Les participants ont suivi deux séances de formation de 3 à 4 heures avant de commencer la première phase d'hospitalisation pour les préparer aux procédures d'étude.

Les journées d'étude étaient très structurées. Les participants ont été réveillés à 8 h 15 et ont terminé des mesures subjectives du sommeil et d'humeur peu après le réveil. Les participants ont passé la majorité de leur temps entre 9 h 15 et 17 h dans leur chambre privée, où ils ont effectué des effets subjectifs et des séries de tâches cognitives/comportementales (décrites ci-dessous). Ils ont eu du temps libre de 12h15 à 12h45 pour le déjeuner et de 17h00 à 22h00, quand ils pouvaient socialiser dans l'aire de loisirs s'ils choisissaient de le faire. Les participants ont terminé les effets subjectifs finaux et les échelles d'humeur à 22h00 et ont reçu 70 \$ en fausse monnaie représentant une partie de leurs revenus quotidiens d'étude. On leur a dit qu'ils pouvaient utiliser cet argent pour acheter des inhalations de cigarettes de cannabis les jours d'auto-administration ou l'échanger contre de l'argent après avoir terminé l'étude. Les lumières se sont éteintes à 00h00. Les fumeurs de tabac ont reçu leur marque habituelle de cigarettes au coût de 0,50 \$ par cigarette, et ont été autorisés à fumer à volonté.

Administration de médicament d'étude

Les médicaments d'étude ont été emballés par la pharmacie de recherche NYSPI dans la taille 00 capsules. L'administration était en double aveugle, et chaque participant a terminé les trois phases de médicaments dans l'ordre randomisé. Les capsules ont été administrées à 9 h, 18h00 et 23h00 pendant les huit jours de chaque phase d'hospitalisation. Chacune des trois capsules était un placebo pendant le 1^{er} jour de chaque phase d'hospitalisation. Pendant la phase de placebo, chacun des trois capsules des jours 2-8 étaient également placebo. Pendant la phase de zolpidem seul, les capsules administrées à 09h00 et 18h00 ont contenu le placebo et les capsules administrées à 23h00 ont contenu le zolpidem (12.5 mg). Pendant la phase zolpidem plus nabilone, les capsules administrées à 09h00 et 18h00 contenaient du nabilone (3 mg) et les capsules administrées à 23h00 contenaient du zolpidem (12,5 mg). Nous avons choisi d'administrer 3mg, parce qu'une étude précédente dans notre laboratoire a démontré que 6mg administré une fois par jour peut produire des affaiblissements mineurs dans l'exécution sur des tâches cognitives (Bedi et autres, 2013).

Administration du cannabis d'expérimentation :

Les participants ont terminé deux séances d'échantillonnage du cannabis avant le début de chaque phase d'hospitalisation afin de les familiariser avec les doses de cannabis disponibles pendant le séjour à l'hôpital. Les participants ont reçu une seule cigarette de cannabis, sans frais, au cours de chaque séance d'échantillonnage. Au cours d'une séance, ils ont fumé une cigarette de cannabis active (5,6 % de THC; étiquetée « Dose A »), et dans l'autre, ils ont fumé une cigarette de cannabis inactive (0,0 % de THC; étiquetée « Dose B ») dans l'ordre aléatoire. Le cannabis a été administré à l'aide d'une procédure de fumage par stimulation, avec la durée d'inhalation, le temps passé à retenir la fumée dans les poumons et l'intervalle inter-puff normalisé (voir Foltin et d'autres., 1987). On a demandé aux participants de se concentrer sur les effets de ces doses parce qu'ils prendraient plus tard des décisions concernant l'achat d'inhalations individuelles de la dose A et de la dose B. Au cours de la

première journée de chaque phase d'hospitalisation, les participants ont fumé trois inhalations d'une cigarette de cannabis active à 10h00, 11h30, 13h00, 14h30, 16h00 et 22h00 heures (18 inhalations totales) afin de normaliser les niveaux d'exposition au cannabis avant l'abstinence et de recueillir des données sur les effets subjectifs des drogues et les performances comportementales/cognitives dans des conditions de consommation active de cannabis.

Mesures de laboratoire de la rechute au cannabis :

Pendant les jours d'étude 2-8, les participants avaient la possibilité d'acheter 0, 1, 2 ou 3 inhalations de cigarettes de cannabis à 10h00, 11h30, 13h00, 14h30, 16h00, et 22h00 heures (max 18 inhalations/jour). La première inhalation de la journée a coûté 9 \$ aux participants, chaque inhalation subséquente est disponible pour 2 \$. La première inhalation de la journée a eu un coût plus élevé afin de modéliser la rechute clinique en exigeant aux participants qu'ils prennent une décision financière coûteuse pour reprendre la consommation de cannabis (voir Haney et d'autres., 2008). Pendant les jours d'étude 2-4, le cannabis disponible à l'achat était inactif (0,0 % de THC; étiqueté « Dose B »), ce qui nous a permis de recueillir des données sur le sevrage du cannabis. Pendant les jours 5 à 8, le cannabis actif était disponible à l'achat (5,6 % de THC; étiqueté « Dose A »), ce qui nous permettait d'évaluer la « rechute », définie comme l'auto-administration du cannabis actif après une période d'abstinence.

Evaluations :

Retrait du Cannabis— Des mesures d'humeur, du sommeil, et de la prise de nourriture ont été rassemblées pendant les jours d'étude 3-4 (décrit ci ci-dessous).

Humeur : Les participants ont rempli un questionnaire informatisé sur l'échelle de l'humeur en 44 points 8 fois par jour. Ils ont examiné l'humeur, les symptômes physiques et les effets médicamenteux et ont utilisé une échelle analogique visuelle (VAS) de 100 mm pour évaluer la mesure dans laquelle chaque descripteur s'appliquait à ce moment-là, allant de « pas du tout » (0 mm) à « extrêmement » (100 mm). Sur la base d'une analyse de cluster effectuée précédemment (voir Haney et d'autres., 2013a), nous avons utilisé des moyens arithmétiques des scores d'éléments individuels pour réduire 32 des 44 éléments en six sous-échelles : (1) irritable (« irritable », « misérable »), (2) anxieux (p. ex., « anxieux », « sans repos »), (3) mauvais effet (p. ex. « déprimé », « estomac contrarié »), (4) fatigué (p. ex., « fatigué », « sédatif »), (5), social (p. ex., « amical », « bavard ») et (6) élevé (« élevé », « bon effet »). Nous avons également analysé quatre articles individuels VAS (« faim », «Je veux de la marijuana», «Je veux de l'alcool», «Je veux des cigarettes»).

Sommeil : Des données objectives sur le sommeil ont été obtenues à l'aide du système de surveillance des activités Actiwatch® porté au poignet (Respironics Company, Bend OR). À partir de ces données, nous avons calculé le temps de sommeil total pendant la période d'éteignement des lumières, la latence du sommeil (temps d'éteignement des lumières jusqu'à endormissement) et la qualité du sommeil (proportion de temps endormi du début jusqu'au réveil le matin). Les participants ont également rempli un questionnaire sur le sommeil de sept points de la VAS chaque matin (« bien dormi », « s'est endormi facilement », « s'est réveillé souvent », etc.; voir Haney et d'autres., 2004) pour recueillir des cotes subjectives de la qualité du sommeil.

Apport calorique et masse corporelle : Les participants ont été pesés chaque matin peu après le réveil, puis ont reçu une boîte d'aliments contenant une grande variété d'articles de repas, et de boissons. Des repas congelés (20 variétés) et des unités supplémentaires de n'importe quel article étaient disponibles sur demande. Les participants ont numérisé des codes à barres conçus sur mesure chaque fois qu'ils ont mangé ou bu, spécifiant la substance et la portion, pour fournir des données détaillées sur l'apport alimentaire. La nourriture n'était pas disponible entre 23h30 et 8h00

Rechute au cannabis— Le nombre d'inhalations achetées les jours d'étude 5 à 8 (5,6 % de THC; étiqueté « Dose A ») a été enregistré comme mesure de laboratoire de la rechute vers le cannabis actif après une période d'abstinence.

Effets subjectifs de la capsule— Les participants ont rempli un questionnaire sur l'effet médicamenteux (DEQ; Evans et d'autres., 1995) deux fois par jour pour évaluer les effets subjectifs des médicaments d'étude. Le questionnaire leur demandait d'évaluer (1), la « force » d'un effet médicamenteux qu'ils ressentaient sur une échelle de cinq points de 0 (« aucun effet du tout ») à 4 (« effet très fort »), (2) s'ils ressentaient de « bons effets » et de « mauvais effets », et la mesure dans laquelle ils seraient disposés à prendre le médicament à nouveau sur une échelle de cinq points allant de 0 (« pas du tout ») à 4 (« très disposé »), (3) si les effets de la drogue qu'ils ressentaient étaient sédatifs, stimulants, ou absents, et (4) s'ils n'aimaient pas ou aimé la façon dont le médicament leur a fait sentir, en utilisant une échelle à neuf points allant de -4 ('n'aime pas beaucoup') à 4 ('j'aime beaucoup').

Taches cognitives— Les participants ont accompli une série informatisée de tâches cinq fois par jour qui mesuraient l'apprentissage, la mémoire, la vigilance et la capacité psychomotrice (Foltin et d'autres., 1996). Cette série de tâche se composait d'une tâche de substitution de symbole de 3 min (DSST), d'une tâche d'acquisition répétée de 3 min (RAT), d'une tâche d'attention divisée de 10 min (DAT), d'une tâche d'information rapide de 10 min (RIT) et d'une tâche de rappel de chiffres immédiat et retardé (IDDRT).

Analyses :

Des analyses répétées de la variance avec les comparaisons prévues ont été utilisées pour : 1) comparer les mesures des résultats d'étude entre les mesures recueillies lors d'administration active du cannabis et pendant le sevrage durant les conditions placebo, et 2) examiner l'effet du zolpidem seul et le zolpidem en combinaison avec le nabilone sur les mesures de résultats d'étude relatives au placebo pendant des phases de retrait et de rechute.

La première mesure des résultats primaires a été le sevrage du cannabis (changements d'humeur, de consommation de nourriture pour dormir et de poids corporel). Pour évaluer le sevrage, les données recueillies le jour 1 (administration active du cannabis) ont été comparées aux données recueillies les jours 3 à 4 au cours de la phase placebo à l'aide de contrastes planifiés. Les données du deuxième jour n'ont pas été analysées parce que de nombreux symptômes de sevrage de cannabis ne se présentent pas avant 24 heures d'abstinence (Budney et d'autres., 2003; Kouri et Pope, 2000). Les données recueillies les jours 3 à 4 ont ensuite été comparées entre le placebo, le zolpidem seul et le zolpidem en combinaison avec le nabilone afin d'examiner les effets des médicaments sur le sevrage par rapport au placebo.

La deuxième mesure des résultats primaires était la mesure en laboratoire de la rechute (nombre d'inhalations de cannabis actif achetée). Plus précisément, le nombre d'inhalations achetées le jour 5 et le nombre moyen d'inhalations achetées les jours 6 à 8 ont été comparés entre les conditions de médicaments à l'aide de contrastes planifiés. Les jours 5 et 6-8 ont été analysés séparément parce que le jour 5 représente la première occasion de s'auto-administrer le cannabis actif après une période d'abstinence, tandis que les jours 6 à 8 représentent mieux les occasions de continuer à consommer du cannabis actif après le retour initial à l'auto-administration (voir Haney et d'autres., 2013a).

Nos deux mesures secondaires de résultats étaient d'examiner les effets subjectifs de capsule et la performance des tâches cognitives. Pour les évaluer, nous avons comparé les données sur les effets subjectifs de capsule et la performance de tâche rassemblées le jour 1 (administration active de cannabis) et les jours 3-4 dans des conditions de placebo, et avons également comparé des données rassemblées les jours 3-4 sous le placebo, le zolpidem seul, et le zolpidem en combinaison avec le nabilone. Toutes les analyses de données ont été effectuées à l'aide de SuperANOVA pour Macintosh. L'importance statistique pour toutes les analyses a été déterminée à $\alpha = 0,05$ et les corrections Huynh-Feldt ont été utilisées le cas échéant.

Résultats

Participants

Quinze participants se sont inscrits à l'étude. Quatre participants se sont retirés avant d'avoir terminé les trois phases d'hospitalisation ; l'un d'eux a été interrompu par les enquêteurs pour non-respect des procédures d'étude, deux sont partis le troisième jour de l'abstinence du cannabis pour des raisons personnelles, et l'autre n'est pas revenu pour la deuxième phase d'hospitalisation sans explication. Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves. Des analyses ont été effectuées sur les données des personnes ayant terminé l'étude ($n = 11$). Les caractéristiques démographiques et de consommation de substances de ces sujets sont affichées dans le tableau 2.

Retrait du cannabis

Humeur—La figure 1 montre des scores moyens sur les grappes « irritable », « anxieux » et « extase » pendant l'administration active du cannabis et pendant le retrait du cannabis en fonction de l'état des médicaments. Dans les conditions placebo, les scores moyens des grappes « irritables » et « anxieux » ont augmenté pendant le sevrage par rapport à l'administration active du cannabis ($F(1,14) = 10,71$, $p < 0,01$ et $F = 12,74$, $p < 0,01$, respectivement) tandis que les scores moyens de la sensation « extase » ont diminué ($F = 75,40$, $p < 0,001$). Les scores sur les grappes « mauvais effet », « fatigués » et « social » n'ont pas changé de façon significative au cours du sevrage par rapport à l'administration active du cannabis.

Zolpidem seul n'a pas produit de changements d'humeur par rapport au placebo. Zolpidem plus nabilone a considérablement diminué les scores sur les clusters 'irritables' et 'anxieux' ($F = 12,28$, $p < 0.01$ et $F = 10.17$, $p < 0.05$, respectivement) et a augmenté de manière significative

les scores du cluster 'extasie' ($F = 9.61$, $p < 0.01$) par rapport au placebo, mais n'a pas changé de manière significative les scores des clusters 'mauvais effet' et 'social'.

Sommeil — La figure 2 montre la latence du sommeil, la qualité du sommeil et les cotes de « endormissement facile » et du « réveil nocturne » de la nuit après administration active du cannabis et pendant le retrait. Les participants avaient une latence de sommeil augmentée ($F = 8.34$, $p < 0.05$), une diminution de qualité du sommeil ($F = 7.13$, $p < 0.05$), une diminution des cotes de « endormissement facile » ($F = 8.39$, $p < 0.01$), et des cotes accrues de « se réveiller souvent » ($F = 4.55$, $p < 0.05$) pendant le retrait par rapport à l'administration active du cannabis.

Zolpidem seul a diminué la latence du sommeil ($F = 5.44$, $p < 0.05$) et a augmenté le temps de sommeil total ($F = 9.85$, $p < 0.05$) et la qualité du sommeil ($F = 4.96$, $p < 0.05$), les cotes de « endormissement facile » se sont augmentés aussi ($F = 16.62$, $p < 0.001$), avec les cotes du « réveil nocturne » ($F = 4.85$, $p < 0.05$) par rapport au placebo. Zolpidem en combinaison avec le nabilone a diminué la latence du sommeil ($F = 11.55$, $p < 0.01$) et les cotes de « réveil nocturne » ($F = 15.58$, $p < 0.001$), et a augmenté : le temps total de sommeil ($F = 7.49$, $p < 0.05$), la qualité du sommeil ($F = 21.21$, $p < 0.001$), les cotes de « endormissement facile » ($F = 23.05$, $p < 0.001$), les cotes de « bien dormi » ($F = 11.52$, $p < 0.05$), et les estimations subjectives du nombre d'heures dormies ($F = 6.05$, $p < 0.05$) par rapport à placebo.

Apport calorique et masse corporelle : — La figure 3 présente des données sur l'apport alimentaire et le poids corporel pendant l'administration active du cannabis et pendant le sevrage. Les participants ont consommé beaucoup moins de calories ($F = 23.58$, $p < 0.001$) et ont eu un poids corporel diminué ($F = 35.82$, $p < 0.001$) pendant le sevrage par rapport à l'administration active du cannabis. Zolpidem seul n'a pas eu d'effets significatifs sur la prise de nourriture ou le poids corporel par rapport au placebo. Zolpidem en combinaison avec le nabilone a inversé les perturbations liées au sevrage à la fois dans l'apport alimentaire ($F = 74.83$, $p < 0.001$) et le poids corporel ($F = 405.14$, $p < 0.001$) par rapport au placebo.

Rechute au cannabis

La figure 4 montre le nombre moyen de bouffées de cigarettes de cannabis achetées pour l'auto-administration le premier jour de disponibilité du cannabis (panneau supérieur) et les trois jours suivants (panneau inférieur) la disponibilité. Zolpidem seul n'a pas modifié l'auto-administration du cannabis par rapport au placebo. Zolpidem en combinaison avec le nabilone n'a pas diminué l'auto-administration active de cannabis le premier jour de disponibilité, mais a diminué de manière significative l'auto-administration les jours suivants par rapport au placebo ($F = 6.55$, $p < 0.05$).

Effets de la Capsule

Dans des conditions placebo, les cotes de « fort effet médicamenteux » (cotes moyennes de 0,45 vs 1,64, $F = 16.06$, $p < 0.01$), « bon effet médicamenteux » (0,36 vs 1,73, $F = 19.04$, $p < 0.001$), « semblable à l'effet médicamenteux » (0,36 vs 1,46, $F = 13.97$, $p < 0.01$), « prendre de la drogue à nouveau » (0,68 vs 1,73, $F = 12.24$, $p < 0.01$), et l'identification de la drogue comme un sédatif (0,45 vs 0,91, $F = 4.54$, $p < 0.05$) ont été plus faibles lors du retrait par rapport à l'administration active du cannabis.

Les participants étaient plus susceptibles d'identifier le zolpidem comme sédatif par rapport au placebo (cotes moyennes de 0,86 vs 0,45, $F = 5,52$, $p < 0,05$), mais il n'y avait pas d'autres différences significatives entre le zolpidem et le placebo pendant la phase de sevrage. La combinaison du zolpidem et le nabilone a considérablement augmenté les cotes de « fort effet médicamenteux » (1,04 vs 0,45, $F = 6,02$, $p < 0,05$), « bon effet médicamenteux » (1,00 vs. 0,36, $F = 6,22$, $p < 0,05$), « mauvais effet médicamenteux » (0,55 vs 0,045, $F = 7,78$, $p < 0,05$) et l'identification de l'effet médicamenteux comme sédatif (1,00 vs 0,45, $F = 9,81$, $p < 0,01$), mais n'a pas modifié les cotes de « comme l'effet de drogue » ou « prendre à nouveau un médicament ».

Performance des tâches cognitives :

Dans des conditions placebo, les performances sur l'IDDRT étaient significativement meilleures pendant le sevrage que pendant l'administration active du cannabis, avec un plus grand nombre d'essais corrects (7,36 contre 6,46, $F = 11,95$, $p < 0,01$), pourcentage des essais corrects (95 % contre 88 %, $F = 10,04$, $p < 0,05$), et pourcentage des chiffres reconnus (100 % contre 82 %, $F = 14,27$, $p < 0,05$).

À lui seul, le Zolpidem a considérablement augmenté le nombre total d'essais tentés sur la DSST (82,8 contre 79,7, $F = 4,53$, $p < 0,05$) par rapport au placebo, mais n'a pas modifié le nombre d'essais effectués correctement. Il n'y avait aucun autre effet significatif en fonction de l'état de médicament sur d'autres mesures cognitives.

Discussion

Ce rapport résume le premier examen contrôlé en laboratoire des effets du zolpidem en combinaison avec le nabilone sur le retrait du cannabis et une mesure de laboratoire de la rechute du cannabis, et le premier examen des effets du zolpidem seul sur cette mesure de rechute du cannabis. Nous résumons ici trois constatations importantes. **Tout d'abord, le zolpidem seul a réduit les perturbations du sommeil liées au sevrage du cannabis, mais n'a pas supprimé les autres symptômes de sevrage ou la rechute de cannabis tel que mesuré en laboratoire. Deuxièmement, le zolpidem en combinaison avec le nabilone a supprimé un éventail complet de symptômes de sevrage pendant l'abstinence du cannabis et a réduit la « rechute ». Troisièmement, le zolpidem en combinaison avec le nabilone a eu des effets robustes sur le sevrage et la « rechute » tout en produisant que des effets subjectifs mineurs de drogue liés à la probabilité d'abus, et aucune déficience cognitive mesurable.**

Conformément au rapport antérieur sur ce sujet (Vandrey et d'autres., 2011), le zolpidem administré peu de temps avant le coucher a considérablement amélioré les mesures objectives et autodéclarées de la qualité du sommeil par rapport au placebo pendant l'abstinence du cannabis, une preuve supplémentaire que le zolpidem peut réduire les perturbations de sommeil liées au sevrage du cannabis. Zolpidem a été bien toléré, et n'a produit aucun effet subjectif résiduel diurne (par exemple, sédation) ou affaiblissement cognitif. Cependant, le zolpidem seul n'a pas supprimé les perturbations liées au sevrage dans l'humeur ou la prise de nourriture, et n'a pas supprimé l'auto-administration du cannabis. Ceci est semblable aux résultats des deux études menées dans notre laboratoire démontrant que la mirtazapine (Haney et autres, 2010) et la quétiapine (Cooper et autres, 2013) ont amélioré le sommeil pendant le sevrage sans réduire l'auto-administration du cannabis. Cela donne à penser que les

changements d'humeur liés au sevrage du cannabis et la reprise de la consommation de cannabis après une courte période d'abstinence ne sont pas médiés par des troubles de sommeil, et que l'amélioration de la qualité du sommeil à elle seule est probablement insuffisante pour réduire la consommation de cannabis parmi la plupart des consommateurs de cannabis.

Les résultats de la présente étude indiquent que la combinaison du zolpidem et du nabilone a réduit de manière significative les perturbations liées au sevrage de cannabis dans l'humeur, le sommeil, et la prise de nourriture, et a réduit l'auto-administration après une courte période d'abstinence. Les effets observés sur l'humeur, la consommation alimentaire, l'auto-administration du cannabis et les effets subjectifs de la drogue diurne sont probablement attribuables au nabilone, parce qu'ils sont compatibles aux effets observés dans des études antérieures administrant des doses comparables de nabilone seul (p. ex., Bedi et d'autres., 2013; Haney et d'autres., 2013a; Lile et d'autres., 2010, 2011). **Haney et d'autres. (2013a) ont démontré que le nabilone seul produisait des améliorations** au sommeil similaires à celles observées avec le zolpidem en association avec le nabilone dans la présente étude, ce qui suggère que le zolpidem n'a fourni aucun avantage unique en ce qui concerne le sommeil. Bien que les similitudes entre la présente étude et les résultats de Haney et d'autres. (2013) soient convaincantes, le fait que nous n'ayons pas examiné le nabilone seule dans la présente étude mine notre capacité de conclure fermement que le zolpidem + nabilone n'est pas supérieur au nabilone seul.

Malgré ces résultats, il serait prématuré de rejeter l'utilité potentielle du zolpidem comme composant de la pharmacothérapie combinée pour CUD. Comme nous l'avons dit plus tôt, les troubles du sommeil semblent être parmi les symptômes les plus communs et prolongés du sevrage de cannabis, et plusieurs études ont démontré que le zolpidem est efficace pour le traitement à long terme d'insomnie. La tolérance aux effets du dronabinol sur le sommeil se développe rapidement (p. ex., Bedi et d'autres., 2010; Gorelick et d'autres., 2013). On ne sait pas si la tolérance aux effets somnolents du nabilone se développe de la même manière, mais si c'est le cas, le zolpidem peut être mieux adapté pour le traitement de la perturbation du sommeil liée au sevrage de cannabis étant donné son cours de temps prolongé.

L'absence relative d'effets sur l'humeur et les effets subjectifs de drogue liés à la possibilité d'abus dans le zolpidem associé au nabilone justifie la discussion additionnelle. Zolpidem en combinaison avec le nabilone a également produit des effets mineurs et incohérents sur les articles DEQ associés au risque d'abus. Cela est généralement compatible avec les études antérieures qui ont examiné le risque d'abus de zolpidem (p. ex., Hajak et d'autres., 2003; Rush et d'autres., 1999) et des études antérieures dans notre laboratoire qui administrait des doses comparables de nabilone (Bedi et d'autres., 2013; Haney et d'autres., 2013a). Des recherches antérieures ont démontré que le nabilone a un risque moindre en matière d'abus que le cannabis fumé et le dronabinol oral (Lemberger et d'autres., 1982; Mendelson et Mello, 1984), et il y a peu de preuves d'utilisation récréative ou de détournement de nabilone malgré près de 80 000 utilisateurs sous ordonnances au Canada seulement en 2006 (Ware et St Arnaud-Tempe, 2010). La présente étude suggère que le zolpidem en combinaison avec le nabilone a également un faible taux d'abus parmi les consommateurs de cannabis lourds.

Le présent rapport résume la première étude de laboratoire humaine contrôlée par placebo examinant les effets du zolpidem seul sur l'auto-administration du cannabis, et la première étude à examiner le zolpidem en combinaison avec le nabilone sur le retrait du cannabis et l'auto-administration. Zolpidem en combinaison avec le nabilone a supprimé le spectre complet des symptômes de sevrage de cannabis et la rechute de cannabis tout en produisant seulement des effets subjectifs mineurs de drogue liés au risque d'abus et aucune évidence d'affaiblissement comportemental/cognitif. En revanche, le zolpidem seul a réduit la perturbation de sommeil, mais n'a pas affecté d'autres symptômes de retrait ou réduit la rechute. L'essai clinique de nabilone, seul, ou en combinaison avec le zolpidem ou d'autres médicaments pour le traitement de CUD est justifié.

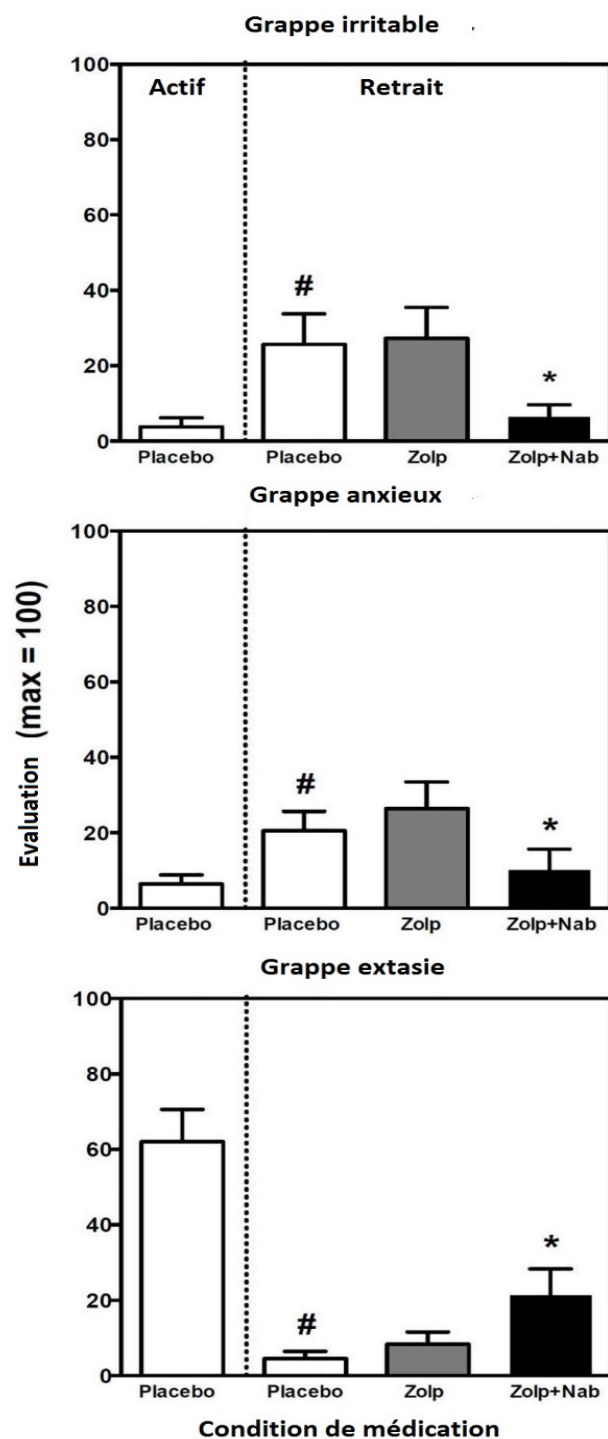


Fig. 1. Effets moyens sur l'humeur dans des conditions placebo pendant que l'expérimentateur a administré du cannabis actif ('Actif'), et pendant le sevrage du cannabis ('Retrait') sous placebo ('Placebo'), zolpidem seul ('Zolp'), et zolpidem plus nabilone ('Zolp+Nab').

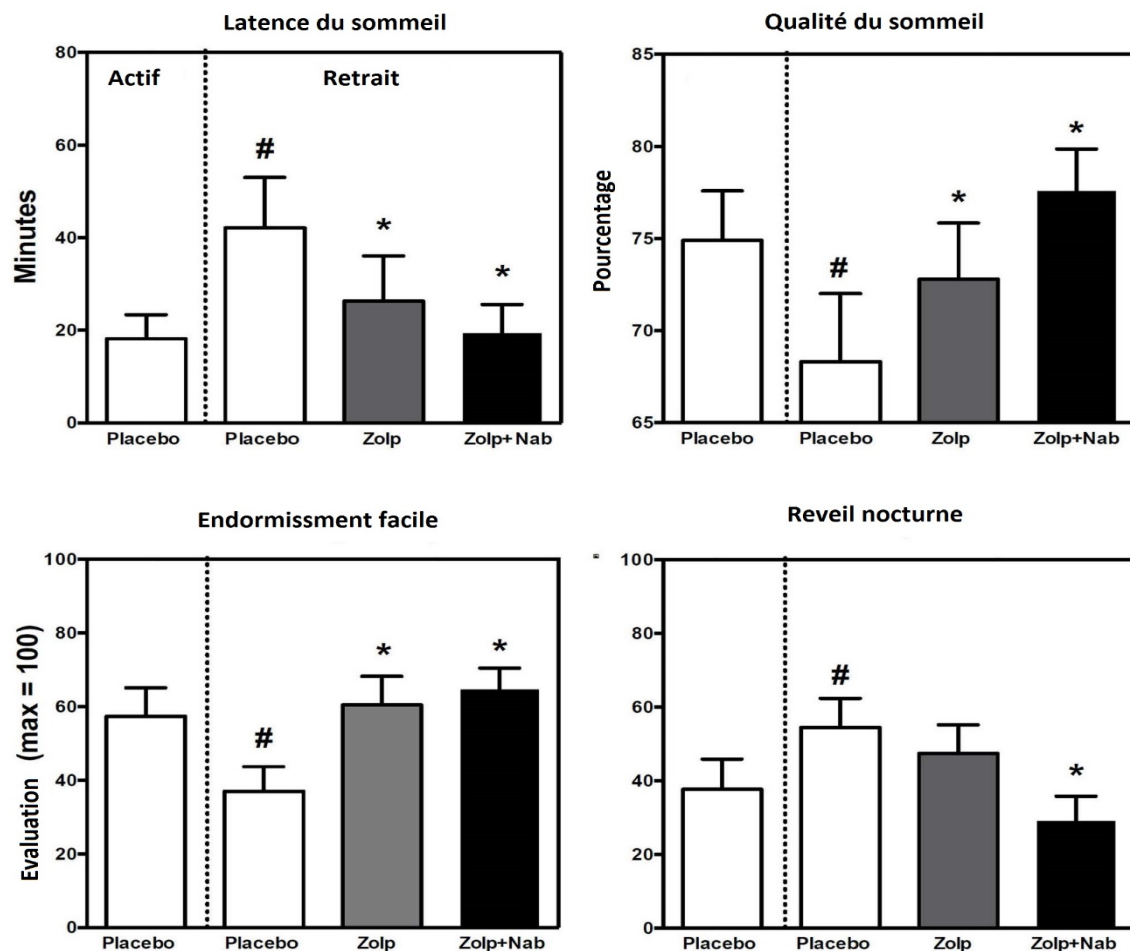


Fig. 2 : Effets moyens sur les mesures de sommeil dans des conditions placebo pendant que l'expérimentateur a administré du cannabis actif ('Actif'), et sous placebo, zolpidem seul ('Zolp'), et zolpidem plus nabilone ('Zolp-Nab') pendant le retrait ('Retrait'). Les évaluations indiquent des différences significatives entre le cannabis actif et le sevrage du cannabis dans des conditions placebo, et les astérisques indiquent des différences entre le placebo et les conditions médicamenteuses pendant le sevrage. Importance déterminée $\alpha = 0,05$. Les barres d'erreur représentent une erreur standard de la moyenne

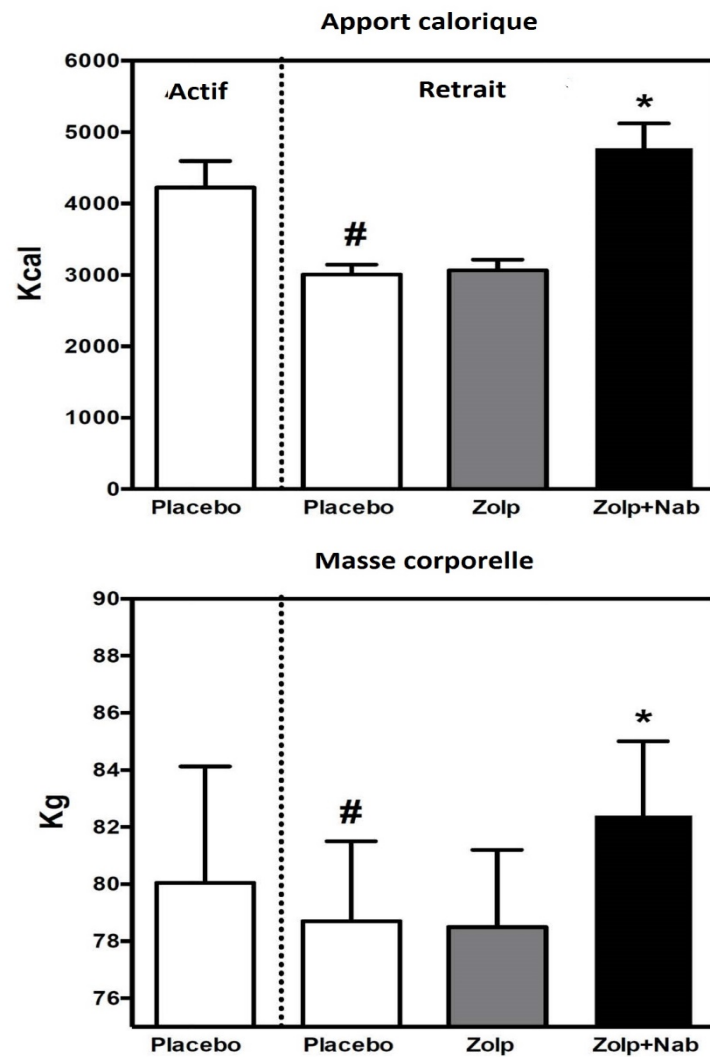


Fig. 3.

Effets moyens sur l'apport calorique et le poids corporel dans des conditions placebo pendant l'administration du cannabis actif («Actif»), et pendant le sevrage du cannabis («Retrait») sous placebo, zolpidem seul («Zolp»), et zolpidem plus nabilone («Zolp» Nab'). Les évaluations indiquent des différences significatives entre l'administration active de cannabis et le sevrage dans des conditions placebo, et les astérisques indiquent des différences entre le placebo et les conditions de médicament pendant le sevrage. Importance déterminée $\alpha = 0.05$. Les barres d'erreur représentent une erreur standard de la moyenne

Rechute

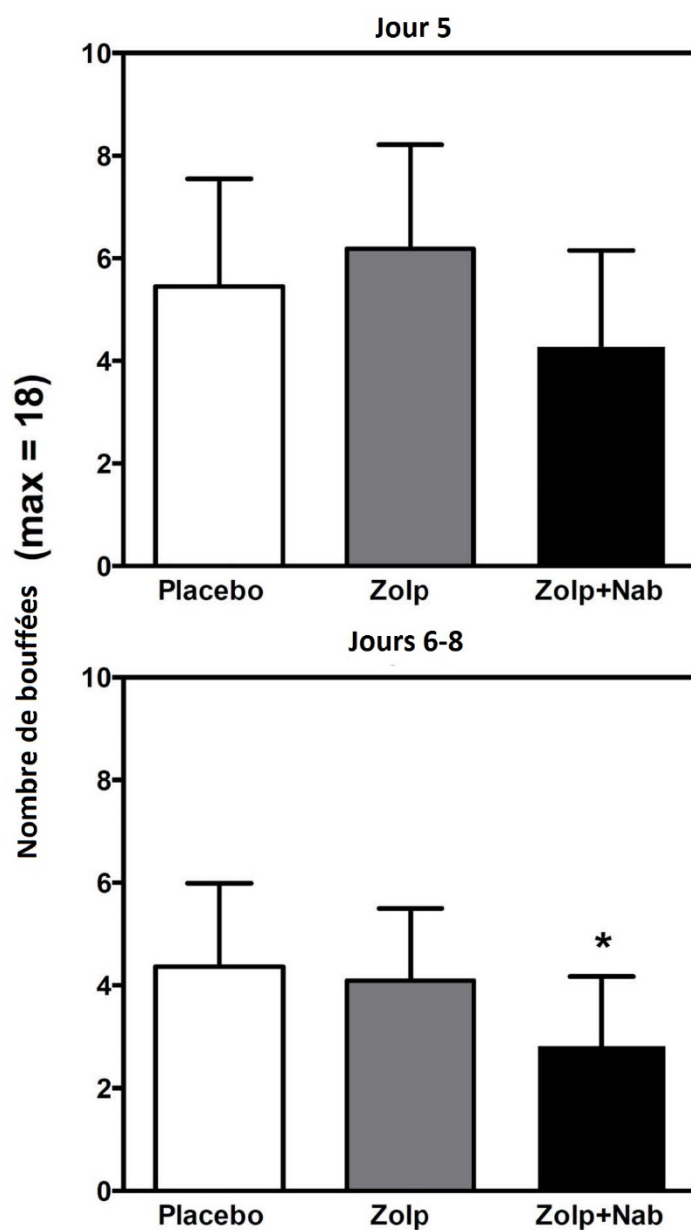


Fig. 4.

Nombre moyen de bouffées de cigarettes de cannabis auto-administrées le premier jour de la disponibilité active du cannabis (jour 5) et sur les trois jours suivants de disponibilité active de cannabis (jours 6-8) en fonction de l'état des médicaments («Zolp» - zolpidem seul, 'Zolp'Nab' - zolpidem en combinaison avec le nabilone). Les astérisques représentent des différences significatives par rapport au placebo. Importance déterminée $\alpha = 0,05$ euros. Les barres d'erreur représentent une erreur standard de la moyenne

Tableau 1 : Administration des médicaments/cannabis actif/ cannabis inactif

Jour d'étude	Concentration du cannabis (THC)	Administration Cannabis	Condition de Médication	Résultat
1	5.6%	Expérimentateur	Placebo	Mesures de retrait, subjectifs, cognitifs
2	0.0%	Auto	Placebo, Zolp, ou Zolp/Nab	Rien
3	0.0%	Auto	Placebo, Zolp, ou Zolp/Nab	Mesures de retrait, subjectifs, cognitifs
4	0.0%	Auto	Placebo, Zolp, ou Zolp/Nab	Mesures de retrait, subjectifs, cognitifs
5	5.6%	Auto	Placebo, Zolp, ou Zolp/Nab	Auto-administration
6	5.6%	Auto	Placebo, Zolp, ou Zolp/Nab	Auto-administration
7	5.6%	Auto	Placebo, Zolp, ou Zolp/Nab	Auto-administration
8	5.6%	Auto	Placebo, Zolp, ou Zolp/Nab	Auto-administration

Tableau 2

Caractéristiques démographiques et de consommation de substances des participants

Caractéristiques	n = 11
Démographiques	
Age (ans)	27.5 (6.1)
Sexe (male/femelle)	11/0
Race (noir/blanc)	10/11
Ethnicité (Hispanique/non-Hispanique)	1/11
Education (années)	11.2 (1.3)
Usage de substance	
Cannabis	
Age du premier usage	12.8 (2.4)
Années de consommation	12.0 (4.6)
Jours d'usage/ semaine	6.8 (0.4)
Cigarettes Cannabis /jour	9.6 (4.6)
Tabac	
Tabagisme	9
Cigarettes/jour	3.9 (2.3)
Alcool	
Consommation d'alcool	5
Verres d'alcool/ semaine	4.9 (3.9)

Baclofène

Bruce Imbert, Nathalie Labrune, Christophe Lancon and Nicolas Simon
Hôpital universitaire Sainte Marguerite ,Marseille, France

Intro :

Le baclofène, un agoniste sélectif GABA-B, a déjà été étudié pour sevrage de l'alcool et de la cocaïne et pour la prévention des rechutes [Addolorato et d'autres. 2006; Shoptaw et d'autres.2003]. Sa sécurité et sa tolérance ont été confirmées dans plusieurs études [Addolorato et d'autres. 2002;Stallings et Schrader, 2007] et la faible chance pour abus de baclofène doit être considéré comme facteur majeur dans le traitement pharmacotoxicologique [Addolorato et d'autres. 2000].

Peu de données sont disponibles aujourd'hui concernant l'utilisation de baclofène dans le traitement de la dépendance au cannabis. Au meilleur de la connaissance des auteurs, il n'était qu'une seule étude clinique qui a associé baclofène avec un cannabinoïde sous des conditions contrôlées de laboratoire [Haney et d'autres. 2010]. Cette étude montre que le baclofène a considérablement diminué le désir de consommer des produits cannabinoïdes mais n'a eu aucun impact sur l'auto-administration du cannabis dans un modèle de rechute. Il y avait aussi une étude de cas de six patients avec dépendance au cannabis et à la nicotine qui montre que le baclofène, à une dose standard de 40 mg / jour, pourrait réduire les symptômes de retrait du cannabis et facilite l'abstinence

Dans une étude récente, Lile et ses collègues suggèrent que le sous-type du récepteur GABA-B pourrait être impliqué dans les effets liés à l'abus du delta-9-THC et que les récepteurs GABA-B peuvent être impliqués dans les comportements liés aux cannabinoïdes [Lile et d'autres.2012]. Ils soulignent que le baclofène pourrait améliorer les effets du delta-9-THC ou produire des effets comparables, et pourrait donc diminuer certains symptômes associés au Retrait du cannabis. Nous avons émis l'hypothèse que le baclofène pourrait être un traitement pour réduire les symptômes du retrait du cannabis et diminution de l'envie.

Rapport de cas

MP, cadre administratif âgé de 40 ans, était surveillé par notre service de toxicomanie ambulatoire en 2012. Il avait consommé du cannabis (sous forme de plantes) à la maison, tous les soirs, pour environ 15 ans sans abstinence plus de 2-3 jours. Il a utilisé du cannabis pour réduire les symptômes d'irritabilité et d'insomnie sévères. Il nous a dit sur son incapacité à arrêter sa consommation de cannabis, ainsi que des problèmes croissants à la maison et au travail, qui, selon lui, est lié à l'utilisation de la drogue. Hormis la consommation occasionnelle d'alcool, il a dit qu'il ne consommait pas d'autre drogue ou substance. Il avait l'habitude de fumer 5 ou 6 joints entre 18h00 et 22h00 à la maison seul dans sa tanière. Il répondait aux critères d'abus de cannabis et dépendance du DSM-IV et de la CIM-10, et n'a

présenté aucun symptôme de maladies psychopathologiques. Il a reconnu avoir du mal à rester concentré sur des tâches spécifiques pendant longtemps et parfois eu du mal à suivre. L'évaluation neuropsychologique n'a montré aucun symptôme de trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), mais a constaté que les performances cognitives ont été altérées pour la mémoire auditive et mémoire à court terme. Il n'a jamais senti l'envie de fumer du cannabis sur son lieu de travail, mais avait tendance à consommer plus le week-end et les vacances (en moyenne 8 à 10 joints par jour). Bien que convaincu que son cannabis lui permettait de contrôler son impulsivité, d'être moins irritable et donc mieux se comporter en famille, il a accepté de venir pour une consultation lorsque forcé par sa femme. Elle ne pouvait plus supporter le voir à distance, sans intérêt pour ses enfants quand il était à la maison, préférant isoler lui-même et fumer des joints dans son propre coin de la maison. Il a finalement reconnu que son comportement à la maison et avec sa famille était directement lié à sa consommation de cannabis. Quand on lui a offert des médicaments pour aider au sevrage du cannabis, il était ambivalent quant à l'objectif, hésitant entre seulement réduire et l'arrêt complet de la consommation de cannabis. Aucun médicament n'est actuellement reconnu dans la gestion du retrait du cannabis et compte tenu des effets anxiolytiques de cette drogue, nous avons décidé de proposer un traitement avec le baclofène, un médicament que nous utilisons aussi couramment, dans notre service de toxicomanie pour le traitement de dépendance à l'alcool. Avant de commencer le traitement et après avoir informé le patient et obtenu son consentement, nous avons effectué une évaluation biologique qui n'a montré aucune anomalie et un écran d'urine attestant de la consommation de cannabis. A l'échelle de retrait du cannabis (CWS) [Allsop et d'autres. 2011] le score était de 79/190 et le Test de dépistage d'abus de cannabis (CAST) [Legleye et d'autres. 2012] le score était de 6/6. Nous avons ensuite commencé le traitement avec baclofène à une dose de 15 mg / jour divisé en trois doses de 5 mg (administrées le matin, l'après-midi et le soir). La dose a ensuite été augmentée de 15 mg par semaine pour atteindre une dose maximale de 60 mg par jour après 4 semaines de surveillance (20mg le matin, 20 mg le midi et 20 mg le soir). Pendant les 2 premières semaines de traitement avec baclofène, la consommation de cannabis n'a pas changé et le patient n'a ressenti aucun effet indésirable. Le score CWS était de 50/190. Au cours de la troisième semaine, il a décrit une diminution du désir de consommer du cannabis et une diminution de son impulsivité du soir, se manifestant par une augmentation d'activité avec ses enfants et une légère amélioration des relations avec sa femme. Après 4 semaines de traitement, il avait diminué sa consommation de cannabis de plus de la moitié pendant la semaine, mais il a persisté avec une consommation notable pour le week-end et surtout pour les troubles du sommeil. Une évaluation biologique a été réalisée après 1 mois de traitement et aucun trouble n'a été observé par rapport à la ligne de base prise avant de commencer le traitement par baclofène. Le score CWS était alors de 37/190. La dose de baclofène a été augmentée à 70 mg pour le week-end (20 mg le matin, 20 mg le midi et 30mg le soir) et cette dose a été maintenue pendant la semaine. Après six semaines de traitement, le patient n'a consommé aucun cannabis, et a dit qu'il se sentait plus détendu et ne se plaint pas de troubles du sommeil. La consommation d'alcool n'a pas été notée au cours de la période de surveillance. Nous avons poursuivi le traitement par baclofène à la même dose avec une surveillance et consultation continue. À 16 semaines après le début du traitement le patient se sentait plus calme, moins anxieux et ne consommait toujours pas de cannabis.

Conclusion

Ce rapport de cas fournit un support préliminaire pour l'utilisation du baclofène dans la gestion de la dépendance au cannabis, en particulier pour les gros consommateurs de cannabis, à long terme. Néanmoins, des investigations supplémentaires sont nécessaires et des essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour confirmer que le baclofène pourrait être recommandé comme traitement efficace pour la dépendance au cannabis.

Topiramate

Robert Miranda Jr., Hayley Treloar, Alexander Blanchard, Alicia Justus, Peter M. Monti, Thomas Chun, Jennifer W. Tidey, Chad J. Gwaltney:

Center for Alcohol and Addiction Studies, Brown University

Robert Swift,

Providence Veterans Affairs Medical Center and also at the Center for Alcohol and Addiction Studies, Brown University

Intro :

Le topiramate est un dérivé du fructopyranose substitué au sulfamate qui a réduit la consommation d'alcool, de cocaïne et de nicotine dans les essais cliniques avec des adultes (Johnson et d'autres., 2003; Johnson et d'autres., 2013; Kranzler et d'autres., 2014; Miranda et d'autres., 2008; Miranda et d'autres., 2014; Oncken et d'autres., 2014). Il a de multiples mécanismes d'action, y compris le blocage des canaux sodiques et calciques voltages dépendants, la potentialisation de l'acide aminobutyrique (GABA), l'amélioration de la fonction de récepteur GABAA, l'antagonisme des récepteurs de glutamate d'AMPA/kainate, et l'inhibition de l'anhydrase carbonique (Shank et autres, 2000 ; Simeone et d'autres., 2006). Bien que ses effets sur la consommation de cannabis n'aient pas été étudiés, la potentialisation du GABA et l'antagonisme du glutamate suggèrent qu'il pourrait être utile pour réduire les effets aigus de renforcement du cannabis. Les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1), la cible principale du cannabis, sont très présents sur les interneurons GABAergiques, et la modulation de ces neurones est généralement censée médier la plupart des effets subjectifs du cannabis (Moreira et Lutz, 2008). Ces récepteurs sont également fortement exprimés sur les neurones glutamatergiques, cependant, les données animales suggèrent que l'activité glutamatergique peut servir comme médiateur de certains des effets de 9-tétrahydrocannabinol (THC) - le constituant psychoactif primaire du cannabis.

Cette première étude pilote a évalué la faisabilité de combiner le topiramate avec la thérapie motivationnelle améliorative (motivational enhancement therapy MET) pour traiter l'abus du cannabis chez les jeunes. Nous avons également évalué plusieurs domaines du fonctionnement neurocognitif montré pour être affecté par le topiramate dans des études antérieures avec des adultes (Salinsky et autres, 2005) et dans une moindre mesure avec des adolescents (Pandina et autres, 2010). La consommation intensive de cannabis est associée à une diminution de la mémoire et du fonctionnement exécutif (Bolla et d'autres., 2002; Solowij et d'autres., 2002) et des difficultés à maintenir l'attention et à filtrer des informations non pertinentes (Solowij et d'autres., 1995). Il est donc cliniquement important d'étudier les effets du topiramate sur le fonctionnement neurocognitif dans cette population afin d'évaluer plus pleinement l'utilité clinique potentielle de ce traitement d'appoint. Enfin, nous avons testé l'hypothèse selon laquelle le topiramate plus MET, comparé au placebo plus MET, réduirait les taux d'abstinence, évalués par la fréquence autodéclarée de l'utilisation (pourcentage de jours de consommation) et la vérification biochimique de l'abstinence (toxicologie de l'urine), ainsi que la quantité autodéclarée de consommation (nombre moyen

de grammes fumés les jours de consommation de cannabis) de la consommation chez les jeunes.

Méthodes et matériels :

Design d'étude :

Cette étude en double aveugle a utilisé une conception de groupe parallèle randomisé pour tester la faisabilité et l'efficacité du topiramate par rapport au placebo pour réduire la consommation de cannabis chez les jeunes. Le topiramate a été administré en raison de 200 mg par jour pendant quatre semaines, puis stabilisé pendant deux semaines.

Les participants dans les deux conditions ont reçu une intervention de MET de trois séances conçues pour améliorer la motivation et acquérir des compétences pour réduire la consommation de cannabis. Les procédures étaient identiques selon les conditions, sauf pour le médicament administré. La Commission d'examen institutionnel de l'Université Brown a approuvé cette étude et, avant que le consentement éclairé par écrit ne soit obtenu auprès des jeunes de ≥ 18 ans et des parents des mineurs ; l'assentiment a été obtenu auprès de mineurs.

Participants

Les participants étaient des jeunes âgés de 15 à 24 ans recrutés de la communauté locale (p. ex., afficher des publicités dans des milieux récréatifs, des écoles secondaires et d'autres milieux fréquentés par les jeunes) ayant un intérêt à recevoir une intervention psychosociale combinée à un nouveau médicament (ou placebo) qui peuvent les aider à réduire leur consommation de cannabis. Les jeunes qui étaient mandatés pour un traitement par le système judiciaire ou par leurs parents n'étaient pas admissibles. Tous les participants ont consommé du cannabis au moins deux fois par semaine au cours des 30 derniers jours et ont éprouvé des problèmes cliniquement importants associés à leur consommation de cannabis (c.-à-d. un symptôme d'abus ou de dépendance au cannabis) et 80 % des jeunes satisfaisaient aux critères de consommation de cannabis, abus ou dépendance (Diagnostic and Statistical Manual-Fourth Edition; DSM-IV; Association (2000).

Les participants n'étaient pas tenus à respecter le seuil diagnostique d'un trouble de consommation de cannabis parce que les critères DSM-IV ne saisissent pas adéquatement les troubles liés à la consommation de substances chez les jeunes (Degenhardt et d'autres., 2002). Les critères d'exclusion étaient le traitement du cannabis au cours des 30 derniers jours ; psychopathologie actuelle Axe I autre que le cannabis, l'alcool, la nicotine ou les troubles du comportement perturbateur, tels que définis par DSM-IV; pensées suicidaires ou psychotiques ; et des conditions médicales ou des médicaments contre-indiqués avec la prise de topiramate. Les femmes n'étaient pas admissibles si elles étaient enceintes, qu'elles allaient ou qu'elles ne voulaient pas utiliser des contraceptives. L'admissibilité médicale a été évaluée en complétant des antécédents médicaux complets, un examen physique et des tests de laboratoire.

Evaluation du diagnostic et des résultats :

Caractéristiques démographiques et cliniques :

L'information démographique et clinique a été recueillie à la mesure de base. Bien que nous n'ayons pas exigé des jeunes qu'ils satisfaisaient aux critères diagnostiques d'un trouble lié à la consommation de cannabis pour être admissibles à l'étude, nous avons évalué l'abus et la dépendance à des fins descriptives et nous nous sommes assurés que les conditions de médication étaient semblables en ce qui a trait à la gravité d'abus du cannabis. Les diagnostics psychiatriques, y compris les troubles liés à la consommation de cannabis, ont été obtenus à l'aide de l'annexe Kiddie pour les troubles affectifs chez les enfants d'âge scolaire, une entrevue semi-structurée fondée sur les critères du DSM-IV (Kaufman et d'autres., 1997). Les intervieweurs ont reçu une formation systématique et ont atteint un niveau élevé de fiabilité ($\kappa > 0,90$). Les décisions diagnostiques étaient fondées sur les rapports des participants, faites par consensus de cas, et utilisées à des fins de randomisation (voir ci-dessous) et descriptives. Pour décrire d'avantage l'échantillon, les participants ont rempli le Rutgers Cannabis Problem Index (Johnson and White, 1995), une mesure continue des problèmes liés au cannabis.

Usage du cannabis :

La consommation de cannabis avant l'étude a été évaluée à l'aide de l'entrevue chronologique de suivi de 90 jours (TLFB time line follow-back interview) (Sobell et Sobell, 1992), qui est fortement corrélée avec les niveaux de THC plasmatique (Hjorthoj et d'autres., 2012). L'évaluation de la consommation de cannabis au cours de l'essai comprenait l'analyse urinaire (Redwood Toxicology Reditest®; coupure de 50ng/mL) et TLFB. Afin de faciliter la déclaration précise de la quantité de consommation de cannabis d'un jour donné, les participants ont estimé la quantité de cannabis qu'ils consommaient en pesant une substance de substitution (organ). Le poids total a été divisé par le nombre d'utilisateurs lorsque les participants partageaient le cannabis. Cette méthode d'estimation des quantités quotidiennes de consommation de cannabis produit des données fiables sur les résultats (Norberg et d'autres., 2012).

Evénements indésirables :

Les formulaires de consentement ou d'assentiment comprenaient une liste des effets secondaires connus du topiramate. L'évaluation systématique des effets secondaires émergents du traitement (Levine et Schooler, 1986) a été adaptée pour évaluer les effets secondaires du topiramate lors des rendez-vous hebdomadaires. Pour s'assurer que des événements attendus et inattendus ont été rapportés, les effets secondaires ont été recueillis d'une manière ouverte d'abord, puis les participants ont été interrogés au sujet des effets connus de topiramate. En outre, étant donné que le topiramate peut potentialiser l'effet négatif, nous avons administré l'inventaire de dépression de Beck à la mesure de base et aux visites hebdomadaires pour observer des changements d'humeur à travers l'essai.

Fonctionnement Neurocognitif :

Les participants ont terminé le Test d'intelligence Kaufman Brief (KBIT) (Kaufman et Kaufman, 1990) avant la randomisation. En outre, une série d'essais neurocognitifs a été choisie pour mesurer des domaines de fonctionnement montrés pour être sensibles au topiramate. Huit tests standardisés comprenaient cette série. Tous les tests ont été effectués à l'évaluation de base par des personnel de recherche formés (avant la randomisation) et de nouveau pendant les semaines d'étude 3 (100 mg/jour) et 6 (200 mg/jour) à l'exception du sous-test de rappel d'histoire du Woodcock Johnson® III Tests of Cognitive Abilities (WJTCA), qui n'a été complété qu'à la base et à la semaine d'étude 6 en raison du nombre limité d'essais disponibles. Des renseignements descriptifs pour les tests neurocognitifs par groupe de médicaments et des tests des différences par semaine d'étude sont rapportés en ligne dans les renseignements à l'appui.

Traitement :

Randomisation au groupe de traitement :

Après avoir terminé les évaluations de base, les participants ont été randomisés à l'une des deux conditions de traitement de 6 semaines : topiramate plus MET ou placebo plus MET. Un chercheur sans contact direct avec les participants a utilisé une séquence d'allocation aléatoire générée par ordinateur pour affecter les participants à des conditions de traitement sur un rapport de 2:1 (topiramate au placebo). Une conception aléatoire de bloc, avec des tailles de bloc de 8 participants, les participants stratifiés par sexe, dépendance de cannabis, et fonction de mémoire de travail de base pour s'assurer que les conditions de traitement étaient équilibrées sur ces variables. Nous avons stratifié la mémoire de travail en utilisant un score de coupure de 18 sur le sous-test de mémoire pour des mots du WJTCA dû aux effets cognitifs défavorables connus de topiramate. Le calendrier de randomisation déséquilibré a fait en sorte qu'un nombre suffisant de participants à l'état de topiramate atteignaient la dose cible compte tenu du taux d'attrition prévu (Johnson et d'autres., 2007).

MET—Trois séances de MET manuelles de 50 min ont été administrées individuellement dans les deux groupes de médication pendant les semaines d'étude 1, 3 et 5 de la période d'intervention. Le protocole MET était fondé sur des travaux antérieurs (Walker et d'autres., 2006) (Miller et Rollnick, 2002). La première séance a porté sur l'amélioration de la motivation à réduire ou à cesser de consommer du cannabis en établissant des relations, en évaluant la motivation au changement et en discutant des avantages et des inconvénients perçus de la consommation de cannabis. Au cours de la deuxième séance, les participants ont reçu un sachet personnalisé de rétroaction sur la consommation de cannabis, qui a été examiné dans le cadre d'une discussion sur le contenu. Au cours de la troisième session, le conseiller a passé en revue les séances précédentes, a facilité une discussion sur les progrès accomplis vers les objectifs fixés au cours de l'essai, s'est interrogé sur les obstacles au changement, a aidé à résoudre les problèmes et à fixer de nouveaux objectifs de changement comportemental.

Deux conseillers de niveau Master et trois conseillers de niveau doctoral ont fourni le MET pour les deux groupes de médication pour s'assurer que les différences entre les groupes n'étaient pas confondues avec la personnalité, l'expérience ou le style individuel du

conseiller. Tous les conseillers ont examiné le manuel du MET, suivi au moins de 20 heures de formation au MET et mené au moins deux cas fictifs. Le même conseiller a tenu les trois séances afin d'améliorer les relations, d'assurer la continuité des soins et de minimiser l'attrition. Les conseillers étaient aveugles à l'état des médicaments des participants et n'ont effectué aucune évaluation de recherche avec les participants. Toutes les séances ont été enregistrées et évaluées par des cliniciens formés en ce qui concerne l'intégrité et l'observance de l'intervention à l'aide de l'échelle de l'intégrité du traitement d'entrevue motivationnelle (MITI) (Moyers et d'autres., 2007). Cinq domaines ont été évalués pour chaque session (évoquant, élaboration, autonomie/soutien, direction et empathie) à l'aide d'une échelle de 5 points (1 ' faible, 5 'haut) puis en moyenne d'une session à l'autre pour obtenir un score global pour chaque dimension.

Traitement pharmacologique par topiramate :

Les participants et le personnel d'étude en contact direct avec les participants ignoraient les tâches de traitement. Une pharmacie indépendante a fourni le topiramate et les capsules de placebo, qui étaient identiques en apparence. Les capsules ont été préemballées dans des cartes d'emballage de 7 jours de blister numérotées consécutivement selon un calendrier de randomisation généré par ordinateur pour s'assurer que les chercheurs qui ont inscrit et évalué les participants ignoraient les tâches du traitement. Les participants ont reçu une dose le matin et une soirée. Nous n'avons pas donné aux participants la possibilité de réduire ou de retarder la dose maximale.

Les capsules de topiramate contenaient des doses unitaires appropriées du médicament d'étude actif et les capsules de placebo contenaient un remplissage pharmacologiquement inerte. Toutes les capsules ont également contenu 50mg de riboflavine pour évaluer la conformité de médicament dans les deux conditions de traitement ; Des concentrations de riboflavine dans l'urine ont été évaluées aux visites hebdomadaires. Deux évaluateurs, aveugles à la randomisation, ont évalué indépendamment des échantillons urinaires sous la lumière UV pour déterminer la présence ou l'absence de riboflavine (Del Boca et autres, 1996). Un troisième évaluateur a résolu les divergences. Les participants ont également fourni des échantillons de sang aux semaines d'étude 3 et 6 pour la quantification du topiramate dans le sérum, qui a été dichotomisé comme présent ou absent à des fins de conformité.

Analyse des données :

Les différences de prétraitement entre les groupes ont été évaluées à l'aide d'échantillons indépendants et d'analyses Chi carré effectuées dans SPSS 22.0 (IBM, Armonk, NY). Les comparaisons entre les conditions de la présence au traitement du MET et l'observance ont été examinées à l'aide de tests t d'échantillon indépendants. Les analyses Chi-carré ont comparé la fréquence des effets secondaires rapportés entre les conditions de traitement. Les changements de performance sur les tests neuropsychologiques de la mesure de base aux semaines d'étude 3 et 6 ont été analysés à l'aide d'équations d'estimation généralisées (EGE), ce qui permet un nombre variable d'observations par participant tout en contrôlant l'autocorrélation (Zeger et d'autres., 1988). Une structure indépendante s'adapte le mieux aux données et tous les modèles ont assumé une fonction de lien normale. Pour vérifier les

changements par rapport à l'évaluation de base, les semaines d'étude ont été codées comme variables binaires et l'évaluation de base a servi de catégorie de référence.

La modélisation de la croissance latente à plusieurs domaines (MDLGM) dans Mplus 7.0 (Muthén et Muthén, 1998-2013) a été utilisée pour estimer simultanément l'influence du topiramate sur le changement de la toxicologie de l'urine (résultat binaire), des pourcentages de jours d'utilisation et des grammes par jour d'utilisation (continu résultats) au cours de l'essai de 6 semaines. Le MDLGM est de plus en plus reconnu comme une approche de modélisation utile pour les études d'intervention en raison de sa souplesse pour modéliser le changement dans les résultats de traitement multiples et aussi les types de réponse mixtes (Whittaker, Pituch, McDougall, 2014). De plus, le MDLGM augmente le pouvoir de tester l'influence des variables explicatives sur les résultats en réduisant l'erreur standard associée à ces tests, ce qui est particulièrement utile lorsque des données de résultats manquantes sont probables (Whittaker et d'autres., 2014).

Les données ont été analysées de deux façons. Premièrement, toutes les données disponibles ont été incluses dans les analyses de l'intention de traiter. Ensuite, les données sur les résultats manquants ont été mises en valeur en faisant la moyenne de plus de 10 ensembles de données avec estimation bayésienne utilisant des variables de base comme corrélations de données manquantes pour améliorer les estimations (voir le tableau 1 pour les descripteurs). Les deux ensembles d'analyses ont utilisé des procédures d'estimation de probabilité maximale d'information complète avec intégration numérique.

Résultats :

Randomisation, comparaison des conditions de prétraitement et le taux d'achèvement du traitement

Soixante-six participants ont été randomisés (voir la figure 1). La majorité d'entre eux satisfaisaient au critères d'abus ou de dépendance au cannabis, avec des taux similaires de ces troubles dans le groupe topiramate (abus de 22,5 %; dépendance à 62,5 %) et le groupe placebo (abus de 19 %; dépendance à 76,9 %). Comme le montre le tableau 1, les groupes de traitement ne différaient pas de façon significative dans les caractéristiques cliniques prétraitées, les variables des résultats de l'étude de prétraitement et d'autres caractéristiques démographiques, sauf en fonction de l'âge. Le groupe de topiramate était plus âgé, en moyenne, par rapport au groupe placebo, $M_{\text{différence}} = -1,49$, 95 %CI = [-2,52, -0,46], $p = 0,005$.

Parmi les 66 participants, 39 jeunes (59,1 %) ont terminé le procès. Comme prévu, l'attrition s'est produite de façon disproportionnée dans l'état de topiramate (52,5 %) par rapport à l'état placebo (23,1%), $\chi^2 = 5,64$, $df = 1$, $p = 0,018$. Les participants affectés au placebo ont terminé une moyenne de 34,77 jours, tandis que ceux affectés au topiramate ont terminé une moyenne de 28,26 jours ; $M_{\text{différence}} = 6,51$, $p = 0,057$, 95 %CI [-0,92, 12,91]. Le tableau 1 présente les caractéristiques descriptives de l'échantillon, les participants qui ont terminé et les participants qui se sont retirés, stratifiés par le groupe de médicaments. Aucune différence n'a été constatée entre les groupes de médicaments au sein des personnes qui ont terminé l'étude ou au sein de ceux qui se sont retirés (voir le tableau 1).

En raison de leur attrition plus élevée, les participants randomisés au topiramate ont assisté à moins de séances de MET ($M = 2,00$, $\sigma = 1,07$) que ceux randomisés au placebo ($M = 2,65$, $\sigma = 0,75$; $p = 0,004$). Quatre-vingt-dix pour cent des participants randomisés pour topiramate ont terminé la session 1, 60 % ont terminé la session 2 et 47,5 % ont terminé la session 3. En comparaison, 100 % du groupe placebo a terminé la session 1, 84,6 % ont terminé la séance 2 et 80,8 % ont terminé la session 3. Les comparaisons entre les conditions de traitement sur la fidélité MET n'ont révélé aucune différence entre les conditions sur l'un des cinq domaines des échelles MITI.

Tolérance et conformité au médicament :

Des échantillons hebdomadaires d'urine ont indiqué un taux élevé d'adhérence dans les deux groupes tout au long de l'essai. Les participants randomisés au placebo étaient conformes en moyenne à 89,7 % ($\sigma = 18,9$) à leurs analyses d'urine, par rapport à 93,4 % ($\sigma = 18,4$) du groupe topiramate ($p = 0,44$). Parmi les participants randomisés au topiramate, les comparaisons entre les analyses d'urine sous la lumière ultraviolette et la quantification du topiramate du sérum ont montré 86,4% de concordance ($\kappa = 0,40$) entre les deux mesures aux semaines d'étude 3 et 6.

Parmi les participants qui se sont retirés du groupe de topiramate, 67% ont attribué leur retrait aux effets secondaires indésirables du médicament. Le tableau 2 résume les effets secondaires signalés par 10 % des participants dans l'un ou l'autre état à tout moment au cours de l'étude. Bien qu'aucun événement indésirable grave ne se soit produit dans cet essai, les participants randomisés au topiramate étaient significativement plus susceptibles de déclarer la dépression, l'anxiété, la difficulté avec la coordination ou l'équilibre, la perte de poids, et les paresthésies. Les participants randomisés au placebo étaient plus susceptibles de signaler une éruption cutanée. Sinon, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les groupes.

Nous avons également examiné les effets du topiramate sur les symptômes dépressifs mesurés par le BDI. Les conditions de médication ont obtenu une note similaire de BDI à la mesure de base ($\beta = -0,06$, 95 %CI $[-0,56, 0,45]$, $p = 0,827$), et l'effet principal de l'état des médicaments sur les scores de BDI dans l'ensemble de l'essai n'était pas significatif ($\beta = 0,10$, 95 %CI $[-0,34, 0,53]$, $p = 0,666$). L'effet principal de la semaine d'étude a été significatif, de sorte que les participants ont rapporté des niveaux globaux plus bas des symptômes dépressifs tout au long de l'essai ($\beta = -0,47$, 95 %CI $[-0,76, 0,18]$, $p = 0,001$).

L'examen des effets de condition de médication sur des scores de BDI à chaque semaine d'étude avec des scores de base de BDI considérés comme score de référence a indiqué que le groupe de topiramate, par rapport au groupe placebo, a eu sensiblement moins d'atténuation des scores de BDI à partir de la mesure de base de la semaine d'étude 6 ($\beta = 0,66$, 95 %CI $[0,10, 1,23]$, $p = 0,022$). Aucune autre différence n'a été constatée.

Performance du test neurocognitif :

Les conditions de médicament étaient équivalentes à l'évaluation de base sur des essais neurocognitifs. Les jeunes randomisés au topiramate, par rapport au placebo, ont montré une

performance diminuée sur la fluidité de récupération de la mesure de base aux semaines d'étude 3 et 6 et une mémoire vocabulaire diminuée à la semaine 6. Aucune autre différence entre les conditions de médication n'est apparue en termes de performance des tests neurocognitifs.

Résultat d'usage du cannabis :

Les résultats à l'aide de toutes les données disponibles (analyses de l'intention à traiter) étaient conformes à ceux fondés sur des analyses d'imputation. Les statistiques présentées dans le texte sont fondées sur des données imputées pour les MDLGM inconditionnels et conditionnels. Les estimations normalisées des effets pour le MDLGM conditionnel avec des données imputées sont incluses dans la figure S1. Les données brutes et les erreurs standard pour les grammes par jour d'utilisation sont indiquées dans la figure 2, les données brutes du groupe A et les erreurs standard pour les jours d'utilisation en pourcentage et les résultats négatifs de la toxicologie de l'urine sont indiqués dans la figure 2, panneau B, sur les axes y gauche et droite Respectivement.

MDLGM inconditionnel :

Un Premier MDLGM inconditionnel a estimé les tendances générales, c'est-à-dire les résultats moyens de la semaine 1 (interceptions) et le changement moyen des résultats de la semaine 1 à la semaine 6 (pentes). Dans l'ensemble, les jeunes ont consommé du cannabis sur 68,4 % des jours de la semaine 1, 95 %CI [0,61, 0,58], $p < 0,001$, et le taux de croissance moyen des jours de consommation pour cent a diminué au cours de l'étude, 95 %CI [-0,27, 0,08], $p < 0,001$. Les résultats d'analyse urinaire ont également montré que la probabilité d'écrans d'urine positifs a diminué au fil du temps, 95 %CI [-3,13, -0,51], $p = 0,006$. En termes de quantité, les participants ont utilisé 0,51 gramme de cannabis les jours de consommation, en moyenne, au cours de la semaine 1, 95%CI [0,40, 0,61], $p < 0,001$. En moyenne, la quantité de consommation de cannabis chez les jeunes (grammes par jour de consommation) n'a pas beaucoup changé au cours de l'étude, 95 %CI [-0,12, 0,07], $p = 0,638$.

MDLGM Conditionnel — L'effet de l'état médicamenteux sur les jours d'utilisation n'était pas significatif, ce qui donne à penser que la fréquence de consommation de cannabis ne différait pas d'un groupe de médicaments à l'échelle de la semaine 1, $b = -0,01$, 95 %CI [-0,16, -0,13], $p = 0,849$. L'effet de pente n'était pas non plus significatif, ce qui suggère que le traitement médicamenteux n'a pas eu d'incidence significative sur le changement du pourcentage des jours d'utilisation des semaines 1 à 6, $b = -0,10$, 95 %CI [-0,27, -0,07], $p = 0,238$.

Toxicologie urinaire.

Conformément aux résultats fondés sur l'auto déclaration, les médicaments n'ont pas eu d'influence significative sur la probabilité de tests urinaires positifs à la semaine 1, $b = -1,26$, 95 %CI [-3,81, -1,30], $p = 0,335$, ou n'ont pas produit de changement dans les tests d'urine positifs de la semaine 1 à la semaine 6, $b = -0,42$, 95 %CI [-2,96, -2,12], $p = 0,746$.

Grammes par jour d'utilisation :

L'effet de l'état médicamenteux sur l'interception des grammes par jour d'utilisation n'était pas significatif, $b = -0,14$, 95 %CI $[-0,35, -0,08]$, $p = 0,213$, ce qui donne à penser que la quantité de consommation de cannabis ne différait pas entre les groupes de médicaments à la semaine 1. Cependant, une tendance s'est dégagée quant à l'effet de l'état des médicaments sur la pente des grammes par jour d'utilisation, ce qui suggère que les jeunes du groupe topiramate fumaient moins de grammes de cannabis lorsqu'ils consommaient au cours de la dernière semaine de l'essai (semaine 6), par rapport au groupe placebo, $b = -0,17$, 95 %CI $[-0,35, 0,00]$, $p = 0,052$. La taille de l'effet (r) était équivalente à l'estimation normalisée, $\beta = -0,36$, 95 %CI $[-0,73, 0,02]$, $p = 0,066$. L'effet a été renforcé si l'on tenait compte de l'âge, de la dépendance au cannabis et de l'utilisation avant l'essai, $b = -0,26$, 95 %CI $[-0,43, -0,09]$, $p = 0,003$.

Discussion

Cette étude est la première à examiner la faisabilité et l'efficacité du topiramate comme thérapie d'appoint pour le traitement de l'abus de cannabis. Les adolescents et les jeunes adultes dans les deux conditions fumaient moins fréquemment au fur et à mesure que l'essai progressait, mais il n'y avait aucun avantage de traitement auxiliaire de topiramate sur cet effet. Cependant, le topiramate, par rapport au placebo, a produit des réductions modestes de la quantité de cannabis que les participants fumaient les jours de consommation. Topiramate n'a pas été bien toléré, et l'importance clinique de cette réduction est incertaine.

Seulement 48 % des jeunes randomisés au topiramate ont terminé l'essai de six semaines, comparativement à 77 % des jeunes sous placebo. Parmi ceux qui se sont retirés du topiramate, 67 % ont attribué leur sevrage à des effets secondaires indésirables du médicament. Nous avons également examiné les effets du topiramate sur plusieurs domaines du fonctionnement neurocognitif, étant donné ses effets cognitifs défavorables connus. Les résultats des tests neurocognitifs ont montré que le topiramate compromettait la fluidité de récupération et la capacité de former et de verbaliser des souvenirs échoïques. En outre, les données d'auto déclaration ont montré des taux significativement plus élevés d'événements indésirables neurocognitifs associés au topiramate par rapport au placebo, y compris des difficultés de concentration et d'attention, des étourdissements, dépression, anxiété, des difficultés de coordination ou d'équilibre, confusion et environ deux fois le taux de pensées lentes ou de réactions. Il est difficile de comparer ces résultats avec d'autres recherches étant donné les différences entre les études en termes de caractéristiques des patients qui sont généralement prescrits topiramate (par exemple, l'épilepsie) et les doses administrées. Malgré cela, nos résultats convergent avec la recherche sur les adolescents prescrits topiramate pour le traitement des migraines (Pandina et d'autres., 2010) ou des sautes et avec une étude pour adultes qui a testé les effets du topiramate (300 mg/jour) pour le traitement de l'abus d'alcool (Knapp et d'autres., 2015).

Notre constatation que le topiramate réduit la quantité, mais pas la fréquence de la consommation de cannabis et cela peut avoir plusieurs explications. Premièrement, il est possible que le topiramate modifie les effets subjectifs de la consommation de cannabis, réduisant ainsi la quantité de cannabis supplémentaire que les individus consomment un jour

donné. Cette notion est compatible avec les modèles théoriques et les résultats récents concernant la façon dont le topiramate affecte d'autres drogues d'abus (Johnson et autres, 2003 ; Miranda, sous presse). L'utilisation de substances addictives, y compris le cannabis, produit une foule d'effets pharmacologiques qui causent des changements aigus dans l'affection et la cognition. Ces expériences subjectives, qui sont au cœur de presque tous les modèles contemporains de dépendance, prédisent l'utilisation future et sont des cibles importantes pour les interventions cliniques. Deuxièmement, la plate-forme comportementale pour tester les effets des médicaments ciblait la réduction des méfaits comme objectif principal du traitement. Il est possible que le topiramate ait amélioré l'efficacité de cette approche d'intervention. Enfin, nous avons testé si le topiramate affectait la consommation de cannabis au-delà de l'influence d'une intervention psychosociale établie. Nous avons constaté que, dans toutes les conditions, les participants réduisaient considérablement la fréquence à laquelle ils fumaient. Il est plausible que l'intervention comportementale ait augmenté les taux d'abstinence et le topiramate ait réduit la quantité de cannabis que les jeunes fumaient les jours qu'ils l'utilisaient. Cette possibilité reste toutefois spéculative et ne peut être déterminée sur la base de notre étude actuelle. Des recherches futures sont nécessaires pour comprendre les moyens idéaux de combiner les thérapies pharmacologiques et psychosociales.

Les résultats de cette étude initiale devraient être pris en considération dans le contexte de ses limites. Tout d'abord, cette étude pilote avait une petite taille d'échantillon et la durée du traitement était courte, particulièrement en termes de l'étendue du traitement de topiramate à la dose cible (deux semaines). En tant que tel, nos conclusions sont préliminaires. Deuxièmement, les participants randomisés au topiramate ont assisté à des séances de MET significativement moins nombreuses que celles qui étaient dans l'état placebo en raison de leurs taux d'attrition plus élevés. Toutefois, les préoccupations au sujet de l'exposition différentielle à l'intervention comportementale sont quelque peu atténuées par le fait que les effets du topiramate sur la consommation de cannabis ont été observés. Troisièmement, les participants étaient âgés de 15 à 24 ans et les jeunes randomisés au topiramate étaient plus âgés que ceux randomisés au placebo. Il est possible que les changements de développement qui se produisent tout au long de cette période d'âge (p. ex., conditions de vie, changements au travail et à l'école, surveillance parentale) influencent la façon dont les jeunes ont réagi au traitement. Cette préoccupation est quelque peu apaisée par le fait que nos constatations ont été confirmées lorsque l'âge était statistiquement contrôlé. Néanmoins, des études plus vastes sont nécessaires pour examiner adéquatement si les adolescents et les jeunes adultes réagissent différemment aux interventions combinées.

Dans l'ensemble, notre conception d'étude a testé les effets du topiramate sur la consommation de cannabis dans le contexte d'un traitement comportemental actif qui a servi de plate-forme d'intervention psychosociale administrée dans les deux conditions de médicaments. Les avantages de cette approche comprennent la capacité d'évaluer si le topiramate est supérieur à un traitement efficace qui présente moins de risque potentiel. Il maximise également un rapport risque-bénéfice favorable pour les participants en offrant une intervention active aux jeunes randomisés au placebo. Fait important, l'intervention comportementale a été dispensée dans les mêmes bureaux par les mêmes conseillers et supervisée par les mêmes superviseurs experts dans les deux conditions. Les cotes d'observance du MET ont indiqué que les conseillers ont adhéré aux stratégies de traitement

de l'IM de la même façon dans les deux conditions de médication. Ainsi, nos résultats ne sont pas probablement attribuables à une condition de contrôle faible. De plus, des mesures objectives indiquaient que les participants étaient très conformes au régime de médicaments.

Enfin, l'approche MDLGM pour l'analyse de nos résultats a permis une évaluation complète de l'impact du topiramate avec l'inclusion de multiples processus de croissance. Les avantages de cette méthode comprennent un meilleur traitement des données manquantes, une augmentation de la puissance statistique et une meilleure protection contre les erreurs de type I (Whittaker et d'autres., 2014).

Dans cette étude pilote, nous sommes intervenus auprès des jeunes pendant une période critique dans le développement de la dépendance au cannabis, une intervention précoce peut modifier les trajectoires d'abus continu de substances à l'âge adulte. L'importance potentielle de nos résultats est toutefois atténuée par la petite taille de l'échantillon et les taux élevés d'attrition dans l'état de topiramate. Dans l'ensemble, ces résultats préliminaires qui suggèrent une légère réduction de la consommation de cannabis par un médicament mal toléré - indiquent une promesse limitée de topiramate pour le traitement de l'abus de cannabis chez les jeunes.

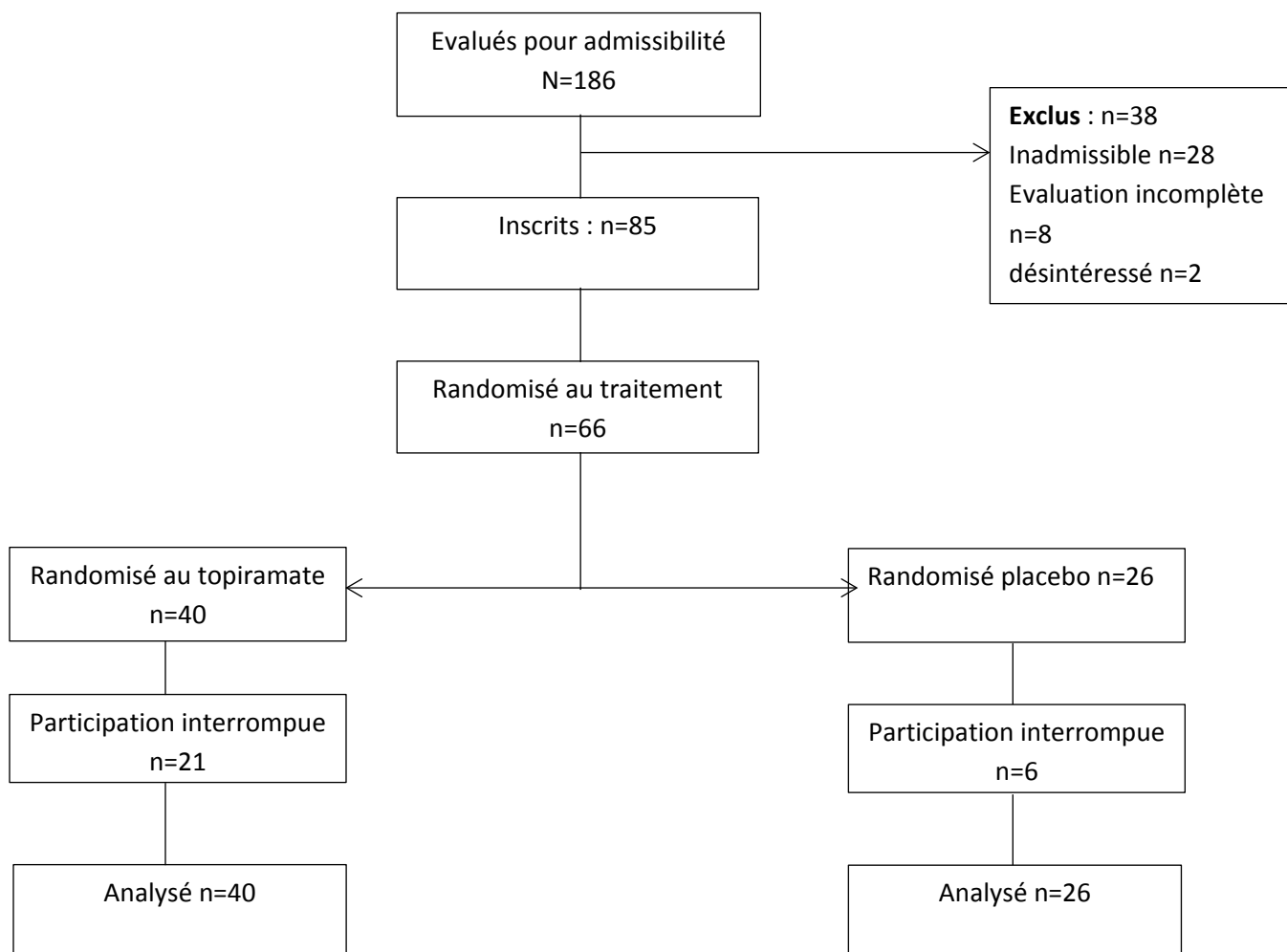


Figure 1

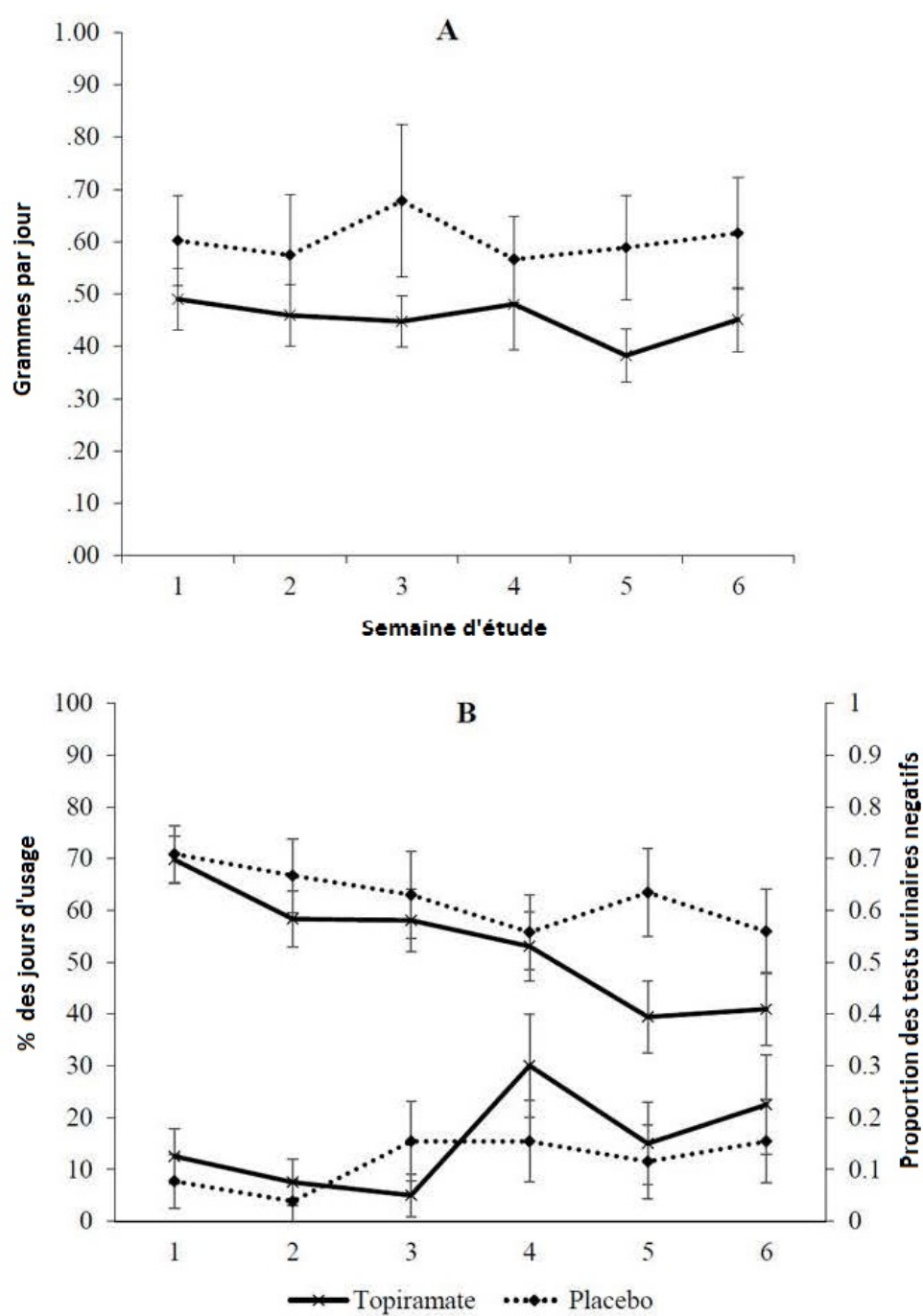


Figure 2

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques de base des participants

Variable	Placebo			Topiramate		
	Groupe au complet	Ceux ayant terminé le trt	Ceux ayant abandonné	Groupe au complet	Ceux ayant terminé le trt	Ceux ayant abandonné
<i>N</i>	26 (39.4)	20 (76.9)	6 (23.1)	40 (60.6)	19 (47.5)	21 (52.5)
Age	18.81 ± 2.08*	18.70 ± 2.27	19.17 ± 1.33	20.30 ± 2.03*	20.16 ± 2.27	20.43 ± 1.83
Male	12 (46.2)	9 (45.0)	3 (50.0)	20 (50.0)	9 (47.4)	11 (52.4)
Minorité	13 (50.0)	9 (45.0)	4 (66.7)	19 (47.5)	12 (63.2)	7 (33.3)
QI	96.85 ± 13.60	98.15 ± 13.12	92.50 ± 15.53	102.80 ± 17.18	97.84 ± 15.07	107.29 ± 18.08
Score BDI	6.08 ± 8.50	5.25 ± 6.54	8.83 ± 13.69	4.55 ± 5.08	5.68 ± 5.23	3.52 ± 4.83
Problème en relation avec le cannabis	25.46 ± 23.30	20.05 ± 13.64	43.50 ± 38.73	20.08 ± 16.86	24.74 ± 20.07	15.86 ± 12.35
% de jours de consommation (mesure de référence)	70.94 ± 28.60	66.78 ± 30.00	84.81 ± 19.02	70.22 ± 26.89	70.29 ± 27.11	70.16 ± 27.46
Quantité (gr) consommée/ jour (mesure de référence)	0.88 ± 0.73	0.86 ± 0.69	0.93 ± 0.91	0.53 ± 0.37	0.62 ± 0.46	0.45 ± 0.25

Tableau 2

Fréquence (%) des événements indésirables survenues a $\leq 10\%$ des participants

Evènement indésirable	Topiramate (N = 40)	Placebo (N = 26)	χ^2
Neurocognitif			
Somnolence	12 (30.0)	13 (50.0)	2.68
Reflex lent	12 (30.0)	4 (15.4)	1.83
Difficulté vocabulaire	11 (27.5)	4 (15.4)	1.32
Difficulté de concentration	11 (27.5)	2 (7.7)	3.91 †
Vertiges	10 (25.0)	2 (7.7)	3.17 †
Dépression	10 (25.0)	1 (3.8)	5.01 *
Anxiété	10 (25.0)	0	7.66 **
Fatigue	9 (22.5)	9 (34.6)	1.17
Trouble de mémoire	8 (20.0)	5 (19.2)	0.01
Difficulté de coordination/ balance	6 (15.0)	0	4.29 *
Confusion	5 (12.5)	0	3.52 †
Nervosité	4 (10.0)	0	2.77
Irritabilité	2 (5.0)	3 (11.5)	0.96
Gastrointestinal			
Perte de poids	20 (50.0)	6 (23.1)	4.78 *
Manque d'appétit	19 (47.5)	9 (34.6)	1.07
Nausée	12 (30.0)	8 (30.8)	0.00
Spasmes et douleurs d'estomac	2 (5.0)	3 (11.5)	0.96
Oto-rhino-laryngologie			
Problèmes sinusaux, écoulement nasale	14 (35.0)	12 (46.2)	0.82
Éternuement			
Maux de gorge	4 (10.0)	2 (7.7)	0.96
Autres			
Paresthésies	15 (37.5)	2 (7.7)	7.32 **
Blessures	8 (20.0)	5 (19.0)	0.01
Maux de tête	8 (20.0)	6 (23.1)	0.09
Toux, symptôme de rhume	5 (12.5)	5 (19.2)	0.56
Éruption	0	3 (11.5)	4.84 *

Gabapentine

Barbara J Mason¹, Rebecca Crean¹, Vivian Goodell¹, John M Light², Susan Quello¹, Farhad Shadan³, Kimberly Buffkins¹, Mark Kyle³, Murali Adusumalli³, Adnan Begovic³ and SantoshRao³

¹*The Scripps Research Institute, Pearson Center for Alcoholism and Addiction Research, La Jolla, CA, USA;*

²*Oregon Research Institute, Eugene, OR, USA;*

³*Scripps Clinic and Scripps Green Hospital, La Jolla, CA, USA*

Intro

Gabapentine (Neurontin) est un analogue alkylé de l'acide butyrique gamma (GABA) et est approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour la gestion des crises d'épilepsie et de la douleur neuropathique. On croit que la gabapentine agit en bloquant une sous-unité alpha-2d spécifique des canaux calciques voltages dépendants aux sites présynaptiques sélectifs et, par conséquent, pour moduler indirectement les mécanismes Gabaergiques (Sills, 2006). Les résultats précliniques suggèrent que la gabapentine normalise l'activation de GABA induite par la CRF dans l'amygdale (Roberto et autres, 2008). Cette activation est associée au développement de la dépendance à l'alcool et, par extrapolation, au cannabis aussi, parce que le sevrage du cannabis, comme le sevrage alcoolique, produit à la fois un état anxiogène et une augmentation de la sécrétion de CRF extra hypothalamique dans le noyau central de l'amygdale chez les rongeurs (Roberto *et d'autres*, 2008; Rodriguez de Fonseca *et al*, 1997). Ces interactions GABA-CRF et leur rôle dans les aspects motivants de la rechute du cannabis fournissent une excellente justification préclinique pour explorer l'efficacité de la gabapentine dans la dépendance au cannabis (Maldonado et d'autres, 2011). En outre, dans les études cliniques de divers désordres, la gabapentine s'est avérée efficace pour réduire les fringales et les perturbations de sommeil et d'humeur (Ghaemi et autres, 1998 ; Harden et d'autres., 1999; Karam-Hage et Brower, 2000; Lo et d'autres., 2010; Mason et d'autres., 2009), qui sont parmi les symptômes les plus persistants du retrait prolongé du cannabis et l'une des principales raisons pour lesquelles les patients reprennent la marijuana. La Gabapentine a également montré des effets cognitifs subtils-améliorants dans les domaines de l'attention, la concentration, du fonctionnement visuel-moteur et de l'inhibition, chez les volontaires en bonne santé (Salinsky et autres, 2005). Ainsi, la gabapentine, par son mécanisme d'action sur les canaux calciques a la pertinence pour reconstituer l'homéostasie dans le système de stress cérébral (CRF), et peut offrir une nouvelle approche de traitement par rapport aux médicaments agonistes, antagonistes, ou psychiatriques qui ont été exploré à ce jour pour le traitement de la dépendance au cannabis.

Cette étude de preuve de concept a évalué l'efficacité de la gabapentine contre le placebo comme un nouveau traitement pour réduire la consommation de marijuana et les symptômes de sevrage dans un groupe de volontaires ambulatoires non rémunérés à la recherche de traitement. Des ressources supplémentaires acquises après l'initiation à l'étude nous ont permis d'examiner également l'effet de la gabapentine sur la fonction exécutive dans la

dernière partie de l'échantillon. Nous avons émis l'hypothèse que la gabapentine diminuerait considérablement la consommation de cannabis ; 2) réduire les symptômes de sevrage du cannabis, y compris ceux qui impliquent le sommeil, l'affect et l'envie ; et 3) améliorer les problèmes physiques, psychologiques, sociaux et fonctionnels liés au cannabis, ainsi que les déficits de la fonction cognitive exécutive, par rapport au placebo.

Méthodes

Participants et design de l'étude

Il s'agissait d'un essai clinique de phase IIa de 12 semaines, randomisé, contrôlé par placebo. Cette étude ambulatoire à site unique a été menée au Laboratoire de psychopharmacologie clinique de l'Institut de recherche Scripps, à La Jolla, en Californie, et a été réalisée conformément à la Déclaration d'Helsinki. L'étude a été approuvée par la Scripps Institutional Review Board (Scripps-IRB), et le consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les participants. Des bénévoles non rémunérés ayant une dépendance au cannabis ont été recrutés principalement par le biais de publicités dans les journaux et sur Internet entre août 2006 et avril 2008. Le titre disait : « Fumez-vous trop de pot ? Nous voulons vous aider à arrêter ». Pour être admissibles à l'étude, les hommes ou les femmes (non enceintes ou allaitantes) âgés de 18 à 65 ans devaient satisfaire aux critères DSM-IV pour la dépendance actuelle au cannabis ; être à la recherche d'un traitement ambulatoire fondé sur la recherche pour la dépendance au cannabis qui impliquait des médicaments quotidiens ; et ont fumé de la marijuana au moins une fois dans la semaine précédente la randomisation. Les critères d'exclusion étaient le traitement avec de la marijuana prescrite médicalement; l'idéation suicidaire active; répondre aux critères DSM-IV pour l'abus ou la dépendance actuels à des substances autres que le cannabis ou la nicotine; troubles médicaux ou psychiatriques importants, y compris les ordres dépressifs et anxieux actuels; traitement avec un médicament d'investigation au cours du mois précédent ou traitement continu avec des médicaments qui pourraient affecter les résultats de l'étude, par exemple, d'autres médicaments psychoactifs; et d'être mandaté au traitement par une autorité légale.

Randomisation :

Les sujets admissibles ont été assignés au hasard à un traitement en double aveugle avec de la gabapentine (1200 mg/jour) ou un placebo, dans un rapport de 1 : 1, sur la base d'un code de randomisation généré par ordinateur. Les sujets, les fournisseurs de soins et ceux qui évaluaient les résultats étaient aveuglés par l'identité de l'affectation des drogues. La Gabapentine a été achetée et sur-encapsulée pour correspondre aux capsules placebo. Le code de randomisation a été conservé par le pharmacien de l'étude, qui a fourni aux sujets un approvisionnement d'une semaine de médicaments dans un paquet de carte blister à chaque visite hebdomadaire d'étude. Pour le groupe placebo, chaque paquet contenait deux capsules placebo prises trois fois par jour. Pour le groupe de médicaments actifs, chaque paquet contenait deux capsules prises trois fois par jour selon le calendrier de titration et de dosage suivant : **jour 1** : une capsule de 300 mg le soir ; **jour 2** : une capsule de 300 mg le matin et le soir ; **jour 3** : une capsule de 300 mg le matin, à midi et le soir; **jour 4** : une capsule de 300 mg le matin et à midi et deux capsules de 300 mg le soir. Les sujets ont maintenu la dose de 1200 mg/jour de jusqu'à la semaine 11. À cette période, les sujets ont arrêté progressivement le

médicament actif en substituant une capsule de placebo pour une capsule de médicament actif par jour, dans l'ordre inverse de la titration initiale de dose, avec tous les sujets recevant seulement le placebo à la fin de la semaine 12. Les sujets ont retourné leurs fiches d'ampoule à chaque visite hebdomadaire d'étude pour l'examen de la responsabilité et de la conformité des médicaments. L'affectation correcte de drogue et l'ingestion du médicament actif ont été vérifiées rétrospectivement, en déterminant la concentration de gabapentine dans des échantillons de plasma obtenus à la visite d'étude de semaine 2. Des échantillons ont été congelés et expédiés à la fin de l'étude pour analyse par chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse dans le laboratoire de M. Thomas Cooper (Nathan Kline Institute, Orangeburg, NY).

Visites et évaluations :

Les visites ont eu lieu à la ligne de base (semaine 0), au dépistage (semaine 1) et chaque semaine tout au long de la phase de 12 semaines en double aveugle avec une visite de suivi à la 1^{ère} semaine après la fin du traitement en double aveugle (semaine 13). Chaque visite d'étude comprenait des évaluations de la consommation et du sevrage du cannabis, ainsi que des évaluations de l'innocuité, comme décrit ci-dessous. En outre, l'autorisation médicale par les médecins d'étude (MA, AB, MK, SR, et FS) a inclus un électrocardiogramme, test de grossesse et un bilan sanguin complet, une analyse urinaire, la chimie de sang, et un examen physique. Parallèlement à l'étude des médicaments, des cliniciens d'étude (KB, RC et SQ) ont fourni des conseils individuels axés sur l'abstinence. Les éléments de conseil comprenaient des techniques d'amélioration de la motivation pour faciliter l'établissement d'une date d'abandon et des techniques cognitivo-comportementales visant à identifier et à faire face au risque de rechute. Les participants ont également été autorisés à assister à tous les groupes d'entraide ou de thérapies psychosociales qu'ils ont trouvés bénéfiques ; une telle participation a été documentée à chaque visite d'étude.

Mesure d'usage de cannabis :

Les principaux critères d'évaluation du degré de consommation de marijuana étaient la quantité en grammes de marijuana fumés par semaine, dérivés du dossier quotidien de consommation de cannabis autodéclaré obtenu par l'entrevue de suivi de la chronologie (Fals-Stewart et d'autres., 2000) et les concentrations des métabolites du THC, dérivées de la toxicologie hebdomadaire de l'urine.

Nos sujets fumaient de la marijuana sous diverses formes, par exemple, les joints, les émoussés, les bongs et les pipes, qui peuvent varier considérablement en taille. Pour normaliser ces quantités, nous avons calculé les grammes de marijuana fumée par semaine, sur la base des lignes directrices établies par le California Department of Drug Programs (www.adp.ca.gov/marijuana): 1 once équivaut à 28,5 grammes; une taille commune moyenne est de 1 gramme, avec environ 28 joints dans une once. Pour appuyer l'entrevue de suivi de la chronologie dans la détermination du nombre de grammes fumés par semaine, les sujets ont été chargés d'utiliser le journal de fumée pour enregistrer combien de marijuana a été obtenue à la fois, combien de jours cette quantité a duré, et quelle quantité, le cas échéant, a été partagée avec d'autres. Les résultats de toxicologie d'urine ont été analysés par Lab Corp

utilisant la spectrométrie de masse/ chromatographie gazeuse. Les niveaux de THCCOOH, le métabolite primaire du THC, ont été normalisés à la créatinine (CN) et rapportés comme rapport, CN-THCCOOH, pour contrôler la variabilité de la mesure des médicaments attribuable à la dilution d'urine (Fraser et Worth, 1999).

Les mesures secondaires comprenaient le nombre de jours par semaine de consommation de marijuana en fonction de l'entrevue de suivi chronologique et la prévalence ponctuelle hebdomadaire de la nouvelle consommation de marijuana en fonction d'une augmentation de $\geq 0,5$ dans le CN-THCCOOH par rapport au niveau précédent. Chez les consommateurs quotidiens chroniques de marijuana, les concentrations de THCCOOH diminuent rapidement au début de l'abstinence, semblable aux fumeurs occasionnels de marijuana, mais ensuite le taux de diminution ralentit, avec une fenêtre de détection prolongée allant jusqu'à 30 jours ou plus, ce qui rend difficile de faire la distinction entre la nouvelle consommation de marijuana et l'excrétion résiduelle de cannabinoïdes en utilisant des valeurs de coupure absolues. Par ailleurs, on a constaté qu'une augmentation du CN- THCCOOH ≥ 0.5 par rapport à la valeur précédente s'est avérée être un indicateur valide et fiable de la nouvelle consommation de marijuana (Huestis et Côté, 1998). Une confirmation supplémentaire de la nouvelle consommation de marijuana a été fournie par un algorithme plus complexe qui tient compte de l'intervalle de temps entre les spécimens ainsi que du changement par rapport au spécimen précédent, avec des données de référence sélectionnées pour les intervalles ≥ 96 heures et à la limite de 95 % de détection (Smith et d'autres, 2009).

Mesure de retrait de cannabis

Les symptômes de sevrage de cannabis ont été évalués par la liste de contrôle du retrait de la marijuana (Budney et d'autres., 1999), dans laquelle les sujets évaluent la gravité de chaque symptôme comme 0 (pas du tout), 1 (légère), 2 (modérée) ou 3 (grave). L'élément de fringale de la liste de contrôle a été examiné comme une mesure de l'envie de marijuana. Les symptômes associés à l'humeur ont été évalués plus spécifiquement avec l'inventaire de dépression BeckII (Beck et d'autres., 1996). Plusieurs composantes de la perturbation du sommeil ont été évaluées à l'aide de l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh, qui a été modifié pour l'administration hebdomadaire, avec des scores totaux >5 indiquant une perturbation du sommeil (Buysse et d'autres., 1989). Toutes les mesures de consommation et de sevrage de marijuana ont été obtenues à l'indisposition, à la mesure de référence et à la semaine pendant la phase de traitement en double aveugle de 12 semaines et au suivi de la semaine 13.

Mesure des conséquences du cannabis :

Les effets du traitement sur les conséquences négatives associées à la dépendance à la marijuana peuvent appuyer l'importance clinique des changements constatés sur les mesures primaires de la consommation de marijuana. Ainsi, les problèmes physiques, psychologiques, sociaux et fonctionnels liés au cannabis ont été évalués à l'aide de l'échelle des problèmes de marijuana à la base et à la fin du traitement (semaine 12) (Stephens et d'autres., 2000). Les 38 derniers sujets inscrits ont été évalués en outre pour évaluer tout changement dans la fonction exécutive liée à la gabapentine pendant les 4 premières semaines du traitement. Le fonctionnement exécutif a été évalué à l'aide de trois sous-tests du Delis-Kaplan Executive

Function System-trail, test de création de trajectoire, test d'interférence de couleur-mot, et un test de flux verbale, ces sous-tests ont été munies au période de référence et à la semaine 4 (Delis et autres, 2001).

Evaluation de la sécurité :

Des signes vitaux et l'évaluation systématique des événements émergents ont été recueillis à chaque visite hebdomadaire d'étude afin d'évaluer les effets indésirables du traitement (Levine et Schooler, 1986). La concentration d'alcool dans le souffle et les écrans d'urine testés pour les drogues d'abus ont été rassemblés à chaque visite. Des spécimens pour la chimie du sang et l'analyse urinaire ont été obtenus à la fin d'étude. Les sujets ont été évalués sur les mesures des résultats d'étude de la 1^{ère} semaine (semaine 13) après l'achèvement d'étude pour déterminer la résolution de toute expérience indésirable de drogue et pour évaluer pour n'importe quel rebond dans la consommation de drogue, envie, ou symptômes du retrait.

Analyse des données :

Les caractéristiques démographiques et cliniques de base ont été comparées entre les groupes utilisant X^2 pour des variables catégoriques et des tests T pour les variables continues. La modélisation à effet mixte à l'aide du logiciel PASW 17.0 (IBM Corp., Armonk, NY) a été appliquée à des tests d'hypothèses primaires (Norusis, 2008; West, 2009), en utilisant l'intention de traiter ($n = 50$, 25 par groupe) d'un échantillon de participants, et en supposant que les observations manquantes étaient du hasard. Des modélisations individuelles à effet mixte ont été estimées pour chaque mesure de consommation et de sevrage de marijuana, tous les modèles étant centrés à la semaine 12 et incluant la valeur de base de la variable dépendante comme covariante. Chaque modèle supposait une covariance non structurée pour les effets aléatoires et les mesures connexes. La technique de modélisation des effets mixtes tient compte d'une structure de conception corrélée, et des ensembles de données déséquilibrés, où les cellules peuvent manquer de données et les données recueillies auprès des individus ne peuvent pas être recueillies en même temps (Gueorguieva et Krystal, 2004; Laird et Ware, 1982; Xue et d'autres., 2010). Cette technique permet l'utilisation de toutes les données disponibles sans avoir besoin de remplacer les valeurs manquantes ou de faire des hypothèses concernant la consommation de marijuana après l'étude chez les sujets qui cessent le traitement tôt. Aux fins de cette étude de preuve de concept, nous nous intéressons à la détection de l'incidence du traitement à la gabapentine sur la consommation de marijuana et/ou les symptômes de sevrage par rapport au placebo. Par conséquent, les résultats sont rapportés sous forme de valeurs F à partir de tests de type III d'effets fixes (Levin et d'autres., 2011). De plus, les effets du traitement sur les mesures secondaires de la nouvelle consommation de marijuana fondées sur le CN-THCCOOH ont été évalués à l'égard d'équations et de résultats d'estimation généralisés rapportés comme étant la statistique Wald X^2 (Huestis et Cone, 1998; Smith et d'autres., 2009). Le changement global sur les tests de la fonction exécutive et des scores de sous-test de l'échelle des problèmes de marijuana a été comparé entre les groupes à l'aide d'une analyse de test T des scores de changement. Les

variables de base ont été évaluées en tant que prédicteurs de l'achèvement de l'étude à l'aide de la régression logistique binaire.

Résultats

Sujets

Le recrutement pour cette étude a généré 743 demandes de renseignements par téléphone. Une entrevue d'évaluation en personne a ensuite été menée auprès de 83 personnes afin de produire la taille de l'échantillon souhaitée de 50 sujets randomisés. Les principales raisons de la non-randomisation des sujets dépistés étaient la présence de troubles psychiatriques exclus ($n=12$), des troubles médicaux ($n=4$) ou par défaut de retourner à la clinique ($n=9$). Les groupes de traitement ne différaient pas en une variable démographique ou clinique de base, comme le montre le tableau 1.

Les sujets randomisés comprenaient 44 hommes (88 %) et 6 femmes (12 %), avec un âge moyen de 33,9 ans ($\pm 9,7$). Les sujets ont généralement commencé à fumer de la marijuana à l'âge de 14,5 ($\pm 3,5$) ans, avaient une moyenne de 11,6 ($\pm 8,0$) ans de consommation quotidienne de marijuana, et fumaient en moyenne 11,0 ($\pm 18,5$) grammes par semaine de marijuana dans les 90 jours précédant la randomisation. En moyenne, les sujets satisfaisaient à 6/7 critères DSM-IV (dont 3 sont tenus de répondre aux critères diagnostiques) pour la dépendance actuelle au cannabis (tableau supplémentaire S1). Les sujets ont approuvé une moyenne de 9,7 ($\pm 4,6$) symptômes de sevrage avec un niveau de gravité de 1,5 ($\pm 1,7$) (léger à modéré) pour un score total de 14,2 ($\pm 8,1$) sur la liste de contrôle du retrait de la marijuana lors de leur visite de dépistage (voir tableau supplémentaire S2)

Usage du cannabis

La Gabapentine a eu un effet significatif en diminuant la consommation de marijuana au cours du traitement, par rapport au placebo (figure 1a). Ces réductions importantes ont été démontrées à l'aide de la mesure normalisée de l'entrevue chronologique autodéclarée des grammes de marijuana fumés par semaine ($F=8.8$, $df=140$, $p=0,004$), ainsi que par analyse biochimique des niveaux urinaires de CN-THCCOOH ($F=12,2$, $df=216$, $p=0,001$). Il n'y avait aucune différence de pente entre ces deux mesures de consommation de marijuana au cours de l'étude (Semaine X mesure : $F=0,68$, $df=12$, $p=0,764$) et le changement proportionnel moyen dans les deux mesures de consommation était presque identique de l'entrée à l'étude jusqu'à achèvement de l'étude, avec une différence moyenne de 0,002 ($t=0,028$, $df=12$, $p=0,983$). La Gabapentine par rapport au placebo a également diminué de manière significative le nombre de jours de consommation de marijuana par semaine ($F=8,66$, $df=96$, $p=0,004$; Figure 1b) et a diminué la prévalence hebdomadaire de la consommation de marijuana neuve (Wald $X^2=28.2$, $p=0,004$), appliquant les critères d'une augmentation de $\geq 50\%$ du CN-THCCOOH par rapport à la valeur antérieure (Huestis et Côté, 1998). En outre, l'algorithme plus complexe (Smith et d'autres., 2009) qui tient compte du temps entre les échantillons ainsi que le changement par rapport au spécimen antérieur utilisant des données normatives pour les intervalles ≥ 96 heures et à la limite de 95 % de détection a également donné un effet significatif de gabapentine par rapport au placebo (Wald $X^2=16.3$, $p<0,001$).

Retrait du Cannabis

Conformément à la réduction progressive de la consommation de cannabis illustrée dans la figure 1 et dans la longue demi-vie du THC et de ses métabolites, les symptômes aigus de sevrage (déterminés par les éléments de la liste de contrôle du retrait de la marijuana) ont atteint un pic à la semaine 3 chez le groupe placebo (figure 2a). Ceux dans le groupe de gabapentine, cependant, ont éprouvé des réductions significatives dans les symptômes aigus du retrait aussi bien que dans les symptômes plus généralement persistants impliquant l'humeur, l'envie, et le sommeil (figure 2b-d). Au cours du traitement, la gabapentine a été associée à une amélioration significativement plus grande, par rapport au placebo, sur la liste de contrôle de retrait de marijuana ($F = 35.7$, $df = 137$, $p < 0.001$), l'élément de fringale ($F = 15.2$, $df = 245$, $p < 0.001$), l'inventaire de dépression de beck II ($F = 15.3$, $df = 611$, $p = 0.009$), et le score total de l'index de qualité de sommeil pittsburgh ($F = 17.0$, $df = 150$, $p < 0.001$), ainsi que sur les scores des composants pour la durée du sommeil ($F = 17.0$, $df = 149.6$, $p < 0.001$), l'utilisation de médicaments de sommeil ($F = 6.3$, $df = 85.3$, $p = 0.014$), l'efficacité du sommeil ($F = 11.5$, $df = 86.1$, $p < 0.001$), dysfonctionnement diurne ($F = 6.5$, $df = 208$, $p = 0.012$), et troubles du sommeil ($F = 6.0$, $df = 209$, $p < 0.001$).

Conséquences Cannabis

Le groupe de gabapentine a montré des réductions significatives à la fin du traitement dans le score total d'échelle de problèmes de marijuana par rapport au début (score de changement de gabapentine = 3.4, 95% $p = 0.02$). La Gabapentine a été associée à une amélioration significativement plus grande, par rapport au placebo, dans les sous-échelles évaluant les problèmes psychologiques liés à la marijuana ($t = 2.5$, $df = 12$, $p = 0.028$), et des problèmes physiques liés à la marijuana ($t = 2.3$, $df = 10$, $p = 0.046$).

La fonction exécutive a été mesurée avant le début du traitement dans un sous-ensemble des 38 derniers sujets inscrits et comparée aux données normatives normalisées (voir tableau supplémentaire S3). Bien que les estimations du QI des sujets consommant le cannabis se situent dans l'intervalle moyenne (105,2 (8,5)) d'après le sous-test de lecture du Wide Range Achievement Test-3 (Wilkinson et Robertson, 2006), et malgré des performances supérieures à la moyenne aux tests d'attention simple et la vitesse motrice, les sujets de cannabis ont eu sensiblement une altération de la performance dans des mesures de base du fonctionnement visuel-moteur et de la flexibilité cognitive, et dans la fluidité, la flexibilité, et l'inhibition sur le test du flux verbal, par rapport aux données normatives. Les sujets de cannabis ont pu inhiber une réponse pré-potente sur un simple essai d'inhibition ; cependant, à mesure que la tâche devenait plus complexe, leur rendement diminuait beaucoup plus que celui de l'échantillon normatif.

La performance neurocognitive de base a été comparée à la performance de semaine 4 chez les sujets accomplissant les deux évaluations ($n = 17$). Le rendement de chaque tâche D-KEFS s'est amélioré numériquement (mais pas de façon significative) depuis la mesure de base jusqu'à la semaine 4 dans le groupe de gabapentine, tandis que le rendement du groupe placebo est demeuré semblable à la mesure de base ou même diminué. Les scores composites pour refléter les performances globales ont été créés en résumant les scores standards pour chaque point de temps. Le changement global a été évalué en soustrayant la mesure de base

des scores composites de la semaine 4. L'analyse des scores composites de changement a montré que l'amélioration globale de performance par rapport aux mesures cognitives était significativement plus grande pour les sujets gabapentine-traités comparés à ceux recevant le placebo ($t = -2.4$, $df = 15$, $p = 0.029$).

Sécurité, tolérance et la concomitance au traitement :

La Gabapentine a été bien tolérée et sans effets secondaires significatifs. Il n'y a pas eu de décès ni d'effets indésirables graves liés à la drogue. Deux sujets ont interrompu l'étude en raison des événements défavorables : un sujet de placebo a montré des valeurs anormales de laboratoire et un sujet de gabapentine s'est plaint du mal de tête. Il n'y avait aucune différence entre les groupes dans le type d'événements indésirables (tableau supplémentaire S4). Les deux groupes étaient également semblables dans le nombre ($1,4 (\pm 1,6)$) et la gravité ($1,6 (\pm 0,7)$; 1 léger, 2 modéré) des événements indésirables signalés. De plus, les groupes ne différaient pas dans le nombre d'événements indésirables associés aux deux premières semaines de traitement, lorsque les taux d'abandon scolaire étaient les plus élevés. Les groupes ne différaient pas dans le poids corporel, les signes vitaux, et sur des mesures d'analyse urinaire et des essais de chimie de sang qui ont eu lieu au cours du traitement. Il n'y avait aucune preuve de substitution de drogue ; aucun sujet n'a donné de résultat positif à l'alcool à l'aide d'évaluations hebdomadaires de l'alcootest et, sur le nombre total d'analyse urinaire des médicaments observés dans notre étude ($n = 400$), 14 (3 %) étaient positifs pour d'autres drogues d'abus, principalement des médicaments d'ordonnance. Neuf sujets ont assisté à des groupes individuels de thérapie ou d'entraide au cours de l'étude. De ce nombre, quatre n'ont eu qu'une seule visite. La participation n'était pas associée au groupe de médicaments ou à toute mesure de résultats. Le suivi de la semaine 13 a montré une résolution complète des événements indésirables liés à la drogue et aucune preuve de rebond de la consommation de cannabis, d'envie ou d'autres symptômes de sevrage.

Conformité au traitement :

Le taux moyen de conformité aux médicaments, défini comme le nombre de pilules prises divisées par le nombre prescrit, était de 93,5 % et était identique entre les groupes de traitement. Le Taux d'achèvement de l'étude (36 %) et le temps moyen à l'étude (6,4 semaines) ne différait pas d'un groupe de traitement à l'autre. Neuf (18%) sujets ont été perdus au suivi immédiatement après la randomisation et ne sont pas revenus la semaine suivante (voir la figure supplémentaire S1 pour les taux de rétention). Les raisons de la cessation d'emploi ne différaient pas d'un groupe à l'autre.

DISCUSSION

Cette phase IIa de l'étude pilote de la gabapentine, qui porte sur la quantité limitée d'informations sur le traitement pharmacologique de la dépendance et du retrait du cannabis, représente une approche novatrice pour le traitement de la dépendance au cannabis. **Notre étude fournit des preuves préliminaires que la gabapentine (a) a été associée à moins de consommation de marijuana par rapport au placebo** dans un échantillon de bénévoles non rémunérés en quête de traitement communautaire ayant une dépendance au cannabis évaluée

sur une période de 12 semaines; b) **a été trouvé pour atténuer des symptômes de sevrage, y compris l'envie et les perturbations de l'humeur et du sommeil; et c) a été associé à une plus grande amélioration globale des problèmes liés à la marijuana et dans les tâches liées au fonctionnement exécutif neurocognitif, comparé au placebo.** Le counseling seul (c.-à-d., placebo) a eu comme conséquence un traitement moins efficace de la consommation et du retrait de cannabis, et aucune amélioration de la fonction exécutive ou des problèmes liés à la marijuana. Les effets bénéfiques de la gabapentine ont été obtenus avec un profil de sécurité acceptable.

On a demandé aux sujets à la fin de l'étude s'ils croyaient qu'ils étaient traités avec de la gabapentine ou un placebo. Les réponses n'indiquent qu'aucun des deux groupes ne pouvaient deviner correctement l'identité de son médicament d'étude. De même, le respect attentif du protocole de randomisation et le maintien des conditions en double aveugle jusqu'à ce que tous les sujets aient terminé le traitement indiquent que les améliorations significatives associées à la gabapentine ne sont pas susceptibles d'être un résultat de la partialité des enquêteurs. Le counseling hebdomadaire manuel pour tous les participants par des cliniciens expérimentés a veillé à ce que les sujets reçoivent des quantités égales d'attention. Les sujets n'ont pas été payés et ont été autoréférés de la communauté, augmentant la généralisation des résultats d'étude à la pratique clinique. De plus, tous les sujets répondaient à des critères diagnostiques de dépendance au cannabis, ce qui indique un degré de gravité lié à la consommation de cannabis pour lequel une personne est susceptible de se faire soigner. L'accès continu de notre échantillon à la marijuana tout en vivant dans la communauté rend nos résultats très pertinents pour les praticiens traitant les patients externes ayant une dépendance au cannabis. Des mesures de pointe ont été utilisées pour évaluer les résultats de l'étude (Donovan et d'autres., 2011), qui reflètent les critères DSM-IV pour la dépendance au cannabis et comprennent l'évaluation de la consommation de cannabis, du sevrage et des conséquences négatives. Nos deux mesures, obtenues de façon très différente (biochimique et auto-déclaration), sont compatibles avec les effets hypothétiques du traitement et très concordantes les unes avec les autres, ce qui appuie la validité des résultats de l'étude. De même, la réduction de la sévérité globale de sevrage était compatible avec des évaluations indépendantes du sommeil et des troubles d'humeur dans notre échantillon, et nos données sur le sommeil étaient compatibles avec celles d'une étude de polysomnographie chez les gros consommateurs de marijuana subissant l'abstinence (Bolla et d'autres., 2010). La pertinence clinique des effets de la gabapentine sur la consommation de cannabis et le sevrage au cours du traitement est soutenue par l'amélioration de la fonction exécutive et des problèmes liés à la marijuana dans le groupe gabapentine, mais pas dans le groupe placebo.

Une limitation de cette étude pilote était le nombre relativement faible de sujets dans chaque groupe. Les résultats préliminaires encourageants que nous rapportons ici exigent une réplication dans un essai suffisamment alimenté. Une autre limitation était un taux d'abandon rapidement élevé, ce qui rendait les évaluations des résultats indisponibles pour 18 % de l'échantillon. Notre taux d'abandon scolaire correspondait à celui des essais cliniques non agonistes antérieurs sur la dépendance au cannabis, et à la grande proportion de personnes qui ont été perdues à la suite de leur demande téléphonique initiale ou qui n'ont pas répondu à la visite après leur entrevue d'accueil. Notre analyse des prédicteurs de base du décrochage a révélé que la capacité altérée des individus d'inhiber les impulsions et de traiter des

informations complexes étaient des prédicteurs importants pour quitter le traitement, tout comme l'âge au premier usage de la marijuana, les années de consommation quotidienne de marijuana et la sévérité du sevrage de la marijuana. Le risque d'interruption prématurée du traitement posé par ces facteurs cognitifs et la gravité de la dépendance au cannabis sous-note l'importance de développer des traitements pharmacologiques sûrs et efficaces pour réduire la consommation de marijuana et la gravité du sevrage et pour optimiser la fonction cognitive exécutive. Nos données suggèrent qu'un tel traitement pharmacologique peut aider des individus à tirer un profit mieux de la thérapie comportementale visant à soutenir la récupération, car la gabapentine combinée avec le conseil abstinence-orienté a eu comme conséquence des résultats supérieurs à ceux du conseil combiné avec le placebo. L'amélioration de la fonction exécutive trouvée avec la gabapentine peut représenter un effet direct de la drogue (Salinsky et d'autres., 2005) et/ou un effet indirect obtenu par la diminution du retrait et de l'utilisation de la marijuana. Les techniques de réadaptation cognitive visant à améliorer les déficits identifiés qui ne s'inversent pas avec l'abstinence de marijuana peuvent encore améliorer la rétention de traitement et le fonctionnement global dans la dépendance de cannabis (Sofuoglu et autres, 2010).

Une autre limitation potentielle dans cette petite étude était l'utilisation d'une dose fixe simple de 1200 mg/jour de gabapentine. Cette dose est dans l'intervalle du dosage approuvée (900-1800 mg/jour) pour d'autres indications (épilepsie et douleur) et a été choisie en fonction des réductions significatives de l'envie et de la perturbation de sommeil, sans risques de sécurité ou de dépendance obtenus dans une étude de laboratoire humaine antérieure (Mason et autres, 2009). La Gabapentine 1200 mg/jour s'est avérée sûre et bien tolérée, avec des taux élevés de conformité. Des doses plus élevées peuvent entraîner un plus grand éventail d'effet. La Gabapentine n'est pas sensiblement métabolisée et n'interfère pas avec le métabolisme des drogues couramment administrées. On ne s'attendrait pas à ce qu'elle n'influence ni ne soit influencée par la consommation de marijuana par des mécanismes hépatiques médiés. Les essais futurs pourraient porter sur les risques et les avantages d'une hausse des doses. Il convient de noter que la somnolence est un événement indésirable fréquemment rapporté dans les essais sur la douleur et l'épilepsie de la gabapentine (insert de paquet de neurontine, 2007), mais n'était pas une plainte commune parmi nos sujets dépendants du cannabis. Inversement, nos sujets éprouvaient une perturbation de sommeil qui s'est sensiblement améliorée avec la gabapentine par rapport au placebo, comme a fait la cognition.

Les effets significatifs de la gabapentine par rapport au placebo sur la diminution de la consommation de cannabis et le sevrage, avec un profil d'innocuité acceptable et aucune preuve de dépendance, suggèrent que la gabapentine peut offrir un traitement le plus prometteur pour le retrait du cannabis et la dépendance étudiée à ce jour. Nos résultats soutiennent une nouvelle stratégie pharmacothérapeutique pour le traitement de la dépendance au cannabis qui vise à traiter la dysrégulation neuronale sous-jacente dans les systèmes de stress associés à la consommation et au sevrage chroniques de cannabis

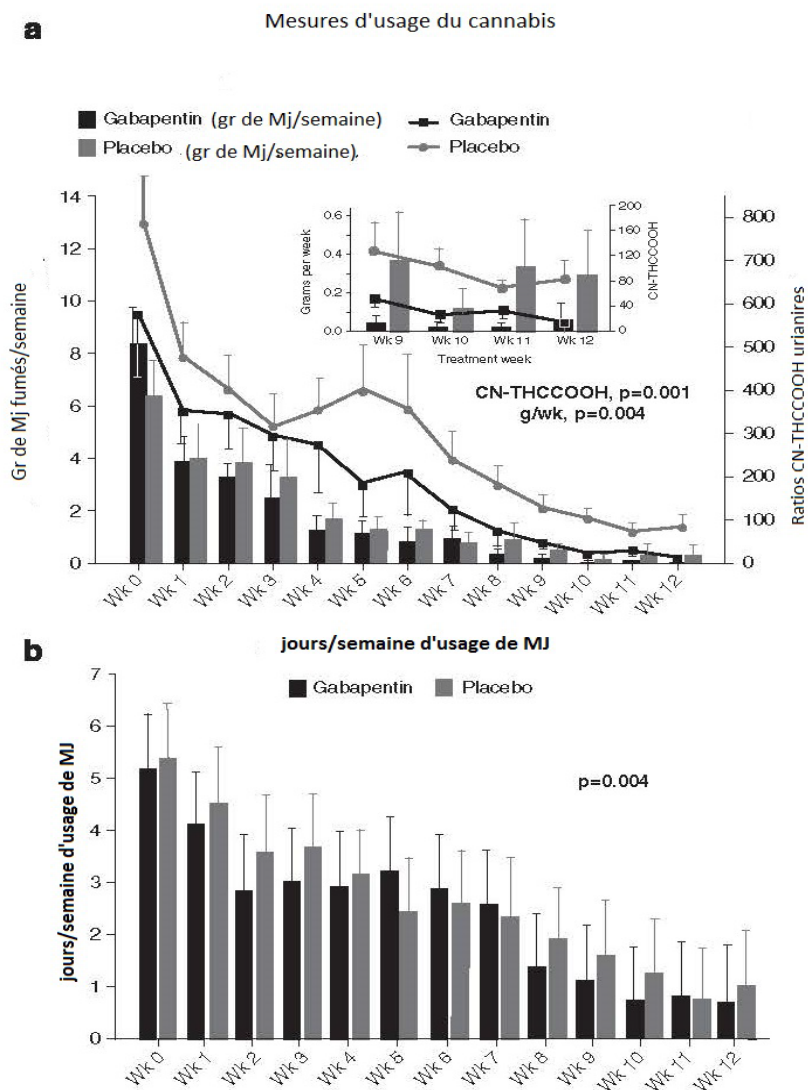
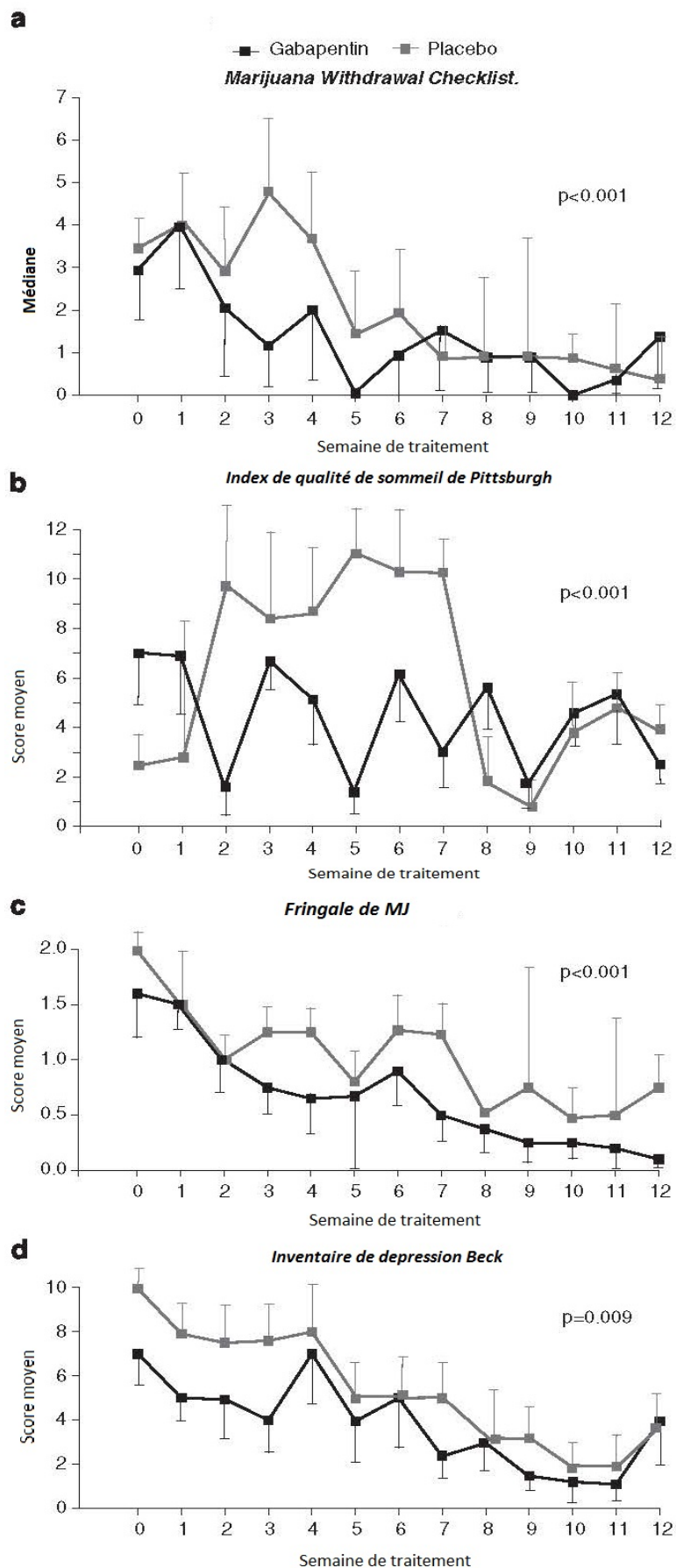


Figure 1 Effets de la gabapentine vs placebo sur les mesures de consommation de cannabis au cours des 12 semaines de traitement. a) Grammes de marijuana fumés par semaine et ratios CN-THCCOOH correspondants. Enset : Détails pour les semaines 9 à 12. b) Jours par semaine de consommation de marijuana.

Figure 2 Effets de la gabapentine vs placebo sur les variables du retrait du cannabis au cours des 12 semaines de traitement. (a) Nombre médian d'articles de liste de contrôle de retrait de marijuana approuvés à l'étude. b) Moyenne des scores totaux de l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh. (c) Moyenne des scores de fringale de marijuana. d) Scores d'inventaire de dépression Beck.



Caractéristiques N=50	Total	Placebo N = 25	Gabapentine N=25	Valeur p
Démographiques				
Age, 33.9 (9.7)		34.4 (10.8)	33.4 (8.5)	0.72
Male	44 (88%)	21 (84%)	23 (92%)	0.39
Blanc	38 (76%)	19 (76%)	19 (76%)	0.76
Education, (années)	14 (1.9)	14.2 (1.9)	13.6 (1.8)	0.35
Licence universitaire	14 (28%)	8 (32%)	6 (24%)	0.61
Employé	31 (62%)	13 (52%)	18 (72%)	0.36
Marié	20 (40%)	10 (40%)	10 (40%)	0.86
Evaluations cliniques				
BDI-II (intervalle 0–63)	8.8 (5.1)	9.6 (5.7)	8.0 (4.5)	0.29
PSQI total score (intervalle 0–21)	5.9 (3.1)	5.7 (3.1)	6.0 (3.1)	0.48
MWC total score (intervalle 0–84)	14.2 (8.1)	13.6 (8.3)	14.8 (7.8)	0.61
MWC craving score (intervalle 0–3)	2.0 (0.8)	1.9 (0.8)	2.1 (0.7)	0.44
MPS total score (intervalle 0–38)	10.4 (5.9)	10.5 (6.6)	10.3 (5.2)	0.88
Index de masse corporelle	27.4 (4.9)	26.6 (4.5)	28.1 (5.3)	0.27
Historique du cannabis				
MJ grams/semaine	11.0 (18.5)	9.0 (10.3)	13.0 (24.1)	0.46
CN-THCCOOH urinaire	684 (599)	687 (371)	682 (771)	0.98
Jours d'abstinence avant randomisation	0.9 (0.2)	1.0 (20)	0.9 (28)	0.58
Années d'usage de marijuana	11.6 (8.0)	11.7 (8.5)	11.5 (7.6)	0.94
Age du premier usage	14.5 (3.5)	15.2 (2.6)	13.8 (4.1)	0.14
Dollars dépensé/semaine	86.5 (73.0)	77.1 (48.0)	96.0 (91.5)	0.37

Jours d'absence du travail à cause de MJ	2.6 (14.1)	1.0 (3.0)	4.1 (19.8)	0.45
<i>Historique d'autre substances</i>				
Tabagisme	12 (24%)	7 (28%)	5 (20%)	0.81
Autre substance d'abuse	20 (40%)	9 (36%)	11 (44%)	0.39

Table 1 : Caractéristiques Clinique et démographiques de référence

Le NAC

Kevin M. Gray^a, Susan C. Sonne^a, Erin A. McClure^a, Udi E. Ghitza^b, Abigail G. Matthews^c, Aimee L. McRae-Clark^a, Kathleen M. Carroll^d, Jennifer S. Potter^e, Katharina Wiest^f, Larissa J. Mooney^g, Albert Hasson^g, Sharon L. Walsh^h, Michelle R. Lofwall^h, Shanna Babalonis^h, Robert W. Lindblad^c, Steven Sparenborg^b, Aimee Wahle^c, Jacqueline S. King^c, Nathaniel L. Baker^a, Rachel L. Tomko^a, Louise F. Haynes^a, Ryan G. Vandreyⁱ, and Frances R. Levin^j

^aMedical University of South Carolina, Charleston SC

^bNational Institute on Drug Abuse Center for the Clinical Trials Network, Rockville MD

^cThe Emmes Corporation, Rockville MD

^dYale University, New Haven CT

^eUniversity of Texas San Antonio, San Antonio TX

^fCODA Inc., Portland OR

^gUniversity of California Los Angeles, Los Angeles CA

^hUniversity of Kentucky, Lexington KY

ⁱJohns Hopkins University, Baltimore MD

^jColumbia University / New York State Psychiatric Institute, New York NY

Intro :

N-acetylcystéine (NAC), disponible en vente libre comme supplément antioxydant, restaure l'homéostasie du glutamate et réduit les fringales chez les modèles toxicomanes animaux est évalué cliniquement comme un traitement potentiel pour une variété de troubles liés à la consommation d'alcool ou d'autres drogues (Baker et d'autres., 2003; McClure et d'autres., 2014). Dans le cadre d'un essai randomisé contrôlé par placebo (ECR) de 8 semaines pour les consommateurs adolescents de cannabis âgés de 15 à 21 ans (N=116), le NAC a plus que doublé les chances d'abstinence pendant traitement par rapport au placebo, reflété dans les tests hebdomadaires négatifs de cannabinoïdes urinaires (OR=2,4 IC=95% ;, p=0.029) (Gray et autres, 2012). Bien que ces résultats positifs aient été encourageants, un essai similaire chez les adultes a été jugé nécessaire pour évaluer l'efficacité dans ce groupe d'âge. La présente étude a été conçue pour reproduire et étendre les méthodes générales de l'étude sur les adolescents au moyen d'un ECR de 12 semaines (McClure et d'autres., 2014). Nous avons émis l'hypothèse que les adultes traités au NAC auraient des taux plus élevés d'abstinence pendant le traitement que ceux recevant un placebo.

Méthodes et matériels :

Design de l'essai :

Les adultes recherchant un traitement ont été randomisés, pour recevoir des sessions à double aveugle de 12 semaines du NAC (1200 mg) ou un placebo deux fois par jour, et une gestion médicale par un clinicien. Des échantillons d'urine ont été recueillis au début comme référence et deux fois par semaine tout au long du traitement, à la fin du traitement, et au suivi post-traitement pour un test urinaire au cannabinoïdes (TCU) par la jauge, et un aliquote

a été rassemblé une fois par semaine pour analyse immuno-enzymatique(Abbott Laboratoires, Chicago, IL) par un laboratoire central (Laboratoire de neurobiologie clinique, Université médicale de Caroline du Sud, Charleston SC) pour les résultats primaires.

L'étude a été menée dans le cadre d'une demande approuvée de nouveaux médicaments par la Food and Drug Administration des États-Unis. Les commissions d'examen institutionnelles des centres participants ont approuvé le protocole d'étude, qui était supervisé par le National Institute on Drug Abuse-appointed Data and Safety Monitoring Board. Tous les participants ont donné leur consentement éclairé écrit.

L'essai a été mis en œuvre dans six sites du National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network (CTN) : Behavioral Health Services of Pickens County, Pickens, South Carolina; CODA, Portland, Oregon; University of California Los Angeles Integrated Substance Abuse Programs, Los Angeles, Californie; Fondation APT, New Haven, Connecticut; University of Texas Health Science Center San Antonio, San Antonio, Texas; Université du Kentucky, Lexington, Kentucky.

Participants

L'essai a recruté des participants âgés de 18 à 50 ans, répondant au Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4e édition, (DSM-IV-TR) pour la dépendance au cannabis et soumettant un TCU positif lors du dépistage initial (American Psychiatric Association, 2000). Les personnes souffrant de troubles médicaux ou psychiatriques extrêmement instables, de dépendance à la substance DSM-IV en dehors du cannabis ou du tabac, de contre-indications pour le traitement du NAC ou de consommation récente de cannabinoïdes synthétiques ont été exclues. Le recrutement, effectué entre janvier 2014 et avril 2015, s'est fait principalement par le biais de publicités dans les médias communautaires. Les personnes intéressées ont été présélectionnées par téléphone, et ceux qui satisfaisaient aux critères d'admission étaient programmés pour un consentement écrit et pour des analyses cliniques préliminaires.

Procédures

Les détails de la conception de l'étude ont déjà été décrits (McClure et d'autres., 2014). Toutes les procédures et le recueil de données ont été effectuées dans les cliniques de recherche des sites participants. Lors de la visite de base, des évaluations psychiatriques complètes de consommation de substances, des antécédents médicaux et des examens physiques, ainsi que des tests de laboratoire (test de grossesse et tests de dépistage de drogues) ont été effectués (Sheehan et d'autres., 1998; First et d'autres., 2004). Des méthodes de suivi chronologique ont été utilisées pour évaluer la consommation de substances autodéclarées (Sobell et d'autres., 1988; Mariani et d'autres., 2011).

Les participants admissibles ont été inscrits et randomisés dans un groupe de traitement des médicaments. Les participants ont été vus deux fois par semaine au cours de la phase de traitement de 12 semaines et une évaluation post-traitement de suivi a été effectuée 4 semaines après la conclusion du traitement. Au cours d'une visite hebdomadaire, le clinicien médical de l'étude a fourni la gestion médicale et l'évaluation des événements indésirables, les participants ont effectué des auto-évaluations et les procédures de TCU ont été complétées. L'autre visite hebdomadaire était brève, se composant seulement des procédures de

TCU. À plusieurs moments, on a demandé aux participants et aux cliniciens médicaux d'indiquer s'ils pensaient que le participant recevait le NAC ou un placebo, afin d'évaluer la pénétration des aveugles. Lors du premier TCU négatif pour un participant, l'échantillon a en outre été envoyé pour des tests cannabinoïdes synthétiques (Soft Landing Labs, Elmhurst IL) pour confirmer que le participant ne substituait pas les cannabinoïdes synthétiques au cannabis traditionnel.

Interventions

Médication

Les participants ont été randomisés en une étude en double aveugle de 12 semaines de NAC administré par voie orale 1200 mg ou placebo deux fois par jour. La randomisation, menée de façon centralisée par le CTN : Data and Statistics Center, était de 1:1, avec une stratification selon le site d'étude et un statut binaire autodéclaré de tabagisme (oui/non), à la lumière de recherches antérieures indiquant de moins bons résultats en matière de sevrage du cannabis chez les consommateurs de tabac (Haney et d'autres., 2013; Peters et d'autres., 2014).

La poudre du NAC selon les critères de la Pharmacopée des États-Unis a été encapsulée en quantités de 600 mg (deux capsules de 600 mg par dose biquotidienne). Des capsules de placebo assorties ont également été préparées. Riboflavine 25 mg a été ajouté à toutes les capsules (100 mg/jour total) comme biomarqueur pour l'observance des médicaments (évalué fluorométriquement par le Laboratoire de neurobiologie clinique, Medical University of South Carolina, Charleston SC) (Malcolm et d'autres., 2000). Toutes les capsules étaient emballées dans des blisters, distribués chaque semaine, avec des étiquettes individuelles pour l'heure/date de chaque dose

Résultats :

- **Efficience :** —Les TCU (<50 ng/mL considéré comme négatif) mesurés par le laboratoire central lors des visites hebdomadaires à la clinique et au suivi post-traitement, ont été effectué comme principale mesure biologique de la consommation de cannabis.
- **Sécurité/tolérance**—Les événements indésirables ont été évalués à toutes les visites d'étude, y compris la sévérité et la parenté aux procédures d'étude de drogue ou d'étude. La surveillance des signes vitaux et les tests de grossesse urinaire ont été effectués.
- **Adhérence**— Les critères prédéfinis pour l'observance des médicaments comprenaient la prise de 80 % des médicaments d'étude prescrits par semaine d'étude (évalués par l'intermédiaire d'agendas hebdomadaires de médicaments et de nombres de pilules de blister), confirmés par le niveau de riboflavine urinaire 1500 ng/mL, après avoir soustraire le niveau de riboflavine de pré randomisation (Herron et autres, 2013).

Analyses Statistiques :

L'hypothèse principale de l'étude était que les participants randomisés au NAC seraient plus susceptibles que ceux randomisés au placebo d'avoir des TCU négatifs pendant le traitement. Une approche d'intention de traiter comprenant tous les participants randomisés a été utilisée. Tous les TCU manquants (visite manquée/abandon/abandon perdu-à-suivi) ont été imputés comme positifs, (Avants et autres, 2000 ; Bickel et d'autres., 1988; Budney et d'autres., 2006; Johnson et d'autres., 2007; Trivedi et d'autres., 2017; Winhusen et d'autres., 2014). Une analyse de sensibilité utilisant diverses approches d'imputation unique a également été effectuée pour évaluer l'impact de divers écarts par rapport à l'hypothèse manquante au hasard. Les scénarios incluaient l'imputation des TCU manquants comme étant négatifs, l'utilisation des TCU environnantes pour imputer les TCU intermittents manquants, et les pires scénarios dans lesquels le résultat de TCU est imputé en fonction de l'affectation du traitement (c.-à-d. tous les TCU manquants dans le groupe du NAC imputés comme positifs et tous ceux du groupe placebo imputés comme négatifs, et vice-versa).

Sur la base des résultats de l'essai antérieur pour adolescents, dans lequel les taux d'abstinence du cannabis variaient de 20 % à 50 % dans le groupe placebo, et la prise en compte d'un modèle de 6 sites, un échantillon de 300 a été déterminé pour fournir 80 % de puissance pour détecter un rapport de cotes de 2 au niveau de 5 % à double sens pour les résultats primaires, ainsi que l'évaluation des résultats de l'évaluation de 2 et 4 semaines de fin de traitement, qui ont été jugés aussi importants que cliniquement pour l'évaluation clinique.

Pour la mesure primaire de résultat, un modèle de régression logistique de mesures répétées a été employé pour évaluer les chances d'un TCU négatif comme indicateur d'abstinence dans chacune des 12 semaines de traitement. À chaque semaine, le résultat principal était un indicateur que le TCU à cette visite était négatif (50 ng/mL). Étant donné que chaque participant a contribué jusqu'à 12 résultats au modèle, des équations d'estimation généralisées (EGE) ont été utilisées pour s'ajuster à cette corrélation (Liang et Zeger, 1986). Le modèle longitudinal principal a inclus les principaux effets du traitement, du temps, du site, et du tabagisme de ligne de base, aussi bien qu'une interaction de temps-par-traitement. Le test de la différence de traitement a évalué l'effet global de traitement en tenant compte de l'effet moyen de traitement sur tous les points de temps par l'intermédiaire d'un essai de score. Toutes les variables de ce modèle qui n'étaient pas statistiquement significatives ont été supprimées de toutes autres analyses. Les ratios de cotes basés sur Wald (OR) et les intervalles de confiance asymptotiques de 95 % (CI) ont été calculés. Des analyses d'efficacité ont été répétées dans le sous-groupe de participants répondant à des critères prédéfinis pour l'observance des médicaments. Des analyses secondaires prédéterminées ont examiné si les taux d'abstinence différaient d'un site clinique à l'autre, du statut de tabagisme de base, du sexe, de l'origine ethnique et/ou de la race, et si ces variables modifient l'effet de la relation entre le NAC et l'abstinence.

Des modèles de régression logistique prédéterminés ont été utilisés pour analyser les chances d'abstinence du cannabis sur des périodes de fin de traitement de 2 et 4 semaines et lors de la visite de suivi post-traitement. Les EGE ont été utilisés pour vérifier les différences dans la proportion de jours autodéclarés utilisant tout au long du traitement.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de la version 9.3 du SAS (SAS Institute Inc. Cary, NC, États-Unis). L'importance a été fixée à une valeur p à deux côtés de 0,05.

Résultats :

Inscription et caractéristiques de base :

Sur 626 personnes ayant fait l'objet d'un dépistage officiel, 302 répondaient à des critères et étaient randomisées. Les données démographiques de base et les caractéristiques cliniques sont présentées au tableau 1; les groupes de randomisation ne différaient pas dans ces variables clés, à l'exception de l'éducation ($p=0,037$) et du statut d'emploi ($p=0,004$). Les niveaux de cannabinoïdes urinaires de base étaient plus élevés dans cet échantillon que dans l'essai adolescent précédent ($1075.1 \pm \sigma=1430.1$ contre $417.0 \pm \sigma=522.3$ ng/mL, $p<0.0001$). De plus, les participants à cet échantillon avaient consommé du cannabis pendant une moyenne de 15,1 ans, comparativement à 4,2 ans dans l'essai antérieur pour adolescents ($p<0,0001$). Au cours des 30 jours précédant l'évaluation initiale, les participants à cet échantillon avaient consommé du cannabis sur 26,0 jours, comparativement à 23,1 jours dans l'étude antérieure sur les adolescents ($p<0,0001$) (Gray et d'autres., 2012)

Efficience :

La proportion de TCU négatifs dans les groupes du NAC et des groupes placebo à chaque visite (échantillon d'intention de traitement) est illustrée à la figure 1. Bien qu'il y ait eu un effet significatif du temps sur l'abstinence ($p=0,001$), il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les groupes du NAC et du placebo dans les chances moyennes d'abstinence du cannabis au fil du temps ($OR=1,00$, 95 % CI : 0,63-1,59, $p=0,984$). Dans l'ensemble, 22,3 % des TCU du groupe du NAC étaient négatifs, comparativement à 22,4 % dans le groupe placebo. La proportion de TCU manquants lors de la visite d'étude variait de 12 % à la semaine 1 à 32 % à la semaine 12, ce qui a donné lieu à imputer à 23 % de tous les TCU prévus. Parmi les divers scénarios de données manquants pris en compte dans l'analyse de sensibilité, seuls les deux scénarios les plus difficiles d'imputation par l'affectation du traitement ont donné lieu à des différences de traitement statistiquement significatives ($p<0,001$). Pour tous les autres scénarios, les valeurs p étaient supérieures à 0,8. Les analyses de fin de traitement et de post-traitement, ainsi que les comparaisons de la consommation de cannabis autodéclarée, n'ont également donné aucune preuve statistiquement significative que le NAC et le placebo ont différenciellement affecté l'abstinence. Tous les tests de dépistage des cannabinoïdes synthétiques ($n=107$) étaient négatifs.

Analyses de sous-groupes : Bien qu'il n'y ait pas eu de site clinique par interaction traitement ($p=0,429$), le site était un prédicteur non significatif de l'abstinence du cannabis ($p=0,054$). Le tabagisme de base était un indicateur solide des résultats du cannabis, les fumeurs de tabac étant deux fois moins susceptibles que les fumeurs non-tabac d'atteindre

l'abstinence du cannabis pendant le traitement (OR=0,52, IC à 95 % : 0,31 à 0,88, p=0,008), mais il n'y avait pas d'interaction tabac-traitement (p=0,883) (figure 2). Le sexe n'était pas un prédicteur significatif de l'abstinence du cannabis, et il n'y avait pas d'interaction sexe-traitement.

Pour les analyses d'ethnicité, trois participants ont été exclus : deux qui ont refusé de signaler leur race et un dont l'ethnicité était inconnue. De plus, pour optimiser les résultats, seuls deux groupes ont été utilisés : les participants blancs (n=176) et les participants aux minorités raciales (n=123). Cette dernière catégorie comprenait les Noirs/Afro-Américains (n=84), les multiraciaux (n=19), les Asiatiques (n=3), les Amérindiens/Autochtones de l'Alaska (n=2), les Autochtones hawaïens/insulaire du Pacifique (n=1), et les autres (n=14). Il y a eu une interaction race par traitement au niveau des tendances, suggérant que les participants aux minorités raciales aient eu des proportions globalement plus faibles de TCU négatifs, ils ont répondu de façon différentielle plus favorable au NAC qu'au placebo (NAC blanc contre Placebo OR=0,81, IC à 95 % : 0,46 à 1,44; minorité raciale au NAC par rapport au placebo OR= 1,97, IC à 95 % : 0,84 à 4,63; interaction race par traitement p=0,083) (figure 3). Il n'y avait aucune association entre le statut de tabagisme et de race (p=0,757).

La principale mesure des résultats de l'étude a été examinée post-hoc chez les participants âgés de 18 à 21 ans (n=35 dans le groupe du NAC et de n=23 dans le groupe placebo), chevauchant la tranche d'âge de l'adolescent antérieur de 15 à 21 ans. Bien que la petite taille de l'échantillon ait considérablement limité la puissance statistique, dans ce groupe d'âge, les participants du NAC, comparativement aux participants au placebo, avaient numériquement (mais pas statistiquement) doublé les taux d'abstinence (OR=2,03, IC à 95 % : 0,70 à 5,86, p=0,187), une ampleur compatible avec celle observée dans l'essai antérieur pour adolescents (Gray et d'autres., 2012).

Sécurité/tolérance :

Les événements indésirables étaient généralement peu fréquents, sans différences cliniquement significatives entre les groupes dans les taux d'événements globaux ou spécifiques. En somme, 26,8 % des participants au NAC et 34,2 % des participants au placebo ont signalé des effets indésirables. Des 7 événements indésirables graves rapportés, 6 se sont produits dans le groupe de placebo et 1 s'est produit dans le groupe de NAC, et aucun n'a été considéré pour avoir une relation causale avec le médicament d'étude. L'indice de masse corporelle, la fréquence cardiaque et la pression artérielle n'ont pas changé de façon significative au fil du temps, quel que soit le groupe de traitement.

Rétention et adhérence :

Parmi les participants affectés au NAC, 46,5 % ont deviné qu'ils recevaient le NAC et 53,5 % ont deviné qu'ils recevaient un placebo. Parmi ceux affectés au placebo, 53,7 % ont deviné qu'ils recevaient le NAC et 46,3 % ont deviné qu'ils recevaient un placebo. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives

Parmi les participants randomisés, 71,9 % dans le groupe du NAC et 68,5 % dans le groupe placebo ont été retenus jusqu'à la fin du traitement actif. La disponibilité de la principale mesure des résultats (TCU) reflétait généralement la fréquentation hebdomadaire des visites, diminuant graduellement au fil du temps, avec 68,6 % dans le groupe du NAC et 67,1 % dans le groupe placebo disponible à la fin du traitement.

La rémunération contingente basée sur la participation (610 \$) a été reçue par 95,4 % des participants au NAC (total moyen de 428 \$, médiane 550 \$) et 94,6 % des participants au placebo (total moyen de 435 \$, médiane 580 \$). La rémunération conditionnelle fondée sur l'abstinence (total maximal possible de 490 \$) a été reçue par 35,3 % des participants du NAC (total moyen de 86 \$, médiane de 0 \$) et 35,6 % des participants au placebo (total moyen de 71,80 \$, médiane de 0 \$).

Selon les critères prédéterminés pour l'observance des médicaments, seul un petit sous-ensemble de participants (n=31 dans le groupe du NAC et n=26 dans le groupe placebo) a été considéré comme adhérent. L'examen post-hoc de l'observance basé uniquement sur le nombre de pilules et l'auto déclaration (prenant environ ≥ 80 % des médicaments prévus durant ≥ 80 % des 12 semaines, indépendamment des résultats des tests de riboflavine), a donné le résultat de 87 participants du NAC et les participants au placebo n=78 répondants aux critères. Les résultats d'efficacité primaire ont été analysés de façon exploratoire au sein de ces petits sous-groupes sous-alimentés répondant aux critères d'observance, ne révélant aucun résultat différentiel significatif par groupe de traitement. Le nombre de pilules et l'auto déclaration indiquent que 73 % des doses du NAC et 72 % des doses de placebo distribuées ont été prises, comparativement à 95 % et 93 % à l'essai antérieur pour adolescents (Gray et d'autres., 2012).

Discussion

Il s'agit de la plus grande inscription et la première pharmacothérapie nationale multisite ECR pour CUD, démontrant la faisabilité de l'exécution de ces méthodes pour évaluer les traitements candidats du CUD. Les résultats actuels n'ont donné aucune preuve statistiquement significative que NAC en raison de 1200 mg deux fois par jour est différentiellement efficace par rapport au placebo pour le sevrage de cannabis chez les adultes. Cela contraste avec les résultats positifs significatifs obtenus dans un essai antérieur conçu de la même façon chez des adolescents atteints de CUD (Gray et d'autres., 2012). Dans le présent essai, 22,3 % des TCU du groupe du NAC et 22,4 % du groupe placebo étaient négatifs, comparativement à 40,9 % et 27,2 %, respectivement, dans l'essai antérieur pour adolescents. La réponse au traitement au NAC peut potentiellement dépendre de l'âge, les adolescents en profitant et les adultes ne donnant pas d'avantages à la dose quotidienne de 1200 mg. La question de savoir si cela peut être dû à des différences de développement dans le cours et la phénoménologie de la CUD et de l'exposition cumulative au cannabis, les effets différentiels du NAC en fonction des stades de développement du cerveau, le besoin potentiel d'ajustement de la dose en fonction de l'âge et/ou d'autres facteurs demeurent flous et méritent un examen plus approfondi. Il est à noter que les participants à la présente étude se sont présentés avec une dose, une fréquence et une chronicité plus élevées de consommation de cannabis que ceux de l'essai antérieur pour adolescents.

Les participants blancs avaient des taux de réponse placebo plus élevés que les participants aux minorités raciales, ce qui reflète peut-être les différences raciales observées antérieurement (Montgomery et d'autres., 2012, 2015). Sans mécanisme biologique connu pour expliquer une interaction race/traitement, il est possible que la race ait servi de proxy pour des facteurs socio-économiques ou d'autres facteurs démographiques. Quel que soit le groupe de traitement, les participants qui se sont déclarés fumeurs de tabac à la ligne de base ont eu moins de succès que les non-fumeurs de tabac dans la réalisation de l'abstinence du cannabis pendant la participation à l'étude. Cette relation, conforme à la recherche antérieure, démontre qu'il peut s'agir d'un groupe particulièrement difficile à traiter (Haney et d'autres., 2013; Peters et d'autres., 2014). Les participants hispaniques/latinos étaient également moins susceptibles d'atteindre l'abstinence du cannabis pendant le traitement que les participants non hispaniques/latinos. D'autres travaux sont nécessaires pour remédier aux disparités raciales et ethniques dans les résultats du traitement de la CUD, et pour améliorer les résultats chez les personnes ayant une consommation de tabac.

Bien que la présente étude ait inclus un certain nombre de points forts dans la conception et l'exécution, les résultats doivent être pris en considération à la lumière des limites. Bien que la rétention des participants soit élevée, l'observance des médicaments était plus faible que lors de l'essai antérieur pour adolescents, compromettant notamment le potentiel de dépistage de l'efficacité chez les adultes. En outre, les taux globaux d'abstinence étaient faibles, en particulier pour un essai qui comprenait des récompenses en espèces, ce qui peut refléter la nature difficile du traitement de la CUD et/ ou le reflet d'un échantillon particulièrement réfractaire au traitement. Il se peut qu'un échantillon ayant moins de chronicité et de fréquence de consommation de cannabis produise une plus grande variance et donc un plus grand potentiel de détection des différences entre les groupes dans les résultats. Une autre limite est qu'environ 23 % des TCU prévus manquaient à cause de visites manquées, d'abandon scolaire et de perte de suivi. Des approches d'imputation unique ont été mises en œuvre selon des hypothèses variables quant au degré d'écart par rapport à l'hypothèse manquante au hasard, sans changement de conclusion, sauf dans les circonstances les plus extrêmes. Bien que cette approche permette une absence non ignoble, l'approche d'imputation unique traite les valeurs imputées telles qu'observées et peut donc sous-estimer la véritable variance.

Conclusions

Les résultats suggèrent que les résultats antérieurs de l'efficacité du NAC chez les adolescents peuvent ne pas s'étendre aux adultes atteints de CUD. À la lumière de ces résultats incrédules, un essai de réplication du NAC chez des adolescents atteints de CUD est indiqué. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour identifier et optimiser de nouveaux traitements pour la CUD, pour améliorer l'observance des médicaments dans les essais de pharmacothérapie, et pour comprendre les facteurs de développement et de disparité de santé qui peuvent influencer les résultats différentiels du traitement de la CUD selon l'âge, l'ethnicité et la race.

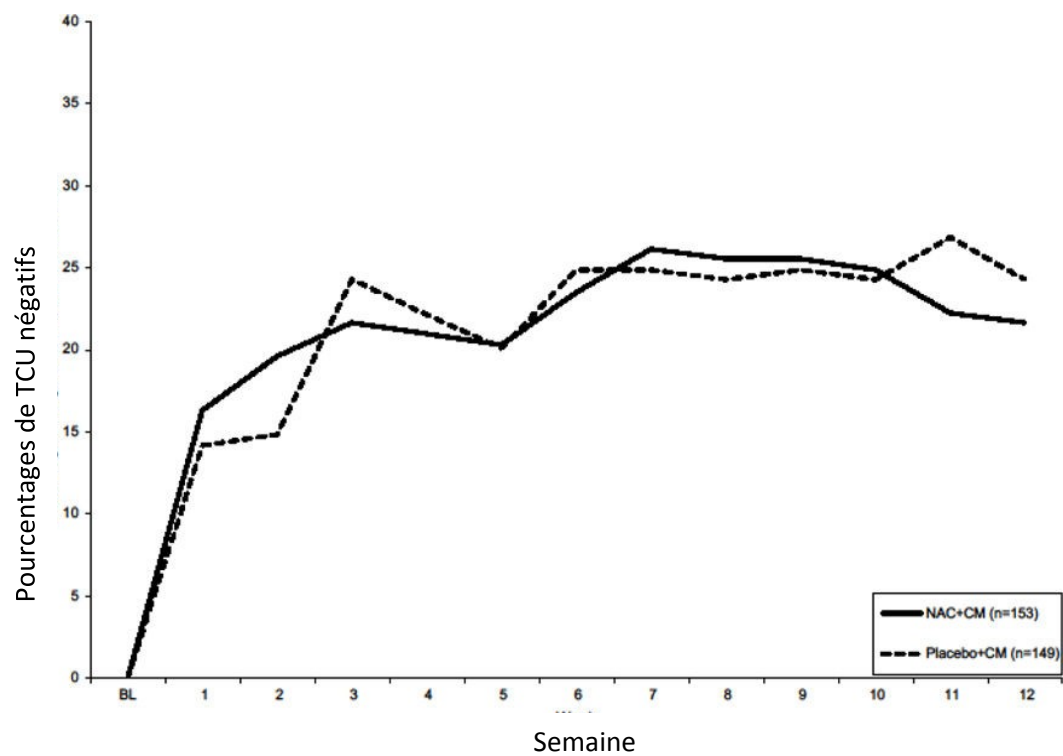


Figure 1. Résultats des TCU

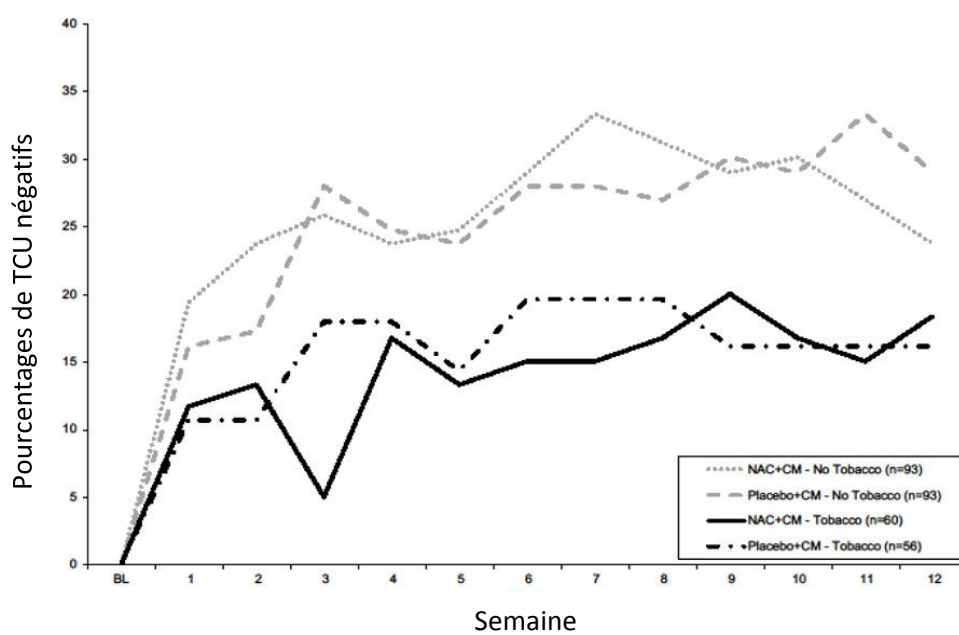


Figure 2. Usage de base du tabac les résultats des TCU

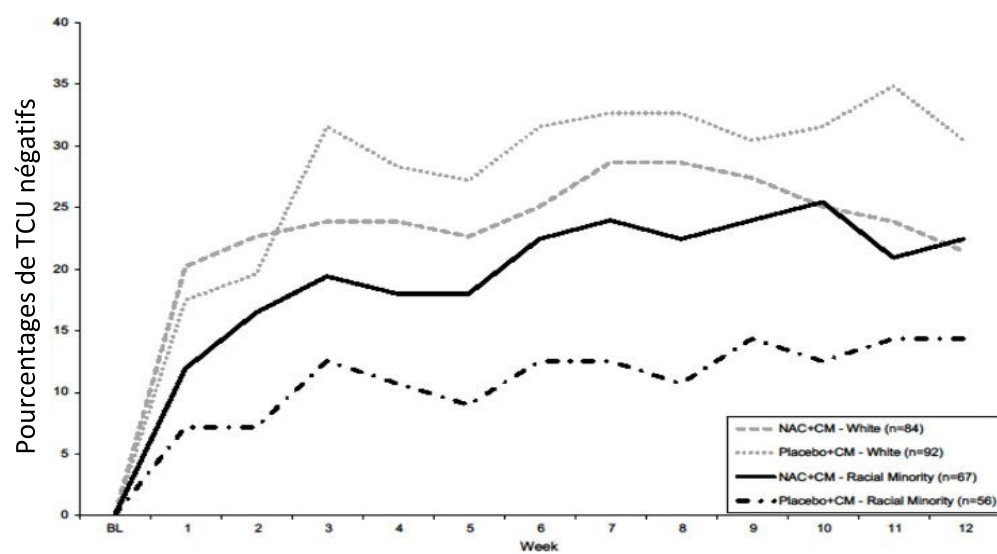


Figure 3 : l'ethnicité et les résultats des TCU

Caractéristiques démographiques	NAC (n=153)		Placebo (n=149)		Total (n=302)	
<i>Age</i>	<i>Moyenne</i>	<i>ECART-TYPE</i>	<i>Moyenne</i>	<i>ECART-TYPE</i>	<i>Moyenne</i>	<i>ECART-TYPE</i>
Age lors de la randomisation	29.8	8.74	30.8	9.32	30.3	9.03
<i>Sexe</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>
Male	117	76.5	99	66.4	216	71.5
<i>Ethnicité</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>
Latino	31	20.3	34	22.8	65	21.5
<i>Race</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>
Native Indien américain ou native d'Alaska	0	0	2	1.3	2	0.7
Asiatique	1	0.7	2	1.3	3	1.0
Noir	44	28.8	40	26.8	84	27.8
Native Hawaïen	1	0.7	0	0	1	0.3
Blanc	84	54.9	92	61.7	176	58.3
Autre	8	5.2	6	4.0	14	4.6
Multiraciale	13	8.5	6	4.0	19	6.3
Inconnu	1	0.7	0	0	1	0.3
Participants qui ont refusé de répondre	1	0.7	1	0.7	2	0.7
<i>Niveau d'éducation</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>
N'ayant pas terminé lycée	16	10.5	12	8.1	28	9.3
Terminer lycée	44	28.8	22	14.8	66	21.9
Universitaire	48	31.4	59	39.6	107	35.4
Formation technique	10	6.5	7	4.7	17	5.6

Bacheliers	16	10.5	30	20.1	46	15.2
Master	4	2.6	1	0.7	5	1.7
<i>Emploi</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>
Ayant un emploi	65	42.5	90	60.4	155	51.3
Ayant eu un congé temporaire, un congé maternité ou un congé de	1	0.7	2	1.3	3	1.0

maladie						
Sans emploi ou cherchant un emploi	58	37.9	33	22.1	91	30.1
Retraité	1	0.7	0	0	1	0.3
Un handicap temporaire ou permanent	2	1.3	3	2.0	5	1.7
Restant a la maison	2	1.3	1	0.7	3	1.0
Etudiant	17	11.1	18	12.1	35	11.6
Autre	7	4.6	2	1.3	9	3.0
Statut civile	<i>Nombre</i>	<i>%</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>
Marié	19	12.4	20	13.4	39	12.9
Divorcé	12	7.8	10	6.7	22	7.3
Séparé	4	2.6	4	2.7	8	2.6
Jamais marié	102	66.7	91	61.1	193	63.9
Vivant avec un partenaire	16	10.5	24	16.1	40	13.2
Usage de tabac	<i>Nombre</i>	<i>%</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>
Fumé de tabac auto-déclarée	60	39.2	56	37.6	116	38.4
Usage de Cannabis	<i>Moyenne</i>	<i>ECART-TYPE</i>	<i>Moyenne</i>	<i>ECART-TYPE</i>	<i>Moyenne</i>	<i>ECART-TYPE</i>
Nombre de jours de consommation durant les 30 jours précédant le recrutement	25.7	6.72	26.4	5.65	26.0	6.21
Score d'échelle de fringale de marijuana (Heishman et d'autres., 2009)	49.8	18.18	50.7	16.01	50.2	17.12
Taux de cannabinoïdes urinaires	1113.4	1477.63	1035.2	1382.89	1075.1	1430.14

Table1 : caractéristiques démographiques et cliniques de base

Quétiapine

John J. Mariani, MD^{1,2}, Martina Pavlicova, PhD³, Agnieszka K. Mamczur, BS¹, Adam Bisaga, MD^{1,2}, Edward V. Nunes, MD^{1,2}, and Frances R. Levin, MD^{1,2}

¹New York State Psychiatric Institute, Division of Substance Abuse, New York

²Department of Psychiatry, College of Physicians and Surgeons of Columbia University, New York

³Department of Biostatistics, Columbia University, New York, USA

Intro :

La quétiapine est un antipsychotique atypique efficace pour le traitement de la schizophrénie, du trouble bipolaire et comme traitement d'adjonction pour le trouble dépressif majeur. La quétiapine est une dibenzothiazepine qui agit comme antagoniste à la sérotonine 5HT_{1A} et 5HT₂, dopamine D₁ et D₂, histamine H₁ et des récepteurs adrénergique α_1 et α_2 ¹. Sa faible liaison au récepteur D₂ (^{2,3}) explique probablement la faible incidence des effets secondaires extrapyramidal associés à la quétiapine par rapport à d'autres agents antipsychotiques atypiques. La surveillance post-commerciale a démontré que la quétiapine est généralement sécuritaire et bien tolérée⁴. Les effets cliniques connus de la quétiapine : stabilisation de l'humeur, anxiolytique, stimulation de l'appétit et la sédation - sont bien adaptés aux symptômes du sevrage du cannabis, qui comprennent la dysphorie, l'irritabilité, l'anxiété et l'insomnie. Nous avons émis l'hypothèse qu'en réduisant l'envie et d'autres symptômes du sevrage du cannabis, la quétiapine réduirait la consommation de cannabis et favoriserait l'abstinence. Notre objectif était de réduire les participants à la dose tolérable la plus élevée jusqu'à 600 mg par jour afin d'explorer la faisabilité d'un traitement quétiapine pour la dépendance au cannabis et de déterminer l'intervalle thérapeutique optimale.

Méthodes et matériels :

Sujets :

L'essai clinique a été mené au Substance Treatment and Research Service (STARS) du Columbia University Medical Center/New York State Psychiatric Institute. Le recrutement a eu lieu d'août 2009 à mai 2010, et la collecte de données s'est terminée en août 2010. Pendant la période de dépistage, une évaluation psychiatrique et médicale complète comprenant l'historique, les examens physiques et de laboratoire, et l'entrevue clinique structurée (SCID) pour des désordres d'axe I de DSM-IV⁵ ont été exécutées.

La consommation de cannabis autodéclarée pour les 28 jours précédents a été mesurée à l'aide de la méthode de suivi chronologique⁶ adaptée à la marijuana⁷. Tous les participants cherchaient un traitement ambulatoire pour des problèmes liés à la consommation de marijuana et ont été recrutés par la publicité locale (Internet, la presse écrite, la radio, la télévision et le métro) ou par des références cliniques dans la région métropolitaine de New York.

Les participants à la recherche d'un traitement avaient un âge entre 18 et 65 ans ; et devaient satisfaire aux critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de la quatrième édition (DSM-IV) pour la dépendance au cannabis ; et ont déclaré avoir consommé du cannabis au moins cinq jours par semaine au cours des 28 jours précédant l'entrée à l'étude. Les participants ont été exclus s'ils avaient : un diagnostic de DSM-IV de trouble dépressif majeur, de trouble bipolaire ou de schizophrénie; un trouble psychiatrique de l'axe I DSM-IV qui était instable ou nécessitait probablement un traitement pendant la période d'étude; dépendance physiologique à l'égard de substances (autres que la nicotine ou le cannabis) qui nécessiteraient une intervention médicale; prescription de médicaments psychotropes; exposition à un risque important de suicide; maladie vasculaire coronaire comme indiqué par l'historique clinique ou l'électrocardiogramme ; condition physique instable telle que l'hypertension mal contrôlée ou l'hépatite aigue ; diabète, hyperglycémie, obésité ou dyslipidémie; antécédents d'une réaction allergique à la quétiapine; grossesse ou allaitement; ou ont été contraints de recevoir un traitement pour éviter l'emprisonnement ou d'autres peines. Cette étude a été examinée et approuvée par la Commission d'examen institutionnel du New York State Psychiatric Institute, et tous les participants ont donné leur consentement éclairé écrit.

Traitement

Tous les participants ont été affectés au traitement de la quétiapine dans des conditions ouvertes. La quétiapine a été administrée dans des comprimés de 25 et 100 mg et a été progressivement titrée à 600 mg ou la dose maximale tolérée (voir le tableau 1) dans un dosage divisé deux fois par jour. Les médicaments d'étude ont été distribués chaque semaine. Le dosage était flexible, avec des réductions faites pour les problèmes de tolérance.

Tous les participants ont reçu un traitement comportemental manuel, le « Brief Counseling for Marijuana Dependence: A Manual for Treating Adults »⁸, qui combine l'utilisation de la thérapie d'amélioration motivationnelle (MET) et de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Les visites d'étude ont eu lieu deux fois par semaine au cours de la période d'étude. Une session par semaine avec un psychiatre pour effectuer des évaluations d'étude et pour surveiller les effets des médicaments. La deuxième visite chaque semaine était pour les séances de thérapie manuelle.

Mesures

La consommation de cannabis a été évaluée par auto déclaration confirmée par la toxicologie d'urine. Chaque semaine, des données sur la consommation de cannabis autodéclarées ont été recueillies à l'aide de la méthode de suivi chronologique de la marijuana⁹ pour chaque jour de la période d'étude. Des échantillons d'urine ont été prélevés deux fois par semaine et des niveaux d'acide tétrahydrocannabinol-9-carboxyl quantitatif corrigé de la créatinine ont été déterminés. Nous avons utilisé une entrevue structurée sur le compte de pilules basée sur le calendrier (suivi de la chronologie) pour mesurer la conformité des médicaments à un incitatif financier hebdomadaire pour le retour des bouteilles de médicaments. Cette procédure a fourni un incitatif monétaire modeste (10 \$) pour le retour de la bouteille de pilule de la semaine précédente. Les participants ont reçu 4 \$ pour chaque visite de dépistage et 5 \$ pour chaque visite d'étude pour couvrir les frais de transport. Les sujets ont gagné 15 \$ de plus au

cours de la semaine 1, 4 et 8e semaine après avoir terminé d'autres mesures d'évaluation. L'indemnisation totale qu'un patient peut avoir gagnée pour l'achèvement du processus de dépistage et l'ensemble de l'étude était de 276 \$. La fréquence des événements indésirables au cours de la période d'étude a été évaluée chaque semaine par une version modifiée du SAFTEE¹⁰. Les participantes ont fait effectuer des tests de grossesse sériques tous les mois.

Analyse des données :

Toutes les analyses ont été effectuées sur l'échantillon d'intention de traiter de tous les participants. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et employés à un niveau d'importance de 5 %, sauf indication contraire. Les distributions de tous les résultats des variables continues (si ce n'est normale) ont été correctement identifiées et correctement modélisées à l'étape d'analyse avec les fonctions de lien correspondantes.

Le résultat principal dans cette étude était la dose tolérée la plus élevée moyenne de quétiapine réalisée. La rétention, les rapports d'effet indésirables, et l'arrêt du traitement dû aux effets défavorables ont été mesurés pour évaluer la tolérance. Les mesures de la consommation de marijuana analysées dans cette étude étaient les suivantes : (i) la consommation de marijuana ; (ii) la valeur quotidienne en dollars de la marijuana utilisée ; (iii) nombre de jours non-consommation ; et (iv) urine quantitativement corrigée de la créatinine. À l'exception du « nombre variable de jours non-consommation par semaine », les variables ont été analysées à l'aide d'un modèle longitudinal à effet mixte pour la distribution binomiale négative avec la fonction de liaison journal. Les corrélations hebdomadaires de temps chez le sujet ont été modélisées utilisant la fonction autorégressive et les sujets ont été modélisés en tant que facteurs aléatoires

Les modèles longitudinaux d'effets mixtes tiennent compte des données non observées et n'exigent pas les données de mesure complètes pour estimer la variable des résultats. Les inférences tirées d'analyses avec des données manquantes sont valides à condition qu'elles soient MAR « manquantes au hasard » (c.-à-d. que le mécanisme manquant ne dépend pas de la valeur du résultat non observé). C'est intenable dans la plupart des recherches médicales et dans notre étude ainsi.

Résultats :

Nous avons inscrit 15 participants (11 hommes ; âge moyen 28,2 ans [$\pm 8,1$]; 46 % Noirs), qui fumaient quotidiennement de la marijuana. La rétention moyenne de l'étude était de 6,5 semaines ($\pm 2,3$), 87 % des participants ayant terminé quatre semaines et 67 % des participants ayant terminé les huit semaines de l'essai. La dose maximale moyenne obtenue était de 197 mg/jour (intervalle : 25 à 600 mg/jour). Seulement deux des 15 participants ont été en mesure d'atteindre la dose cible de 600 mg par jour. Les participants qui ont demandé des réductions de dose ont généralement préféré réduire ou éliminer la dose matinale. Les mesures longitudinales de la consommation de marijuana ont diminué de façon significative au cours de la période de huit semaines (voir les figures 1 et 2). La valeur quotidienne de la marijuana utilisée à la mesure de base était en moyenne de 33,56 \$ ($\sigma = 34,28$ \$) et, à la semaine 8, était en moyenne de 7,98 \$ ($\sigma = 6,74$ \$). Le nombre moyen observé de jours d'abstinence à la mesure de base était de 0 jours, à la semaine 1 c'était en moyenne de 1,13 jour ($\sigma = 2,07$) et à la semaine 8 était en moyenne de 3,44 jours ($\sigma = 2,60$).

Utilisation d'un model a effet mixe :

La valeur quotidienne en dollars de la marijuana consommée sur une période d'une semaine a considérablement diminué de 16,5 % chaque semaine (CI : 11,8 %, 20,9 %, $p < 0,0001$); De la mesure de base à la semaine 8, la baisse globale modélisée de la valeur quotidienne en dollars a été de 76,3 % (CI : 63,4%, 84,7 %); Les jours de non-consommation par semaine ont augmenté de façon significative de 41,2 % chaque semaine (CI : 18,4 %, 68,4 %, $p = 0,0002$) jusqu'à la semaine 4, période au cours de laquelle les jours d'abstinence par semaine ont été stabilisés jusqu'à la semaine 8; De la ligne de base à la semaine 4, il y a eu une augmentation de 3,97 (CI : 1,97, 8,05) du taux de jours de non-consommation. Les niveaux urinaires quantitatifs du THCOOH corrigés de la créatinine par semaine ont sensiblement diminués de 7.6% chaque semaine (CI : 1.4%, 13.4%, $p = 0.0170$). Dans l'ensemble, au cours des 8 semaines d'étude, il y a eu une diminution de 46,9 % (IC : 11 %, 68,3 %) des niveaux de THCOOH.

Il n'y avait aucun événement indésirable sérieux et aucun patient n'a été discontinué dû aux effets indésirables. Les participants qui n'ont pas terminé l'essai ont été perdus à la suite d'un suivi. Les effets indésirables les plus fréquents été la fatigue (80 % des participants) et la somnolence (47 %). Parmi les autres effets indésirables signalés par plus d'un participant, mentionnons le changement d'appétit (19 %), la constipation (13 %) et la sécheresse buccale (31 %), au cours de l'essai, 11 participants ont pris du poids et quatre participants ont perdu du poids ; le gain de poids moyen était de 1,6 lb (intervalle : 5,0 à 11,5 lbs). Cependant, aucun participant n'a gagné plus de 7% de leur poids de base, a développé un IMC supérieur à 30, ni développé des niveaux élevés persistants de glucose, ou a développé l'hypercholestérolémie ou l'hypertriglycémie.

Discussion

Les principaux objectifs de l'étude étaient de déterminer la faisabilité du traitement de la quétiapine pour la dépendance au cannabis et l'intervalle thérapeutique optimale. La dose moyenne tolérée de quétiapine dans cette étude était approximativement 200 mg par jour. Cependant, la dose moyenne obtenue a probablement été déprimée par l'abandon des participants pendant la phase de titration (six semaines) pour des raisons autres que la tolérance et les études futures devraient dépasser cette dose. Seulement deux des 15 participants ont pu réaliser une dose de 600 mg par jour, suggérant une faible tolérance de cette dose. Nous suggérons une dose cible de 300 mg par jour pour de futures études sur l'utilisation de la quétiapine comme traitement de la dépendance à la marijuana.

L'administration de la quétiapine était deux fois par jour dans cette étude pilote. Les participants qui ont demandé des réductions de dose ont généralement préféré réduire ou éliminer la dose du matin en raison de la sédation. Sur la base de cette expérience, nous vous recommandons une dose unique en soirée.

Bien que cette étude n'ait pas été conçue pour évaluer l'efficacité du traitement de la quétiapine pour la dépendance au cannabis, ces résultats préliminaires semblent prometteurs en ce que le traitement de **la quétiapine a été associé à une réduction de la consommation de marijuana**. Les taux de rétention étaient semblables à ceux d'autres essais cliniques de pharmacothérapie sur la dépendance au cannabis ⁽¹¹⁾.

Les actions pharmacodynamiques de la quétiapine fournissent une justification théorique pour laquelle elle peut être bénéfique dans le traitement de la dépendance à la marijuana. Le niveau bas et transitoire de l'affinité du récepteur de dopamine D2 de la quétiapine ¹² combinée avec l'antagonisme 5-HT2A ¹³, peut être salubre pour stabiliser la dysrégulation de la voie dopaminergique mésostriale « circuit de récompense. » Les données précliniques suggèrent que la quétiapine peut atténuer la récompense par l'antagonisme de la dopamine et de la neurotransmission de non-dopamine ¹⁴. Un mécanisme alternatif proposé est l'affinité élevée de la quétiapine pour les récepteurs alpha-1 noradrénergiques ¹⁴, puisque les voies noradrénergiques peuvent être critiques aux effets récompensant des substances d'abus ¹⁵.

Les effets cliniques de la quétiapine, y compris l'anxiolyse, la stabilisation de l'humeur, la sédation et la stimulation de l'appétit sont potentiellement bien adaptés aux symptômes du sevrage de la marijuana. La plupart des adultes qui cherchent un traitement pour la dépendance à la marijuana déclarent éprouver des symptômes de sevrage de marijuana de gravité modérée ¹⁶, y compris, la dépression, l'irritabilité, l'anxiété, l'insomnie et l'anorexie ¹⁷.

La quétiapine a été bien tolérée pendant le procès. Il n'y avait aucun événement défavorable sérieux et aucun participant n'a discontinué dû à l'intolérance du médicament ou au développement des anomalies métaboliques. Les rapports de sédation étaient très fréquents, mais ces symptômes n'étaient pas graves, et n'ont pas mené à l'abandon d'étude et la rétention globale était semblable à d'autres essais de pharmacothérapie pour la dépendance de cannabis. Le gain de poids, qui est un effet indésirable connu dû à la quétiapine, a été modeste pendant l'essai, avec un gain de poids moyen sur toute la période d'étude de 1,6 lb. Cela peut être dû à l'entraînement relativement court du traitement ou à une conclusion liée au traitement des patients potentiellement en sevrage de cannabis, qui est associé à la perte de poids. La quétiapine est associée à des risques métaboliques, psychiatriques et neurologiques avec l'administration chronique. Un modèle potentiel pour le traitement de la dépendance au cannabis est une thérapie de courte durée de quétiapine pour gérer les symptômes de sevrage et faciliter la réduction ou l'arrêt de la consommation de cannabis. Cette approche pourrait potentiellement maximiser l'avantage du médicament pendant la phase de dépendance au cannabis, il serait théoriquement le plus efficace, tout en limitant l'exposition aux risques de traitement continu de la quétiapine.

Bien que la quétiapine n'ait pas induit l'abstinence prolongée dans ce petit échantillon sur une période de huit semaines, l'abstinence de la consommation de cannabis est difficile à réaliser chez les fumeurs quotidiens de marijuana. Un médicament qui pourrait aider à soulager les symptômes de sevrage du cannabis et faciliter la réduction de la consommation de cannabis, pourrait être utile cliniquement, en particulier en combinaison avec des stratégies comportementales. Une étude de laboratoire humaine portant sur 14 personnes qui ne cherchent pas à obtenir un traitement (c.-à-d. qui n'est pas motivée à réduire ou à s'abstenir de cannabis) a révélé que la quétiapine améliorait la qualité du sommeil et l'appétit et réduisait la perte de poids par rapport au placebo ¹⁸. Cependant, la quétiapine a augmenté l'envie de marijuana et l'auto administration au cours d'un modèle de laboratoire de rechute, ce qui est incompatible avec les résultats de cet essai ouvert. Une explication possible de ces résultats divergents est que la motivation et les objectifs de traitement sont des déterminants importants des résultats, et les participants de laboratoire ne cherchant pas de traitement peuvent

répondre différemment à la pharmacothérapie que les participants recherchant un traitement clinique à l'essai.

Une limitation de cette étude est la conception de l'étiquette ouverte. Bien que la réalisation de l'essai dans des conditions ouvertes ait facilité l'adaptation d'un horaire de dosage tolérable pour chaque participant, l'absence d'un groupe témoin et la nature non aveugle de l'enquête limitent l'interprétation de l'effet de la quétiapine sur la consommation de cannabis. Bien que la consommation de cannabis ait diminué chez les participants, cet effet pourrait être entièrement attribuable à l'intervention psychosociale ou à d'autres facteurs que l'administration de la quétiapine. Une autre limite de l'étude est que les participants ont reçu un traitement psychosocial actif au cours de l'essai, ce qui a vraisemblablement affecté la consommation de cannabis. Cependant, cette approche psychosociale dans le cadre d'un essai clinique de pharmacothérapie pour les utilisateurs de marijuana quasi-quotidienne n'a démontré que des avantages limités ¹¹, où seulement 15,6 % du groupe placebo a atteint une période de deux semaines d'abstinence en fin d'essai. Parmi les autres limites, mentionnons l'absence de données objectives sur la conformité aux médicaments et une petite taille d'échantillon.

Les résultats de cette étude pilote ouverte suggèrent que la quétiapine est bien tolérée et est associée à une diminution de la consommation de cannabis chez les patients externes dépendants du cannabis. La dose cible optimale pour les patients dépendants du cannabis semble être d'environ 300 mg par jour en une seule dose le soir pour minimiser la sédation diurne. Ces données préliminaires appuient l'évaluation plus poussée de la quétiapine comme traitement de la dépendance au cannabis.

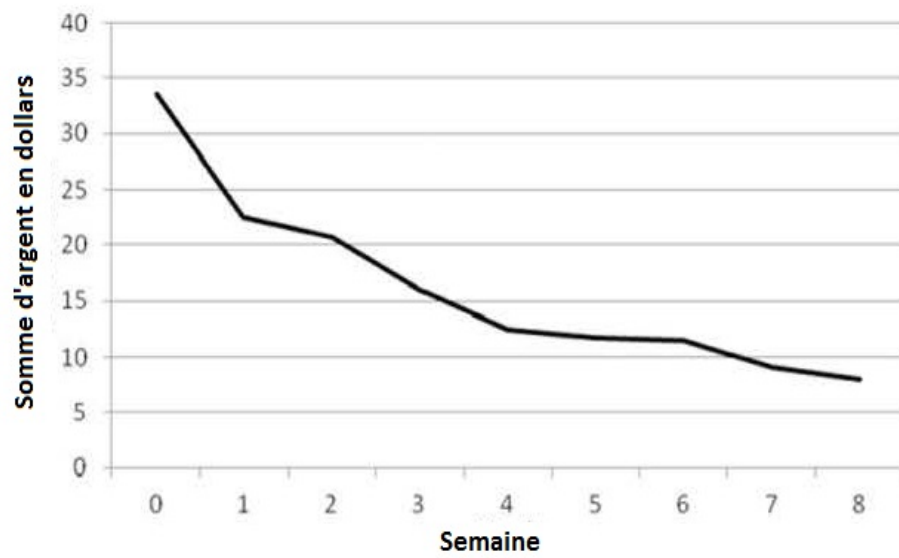


Figure 1. Somme d'argent quotidienne moyenne dépensée sur la marijuana par semaine

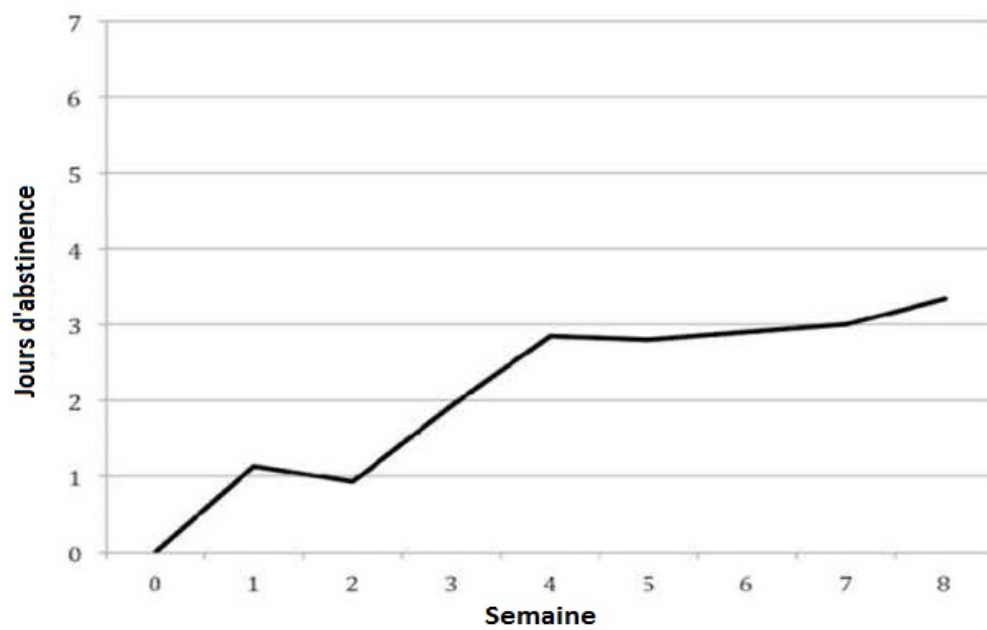


Figure 2 Jours moyens d'abstinence par semaine

Tableau 1 : Dosage ouvert du Quétiapine

Dosage ouvert du quétiapine											
Semaine d'étude	1	1	1	2	2	3	3	4	5	6	7-8
Jour d'étude	1-2	3-4	5-7	8-10	11-14	15-17	18-21	22-28	29-35	36-42	43-56
Dose totale journalière de quétiapine (mg)	25	50	75	100	150	200	250	300	400	500	600

Lithium

AR Winstock , T Lea. : National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales; and Drug Health Services, Sydney South West Area Health Service, Camperdown, New South Wales, Australia.

J Copeland: National Cannabis Prevention and Information Centre, University of New South Wales, Randwick, New South Wales, Australia.

INTRO

Une étude préclinique examinant les effets et le mécanisme d'action du lithium sur le retrait cannabinoïde chez les rats a rapporté que lithium a empêché le développement des symptômes de retrait chez les rats prétraités avec un agoniste cannabinoïde synthétique (Cui, et d'autres, 2001). Les auteurs ont proposé que les niveaux augmentés d'ocytocine, conséquent du prédosage par le lithium, a nié les symptômes de sevrage. Une petite étude communautaire et ouverte subséquente sur les effets du lithium sur les personnes qui ne cherchent pas de traitement, répondant aux critères DSM-IV de la dépendance au cannabis, a fait état d'une réponse variable (Bowen, et d'autres., 2005). Le lithium a été utilisé fréquemment dans la psychiatrie pendant plus de 30 ans et est efficace dans une gamme de désordres affectifs, le plus généralement dans la gestion de la manie aiguë et comme thérapie d'entretien pour le désordre affectif bipolaire (Tondo, et autres, 1998 ; Geddes et d'autres., 2004; Ferrier, et d'autres., 2006). Les résultats des essais précliniques et humains n'ont pas étayé le rôle d'autres médicaments stabilisateurs d'humeur en tant qu'agents thérapeutiques potentiels pour l'atténuation du sevrage du cannabis (Cui, et d'autres., 2001; Haney et d'autres., 2004). La présente étude est un essai ouvert sur des patients hospitalisés qui visait à étudier l'innocuité, l'acceptabilité et l'utilité potentielle du carbonate de lithium dans la gestion du sevrage du cannabis chez les adultes cherchant un traitement. Cette étude a été approuvée par les comités d'éthique de la recherche humaine du Service de santé de la région du Sud-Ouest de Sydney (SSWAHS) et de l'Université de Nouvelle-Galles du Sud.

Méthodes et matériels

Echantillon

Les participants étaient 20 adultes qui cherchaient un traitement pour la dépendance au cannabis au Drug Health Services, SSWAHS, recrutés entre septembre 2005 et mai 2006. Les participants ont été recrutés par l'intermédiaire des voies d'aiguillage existantes et des annonces communautaires placées dans les journaux locaux. Trente-quatre participants ont été évalués pour l'entrée dans le procès. De ce nombre, six ont été exclus parce qu'ils ne satisfaisaient pas aux critères d'admissibilité, deux en raison d'une autre dépendance d'une autre substance, deux en raison de la comorbidité psychiatrique et un en raison d'une fonction thyroïdienne anormale et un en raison d'une pauvre littératie. Sept autres étaient admissibles et ont refusé de participer ou n'ont pas pu être contactés. Un participant était admissible et a commencé le traitement, mais a été retiré le 2^{ème} jour car il a été administré un médicament

antiémétique par un nouveau médecin, ignorant que son administration entraînerait l'expulsion de cette étude. Par conséquent, les données pour ce participant ne sont pas incluses. Aucun participant n'a indiqué qu'on lui avait déjà prescrit du lithium avant d'entrer dans l'étude.

Évaluation

Les patients qui cherchent un traitement à la consommation de cannabis auprès des services de consultation des Services de santé et drogues SSWAHS sont évalués par un conseiller à l'aide d'un outil d'évaluation clinique standard couvrant les antécédents de consommation de drogues, les antécédents de traitement de la toxicomanie, les antécédents personnels, la planification du traitement et des preuves d'intoxication, de dépendance et de sevrage. Au cours de la période d'étude, en plus de l'évaluation standard, les conseillers ont rempli une brève liste de vérification d'admissibilité avec tous les patients qui se présentaient pour traitement. Les patients étaient admissibles à participer s'ils avaient entre 18 et 55 ans, satisfaisaient aux critères DSM-IV pour la dépendance au cannabis au cours des 12 mois précédents, et identifiaient l'expérience des symptômes de sevrage comme un obstacle à la réalisation de l'abstinence. Les participants n'étaient pas admissibles à participer s'ils :

- 1) étaient dépendants de l'alcool ;
- 2) consommaient des drogues autres que le cannabis plus de deux fois par semaine ou des drogues injectables plus d'une fois par semaine ;
- 3) avaient des antécédents de schizophrénie ou de psychose ;
- 4) étaient exposés à un risque important de suicide ;
- 5) ont eu une pathologie hépatique, rénale ou thyroïdienne ;
- 6) ont eu actuellement des prescriptions d'antidépresseurs, des antipsychotiques ou des régulateurs d'humeur ;
- 7) ont eu des prescriptions de pharmacothérapies opioïdes
- 8) avaient une très faible littératie.

Les patientes, qui allaient, étaient enceintes ou préoyaient devenir enceintes le mois suivant, n'étaient pas admissibles à participer.

Les participants répondant aux critères d'admissibilité ont été informés de l'essai et ont été dirigés vers un médecin pour confirmer leur admissibilité et procéder à une évaluation médicale. L'évaluation médicale a inclus des antécédents cliniques complets, un examen physique, un examen de l'état mental et des antécédents de consommation de drogues. Un échantillon de sang a été prélevé pour évaluer la fonction hépatique, rénale et thyroïdienne. Les résultats sanguins ont été examinés dans les 48 h. Les patients qui n'étaient pas admissibles ou qui ne voulaient pas participer ont été renvoyés à leur conseiller pour élaborer un autre plan de traitement.

Une date de début a été fixée avec les participants admissibles et une entrevue de recherche a été menée pour recueillir des renseignements de base. Les clients ont reçu une opportunité pour discuter le procès et un consentement écrit a été obtenu.

Traitement

Les participants au traitement ont été admis dans un établissement de désintoxication dans le SSWAHS et ont été administré 500mg de carbonate de lithium pendant 7 jours. Les temps de dosage étaient 8h du matin et 16h00 le jour de l'admission, le lithium a été administré à 10 h du matin et 18 h le soir. La dose de lithium utilisée dans cette étude se situe dans l'intervalle généralement utilisé dans la pratique psychiatrique et sélectionnée sur la base de l'atteinte des niveaux plasmatiques dans l'intervalle thérapeutique (0,5 à 1,5 mmol/L) (Caswell, 2005) tout en minimisant le risque de toxicité du lithium. La dose et la durée choisies ont également été éclairées par une discussion avec un groupe de chercheurs qui a mené un essai humain antérieur (Zhang, 2005). Bien que des effets indésirables puissent se produire chez les patients présentant des niveaux de sérum au-dessous de 1.5 mmol/L, l'incidence des réactions graves aiguës avec le traitement à court terme est rare (Coppen, et autres, 1983 ; Price et Heninger, 1994; Caswell, 2005). La période de dosage de 7 jours a été choisie en fonction de la durée typique des symptômes de sevrage principaux du cannabis (Budney, et d'autres., 2003).

D'autres médicaments symptomatiques (p. ex. benzodiazépines) n'étaient pas autorisés afin d'éviter les interactions défavorables avec le lithium et la confusion possible des mesures de sevrage. Le paracétamol était autorisé si les participants en demandaient. Le tabagisme était permis pendant le traitement, et la thérapie de remplacement de la nicotine (patches) était disponible sur demande. Trois participants ont reçu en moyenne 1,67 timbres de nicotine pendant le traitement.

Le jour de l'admission, les participants ont été priés de se rendre à l'établissement hospitalier à 9 h et on leur a demandé de s'abstenir de consommer du cannabis à partir de minuit la veille du soir. Des procédures d'admission de routine ont été effectuées, y compris un examen médical.

Pendant le traitement, les patients hospitalisés étaient examinés quotidiennement par un médecin, sauf les fins de semaines où des médecins étaient disponibles juste pour consultation, au besoin. Le pouls, la pression artérielle, la fréquence respiratoire, le poids et l'équilibre hydrique ont été enregistrés quotidiennement par le personnel infirmier. Les participants surveillaient leurs symptômes de sevrage à 18 h tous les jours, à l'aide d'une Liste de retrait de la marijuana (Marijuana withdrawal checklist MWC) (Budney, et d'autres., 1999). Dans le cadre des soins de routine, les participants ont été invités à assister à des activités de groupe, y compris une séance de prévention des rechutes, une séance d'information sur les stupéfiants anonymes, une séance d'alimentation équilibrée et une séance de yoga. Bien que certaines de ces séances aient pu être utiles pour étudier les participants, le programme de ce groupe a été principalement conçu pour les personnes souffrant de dépendance à l'alcool ou aux opiacés. Les participants qui ont terminé le programme de traitement de 7 jours ont reçu leur congé le matin de la 8^{ème} journée. Les

participants qui ont quitté l'établissement hospitalier avant la fin du traitement (n=6) ont été évalués par un médecin avant de quitter l'établissement.

Les effets indésirables au lithium et les signes de toxicité ont été évalués quotidiennement par les infirmiers et les médecins à l'aide d'une liste de contrôle des effets indésirables les plus fréquemment signalés (Caswell, 2005). Les participants ayant signalé des effets indésirables importants ont été évalués par un médecin et des échantillons de sang ont été immédiatement prélevés pour évaluer les niveaux de lithium sérique. Les participants ont été retirés de l'étude, si les symptômes étaient considérés comme liés au lithium ou étaient d'une gravité suffisamment importante pour justifier une enquête plus approfondie et/ou la fourniture d'autres médicaments. Dans tous ces cas, l'enquêteur en chef a été notifié.

Des échantillons de sang ont été prélevés de tous les participants le 4^{ème} et 7^{ème} jours du traitement des patients hospitalisés afin de déterminer si les niveaux de lithium sérique étaient dans l'intervalle thérapeutique (0,5 à 1,5 mmol/L). Des échantillons d'urine ont été prélevés les jours 1 et 7 pour confirmer l'abstinence du cannabis. L'analyse urinaire de jour 1 a inclus l'immunoassay pour des amphétamines, des benzodiazépines, la cocaïne et des opiacés, et l'immunoassay pour le cannabis avec la confirmation et la quantification par la chromatographie en phase gazeuse et la spectrométrie de masse comprenant le rapport carboxy-THC /créatinine si positif. L'analyse d'urine de jour 7 a inclus l'immunoassay de cannabis, la quantification et le rapport carboxy-THC/créatinine seulement. Les rapports carboxy-THC /créatinine ont été considérés indicatifs de consommation de cannabis pendant le traitement ambulatoire (Huestis et Cône, 1998).

Suivi

Les participants ont été invités à assister à trois entrevues de suivi, prévues pour le 14^{ème} jour (suivi 1), le 28^{ème} jour (suivi 2) et le 90^{ème} jour (suivi 3) après début de l'essai. En raison de la disponibilité des participants, les entrevues de suivi ont été menées en moyenne de 10 jours, 24 jours et 107 jours après l'arrêt du traitement. Des échantillons d'urine ont été demandés à chaque suivi pour corroborer la consommation de cannabis autodéclarée par l'immuno-analyse de cannabis, la quantification et le rapport carboxy-THC/créatinine. Une analyse urinaire positive de cannabis au suivi a été indiquée par la présence des métabolites de cannabis dans une concentration de 50 ng/mL ou au-dessus (Huestis, et autres, 1995). Une rémunération de 25 dollars (australiens) a été offerte pour assister à chaque suivi et 25 \$ de plus ont été offerts pour assister aux trois entrevues de suivi.

Mesures

La dépendance au cannabis à la référence et au 107^{ème} jour de suivi a été évaluée avec l'échelle de gravité de dépendance (Gossop, et d'autres., 1995), où un score de 3 ou plus est indicatif de dépendance (Swift, et d'autres., 1998a) . La méthode de suivi chronologique (Sobell et Sobell, 1992; Sobell, et d'autres., 1996) a été utilisé pour évaluer la consommation quotidienne de cannabis au cours des trois mois précédant l'étude et la consommation de cannabis à chaque entrevue de suivi. Un questionnaire standardisé sur l'historique de consommation de cannabis et d'autres drogues a exploré les démographies, l'initiation au cannabis, les habitudes de consommation de cannabis, les symptômes antérieurs de sevrage du cannabis, les antécédents de traitement et d'autres drogues. Ceci a été développé

spécifiquement pour une utilisation dans cette étude. Le Questionnaire sur les problèmes de cannabis (QPC) en 22 points a mesuré les problèmes liés au cannabis au cours des trois mois précédant la participation à l'étude et au 107^{ème} jour du suivi, et a de bonnes propriétés psychométriques (Copeland, et d'autres., 2005).

L'usage du tabac et la gravité de la dépendance à la nicotine ont été évalués à l'occasion du test Fagerstrom sur six points (FTND) (Heatherton, et d'autres., 1991), aux 1ers jours et au 107^{ème} jour. La dépendance élevée à la nicotine est indiquée par des scores ≥ 6 (Fagerstrom, et d'autres., 1996).

Le sevrage du cannabis a été mesuré pendant le traitement des patients hospitalisés et à chaque entrevue de suivi avec une adaptation en 20 points de la liste de retrait MWC(marijuana withdrawal checklist) autodéclarée (Budney, et d'autres., 1999). Les symptômes évalués comprenaient des tremblements, une humeur déprimée, une diminution de l'appétit, des nausées, l'irritabilité, difficultés de sommeil, transpiration, l'envie de fumer de la marijuana, agitation, nervosité et anxiété, une agressivité accrue, des maux de tête, des douleurs à l'estomac, des rêves étranges/sauvages, une augmentation de la colère, des frissons et des spasmes/douleurs musculaires. Trois éléments ont été inclus qui ne figuraient pas dans la MWC originale. Il s'agissait de l'incapacité de se calmer, d'une hyperactivité mentale et de l'incapacité de concentrer les pensées. Ces éléments ont été inclus en fonction de l'expérience clinique pertinente des membres de l'équipe de recherche. Chaque élément a été noté sur une échelle de 4 points évaluant la sévérité des symptômes dans les 24 heures précédentes (0 - aucun, 1 - léger, 2 - modéré, 3 - sévère). Un score composite d'inconfort de retrait (withdrawal discomfort score WDS) a également été calculé pour chaque participant chaque jour. Ce score a été marqué par Budney et d'autres. (1999), y compris 10 articles de la MWC rapportés par au moins 40 % des participants. Ces articles sont l'humeur déprimée, l'appétit diminué, l'irritabilité, la difficulté de sommeil, envie de fumer de la marijuana, l'agitation, nervosité / anxiété, maux de tête, rêves étranges / sauvages et la colère accrue. Il a été démontré que le WDS a une bonne fiabilité (Budney, et d'autres., 1999). Le MWC n'a pas été validé psychométriquement

Les symptômes psychologiques ont été évalués à la ligne de base avec la liste de contrôle des symptômes (Derogatis, 1994) et seulement l'indice de gravité global (IGG), une mesure sommaire de la détresse psychologique, est présenté ici. Des analyses de cannabis et d'autres drogues ont été menées par Pacific Laboratory Medicine Services (PaLMS), Macquarie Hospital, Sydney. Des analyses sanguines ont été menées par South Western Area Pathology Service, Liverpool Hospital, Sydney.

Résultats

Échantillon

Quatre-vingt-quinze pour cent des participants (n =19) étaient des hommes et l'âge moyen était de 30,05 ans. Quatre-vingt-dix pour cent (n = 18) se sont identifiés comme australiens et 10 % (n = 2) comme aborigène ou insulaires du détroit de Torres. Tous les participants ont déclaré que l'anglais était leur langue maternelle. Au départ, 45 % (n=9) des participants étaient au chômage, 30 % (n = 6) étaient employés à plein temps, 10 % (n=2) employés à temps partiel, 10 % (n=2) étaient sur l'indemnisation des travailleurs et un participant (5 %)

était un étudiant à plein temps. Tous les participants satisfaisaient aux critères du DSM-IV pour la dépendance au cannabis au cours des 12 mois précédents. Le nombre moyen de problèmes liés au cannabis signalés au cours des trois mois précédant l'entrée à l'étude sur le QPC était de 12,58. Seize problèmes ont été approuvés par 50 % des participants. Deux problèmes ont été endossés par plus de 75 % de l'échantillon : « Avez-vous été préoccupé par un manque de motivation ? », et « Avez-vous l'habitude de fumer le matin pour vous mettre en marche ? ». Tous les participants étaient des consommateurs quotidiens ou presque quotidiens de cannabis et avaient fumé en moyenne 21,63 cigarettes par jour au cours des 90 jours précédant l'entrée en procès. Presque tous les participants fumaient des pipes à eau (bongs) principalement (95 %, n= 19), et un participant fumait exclusivement des joints. La quantité de cannabis fumée par ce participant a été convertie des joints en cônes dans le rapport : 1 joint = 3 cônes, compatible avec les recherches précédentes (Didcott, et d'autres., 1997; Copeland, et d'autres., 2001b). Tous les participants fumaient du cannabis mélangé au tabac, et 65 % (n=13) fumaient régulièrement des cigarettes de tabac indépendantes de la consommation de cannabis. Le score moyen de dépendance à la nicotine à l'aide de la FTND chez les fumeurs était de 5,08 , 46 % (n=6) des fumeurs répondant aux critères de dépendance comorbide élevée à la nicotine. L'âge moyen d'initiation à la consommation de cannabis était de 14,45 ans avec une moyenne de 3,10 ans à une consommation quotidienne ou presque quotidienne à partir du moment de l'initiation. Les participants fumaient du cannabis tous les jours ou presque tous les jours pendant une moyenne de 9,0 ans, et 40 % (n=8) avaient déjà cherché un traitement pour leur consommation de cannabis. D'autres consommations de drogues autodéclarées au cours du mois précédant l'inscription à l'étude sont affichées dans le tableau 1.

Conformité au traitement :

Soixante pour cent des participants (n=12) ont terminé le programme de traitement hospitalier de 7 jours et se sont conformés à toutes les doses de lithium administrées. Trois participants (15%) ont reçu leur congé le jour 2 du traitement, un participant (5 %) le jour 3 et quatre participants (20%) le jour 5. De ce nombre, deux participants (10 %) ont été retirés de l'essai en raison d'effets indésirables possibles liés au lithium. Le premier s'est retiré de l'étude le jour 2 en raison du tremblement de mâchoire et le deuxième s'est retiré le jour 3 en raison d'une migraine. Les six autres participants qui n'ont pas terminé le traitement ont été libérés contre l'avis du médecin. La principale raison de la sortie précoce citée par ces participants était les difficultés avec le personnel ou avec les patients de l'établissements hospitalier (10 %, n=2), l'ennui (10 %, n=2) et d'autres raisons personnelles (10 %, n=2). Il n'y avait aucune preuve de nouvelle consommation de cannabis chez un participant entre le moment du premier échantillon d'urine prélevé à l'entrée de l'étude (moyenne carboxy-THC /créatinine =1248,08) et l'échantillon prélevé le jour 7 (moyenne carboxy-THC /créatinine =143,44). Les effets indésirables au lithium étaient surveillés quotidiennement par le personnel médical avec une liste de contrôle. Quatre effets indésirables d'une gravité au moins légère (cote no 1) ont été signalés pendant le traitement au lithium par 25 % des participants. Ces effets indésirables étaient : augmentation de la fréquence des mictions diurnes (n=7), fatigue (n= 7), augmentation de la soif (n=6) et sensation de ralentissement (n= 5).

Des échantillons de sang ont été prélevés des participants qui restaient dans l'unité d'hospitalisation au jour 4 et 7 afin d'évaluer les niveaux de lithium sérique. Soixante et un

pour cent (n = 11) des participants avaient des niveaux sériques de lithium dans l'intervalle thérapeutique au jour 4 (moyenne de 0,59; intervalle entre 38 et 1,05) et 50,0 % (n = 6) se trouvaient dans l'intervalle thérapeutique au jour 7 (moyenne de 0,53; intervalle entre 0,15 et 0,91). Aucun participant, y compris ceux retirés de l'étude, n'avait des niveaux de lithium sérique au-dessus de l'intervalle thérapeutique.

La quantité totale moyenne de paracétamol prise par les participants pendant le traitement en milieu hospitalier était de 1,25 g. Cinquante pour cent (n=10) n'ont pas eu besoin de paracétamol pendant le traitement.

Retrait du cannabis :

La gravité moyenne des symptômes de sevrage de cannabis ressentis au cours du traitement au lithium, telle qu'évaluée par la MWC. Les participants ont approuvé une moyenne de 4,75 symptômes qui ont obtenu une cote moyenne d'au moins une gravité légère (cote no 1) calculée au cours du traitement au lithium. Cinq participants ont appuyé un ou plusieurs symptômes qui ont obtenu une cote moyenne d'au moins une gravité modérée (cote =2).

Les participants qui étaient dans l'intervalle thérapeutique du lithium pour la gestion du trouble affectif bipolaire au jour 4 n'ont pas eu des scores moyens sensiblement différents de WDS pendant le traitement hospitalisé comparé à ceux au-dessous de la gamme thérapeutique le jour 4 ($t = -0.22$, $df = 16$; $P = 0.83$). Les participants qui fumaient du tabac régularisé ne différaient pas des non-fumeurs dans les scores moyens de WDS pendant le traitement en milieu hospitalier ($t = -0.55$, $df = 17$; $P = 0.59$). Cependant, l'interprétation clinique de ces deux résultats est limitée par la petite taille de l'échantillon et le manque de puissance statistique.

Le score de gravité maximale pour les articles de la MWC est présenté dans le tableau 2 pour les participants qui terminent 5 jours de traitement au lithium (n=16). De ce nombre, sept participants (44 %) ont signalé six symptômes ou plus d'une gravité modérée au moins un jour pendant le traitement (évaluation no 2). Seulement trois participants (19%) ont montré quatre symptômes sévères ou plus au moins 1 jour pendant le traitement (évaluation = 3).

Tabagisme

En ce qui concerne l'usage du tabac pendant le traitement au lithium, 55 % des participants (n= 11) étaient des fumeurs réguliers qui continuaient de fumer à leurs niveaux antérieurs, 10 % (n = 2) étaient des fumeurs réguliers qui augmentaient leur consommation de tabac, 20 % (n = 4) étaient des non-fumeurs qui n'utilisaient pas le tabac pendant le traitement et 15% (n=3) étaient des non-fumeurs qui utilisaient le tabac pendant traitement.

Abstinence au suivi :

Le pourcentage de participants au suivi était de 70 % (n= 14) au 10^{ème} jour, 85 % (n=17) au 24^{ème} jour et de 85 % (n = 17) au 107^{ème} jour. Cinquante-cinq pour cent (n = 11) ont assisté à toutes les entrevues de suivi. La proportion de participants abstinentes et pourcentage des jours abstinentes à chaque suivi sont affichées dans le tableau 3. Quarante et un pour cent des

participants étaient abstinents au 107^{ème} jour de suivi. La quantité moyenne de cannabis fumé quotidiennement entre l'arrêt du traitement et le 107^{ème} jour de suivi était de 1,75 cône.

L'abstinence du cannabis a été corroborée par l'analyse urinaire au jour 107 du suivi avec une concentration de métabolite au cannabis égale à 50 ng/mL ou plus étant indicatif de la consommation de cannabis. Deux participants n'ont pas fourni d'échantillons d'urine. L'un de ces participants a signalé la consommation de cannabis entre l'arrêt du traitement et le suivi, tandis que l'autre n'a signalé aucune consommation de cannabis au cours de cette période. Il y avait généralement un niveau élevé de concordance entre la consommation de cannabis autodéclarée et l'analyse urinaire fournie. Parmi les 15 participants restants, il y avait une discordance entre les concentrations d'auto déclaration et les métabolites de cannabis pour quatre participants (0,47). De ces quatre, un participant n'a signalé aucune consommation de cannabis, mais était THC positif. Les trois autres ont signalé une consommation de cannabis, mais étaient THC négatifs. Cinq des sept participants qui ont rapporté l'abstinence continue tout au long de la période de suivi ont eu des concentrations de métabolite de cannabis compatibles à l'auto déclaration. Ainsi, 29 % (n= 5) ont signalé une abstinence continue qui a été vérifiée biochimiquement. Bien que des données sur le sevrage du cannabis aient été recueillies à chaque entrevue de suivi, elles ne sont pas présentées ici en raison des limites importantes de leur interprétation résultant de l'absence de données et d'un retour variable à la consommation de cannabis au cours de la période de suivi parmi certains participants.

Suivi des symptômes psychologiques, de la dépendance et des problèmes liés au cannabis :

Des réductions significatives des symptômes dépressifs, de l'anxiété et de colère sont rapportées entre la référence et le jour 107.

Au suivi de la journée 107, le score moyen de SDS était significativement inférieur à celui de base, environ la moitié des participants (47 %; n=8) ayant obtenu une note de 3 ou plus, ce qui indique une dépendance au cannabis. Le nombre moyen de problèmes liés au cannabis signalés au QPC au cours des trois mois précédant le suivi (moyenne de 4,00) était significativement inférieur à celui enregistré au début. Il n'y a pas eu de changement significatif dans la dépendance à la nicotine, passant du début au 107^{ème} jour du suivi. Les autres consommations de drogues signalées à chaque entrevue de suivi sont affichées dans le tableau 1.

Discussion

Les résultats de cette étude ouverte fournissent des preuves préliminaires que le lithium a une utilisation potentielle comme traitement sûr, acceptable et cliniquement utile pour l'atténuation de nombreux symptômes couramment éprouvés de sevrage de cannabis. **Le suivi des participants à l'étude a montré un taux élevé d'abstinence** à l'écart de la consommation de cannabis et a noté **des améliorations significatives dans les mesures du bien-être psychologique**.

Les comparaisons directes avec d'autres études sur les mesures du sevrage sont difficiles en raison des grandes variations dans la durée du traitement, la méthodologie, les mesures de sevrage, la sélection des échantillons, l'établissement et les niveaux de consommation de

cannabis. En tenant compte de ces limites, comparant à un certain nombre d'études antérieures, l'éventail des symptômes de sevrage de cannabis rapportés prospectivement par les participants, y compris leur gravité moyenne et maximale, semble nettement moindre. Dans une étude rétrospective portant sur 54 consommateurs de cannabis à la recherche de traitements, les participants ont signalé une moyenne de 9,6 de symptômes de sevrage en relation à leur période d'abstinence la plus récente, 57 % ayant signalé six symptômes ou plus d'une gravité au moins modérée et 47 % ont évalué quatre symptômes ou plus comme étant graves (Budney, et d'autres., 1999).

Bien que l'évaluation du sevrage dans notre étude ait été confondue par un milieu hospitalier et un rappel éventuel, seulement 44 % (n= 7) ont déclaré éprouver six symptômes ou plus avec une gravité modérée avec un pic au 1^{er} jour de traitement, avec seulement 19 % (n =3) rapportant quatre symptômes ou plus aussi graves durant au moins 1 jour. Le nombre de symptômes rapportés dans l'article d'étude était également inférieur à celui d'une autre étude évaluant les symptômes actuels de sevrage où 78 % des participants présentaient quatre symptômes de sevrage importants sur la MWC pendant une période d'abstinence (Budney, et d'autres., 2003).

En raison du rendement variable de l'hospitalisation et de la petite taille de l'échantillon, malgré la collecte de données de suivi, il n'est pas possible de déterminer avec précision si l'effet majeur du lithium, s'observe au fil du temps ou à mesure de la gravité du sevrage au cannabis.

Les taux élevés d'abstinence autodéclarée, corroborés par l'analyse urinaire pour 29 % des 85 % des participants suivis au jour 107 étaient impressionnants et supérieurs à ceux rapportés dans le suivi d'interventions psychologiques des fumeurs de cannabis [p. ex., 15 % d'abstinents continus à 242 jours dans un état recevant six séances de thérapie cognitivo-comportementale (Copeland, et d'autres., 2001b); signifient 55 % de jours d'abstinents à 9 mois recevant 9 séances d'amélioration motivationnelle thérapie (Marijuana Treatment Project Research Group, 2004)].

Même parmi ceux qui ont signalé une certaine consommation de cannabis au cours de la période de suivi, il y avait des preuves d'une réduction marquée du nombre de jours utilisés au cours du mois précédent et de la quantité utilisée lors d'une journée de tabagisme typique. Bien que le tabagisme ait augmenté après l'abstinence de certains participants pendant le traitement en milieu hospitalier et pendant la période entre l'arrêt du traitement et le 10^e jour de suivi, l'usage du tabac semblait revenir aux niveaux antérieurs au 107^e jour de suivi. Le fait que tous les participants à la présente étude mélangent généralement du cannabis avec du tabac est conforme à d'autres recherches australiennes où 75 % des consommateurs de cannabis à long terme se mélangent au tabac (Swift, et d'autres., 1998b).

Des réductions des symptômes psychologiques ont également été rapportées entre la référence et le suivi. La réduction significative des scores moyens de L'IDB de 22 à 8, et le score de dépression modérée passant de 25 % à la référence à 6 % au 107^e jour est particulièrement intéressante et appuie sur la pratique clinique de s'abstenir de diagnostiquer la dépression chez les fumeurs actuels de cannabis et d'attendre une période d'abstinence avant de réévaluer l'humeur et prendre en considération la prescription d'antidépresseurs. La persistance des

scores cliniquement significatifs chez quelques patients peut suggérer une pathologie préexistante. En outre, des réductions marquées ont été notées pour l'anxiété, avec des réductions moins marquées également notées dans des mesures de colère.

Bien que le score moyen de la SDS demeure au-dessus du seuil de 3 pour près de 50 % des participants au suivi, cela s'est produit dans le contexte d'une réduction marquée du nombre de problèmes liés au cannabis approuvés. En outre, le niveau de réduction des symptômes de dépendance au cannabis est semblable à celui signalé dans les essais d'interventions psychologiques et reflète probablement le niveau continu de préoccupation concernant la consommation de cannabis aux premiers stades de l'abstinence (Copeland, et d'autres., 2001b).

L'une des principales limites de l'étude était l'utilisation d'un régime de dosage fixe, qui ne reflète pas l'approche de titration de dose utilisée lors de la médication des personnes dans la pratique psychiatrique. En conséquence, 39 % des participants au jour 4 et 50 % des participants au jour 7 n'ont pas atteint les niveaux thérapeutiques de lithium sérique. Ceci peut fournir une certaine explication des variations dans la réponse clinique. Le lithium semblait être bien toléré et avait un profil d'effets indésirables légers, l'incidence et la gravité des effets indésirables étant comparables à celles rapportées dans d'autres études explorant son utilisation à long terme dans la pratique clinique. Dans une enquête de 237 patients dans le traitement à long terme de lithium, seulement 10% n'ont rapporté aucun effet secondaire courant (Vestergaard, et autres, 1980). Un participant à l'étude actuelle a éprouvé des tremblements de mâchoire, un effet défavorable lié au traitement au lithium (Johnson, 1984). Aucun participant n'a atteint des niveaux de lithium sérique au-dessus de 1,5 mmol/L. Cette constatation ne permet pas de soutenir la crainte que la présence de cannabis puisse accroître le risque de toxicité au lithium tel qu'il est soulevé dans un seul rapport de cas (Ratey, et d'autres., 1981).

Bien que nos résultats soient généralement positifs nous n'avons pas pu élucider le mécanisme sous-jacent aux effets thérapeutiques du lithium. Le fait que le mécanisme d'action proposé du lithium soit par son effet sur l'humeur est biologiquement plausible et compatible avec les effets prosociaux et d'amélioration de l'humeur de l'ocytocine (Insel, 1992; Uvnas-Moberg, 1998; Heinrichs, et d'autres., 2003; Heinrichs et Gaab, 2007). Une élucidation plus poussée du rôle de l'ocytocine dans la médiation des effets positifs et la détermination de la dose et de la portée thérapeutique nécessaires pour des effets optimaux est également nécessaire.

Cette étude a plusieurs limites, y compris l'absence d'un placebo, un petit nombre de participants et la conception ouverte. En outre, le milieu hospitalier est susceptible d'avoir contribué à la fois à la réussite de l'abstinence initiale et peut avoir contribué au nombre et à une gravité relativement faible des symptômes de sevrage. Cela serait compatible avec les travaux antérieurs suggérant que le sevrage du cannabis est perçu comme moins grave en milieu hospitalier (Budney, et d'autres., 1999; Haney et d'autres., 1999a,b; Budney, et d'autres., 2001). L'exclusion des patients ayant des problèmes de santé mentale importants peut aussi avoir contribué aux faibles scores moyens de gravité du sevrage signalés parce que les troubles psychiatriques comorbides ont été associés à un sevrage plus grave chez les consommateurs de cannabis. (Budney, et d'autres., 1999). L'exclusion d'une seule femme

limite également la généralisation des résultats et la capacité de détecter d'éventuelles différences entre les sexes dans les résultats du traitement. Cette étude, cependant, traite des certaines limites méthodologiques d'une plus petite étude humaine ouverte (Bowen, et d'autres., 2005).

L'identification d'une intervention efficace pour la gestion du sevrage du cannabis est d'une importance clinique, particulièrement chez les personnes ayant des problèmes de santé mentale où l'utilisation continue est associée à de moins bons résultats cliniques (Hides, et d'autres., 2006). Si, comme pour le tabac, le sevrage est identifié comme un obstacle important à l'abstinence, la disponibilité d'un médicament sûr et efficace serait utile non seulement pour soutenir la réalisation de l'abstinence, mais aussi comme un moyen d'attirer les consommateurs de cannabis au Traitement. Les résultats de cette étude soutiennent la nécessité de poursuivre la recherche, en utilisant le lithium dans une étude randomisée et contrôlée par placebo chez les adultes dépendants du cannabis à la recherche d'un traitement.

Tableau 1 Autres consommations de drogues avant et après le traitement au lithium

Type de Drogue	Mesure de base (n= 20)		Suivi 1 (n=14)		Suivi 2 (n=17)		Suivi 3 (n =17)	
	% d'usage le mois précédent	Nb moyen de jours d'usage	% d'usage la semaine précédente	Nb moyen de jours d'usage	% d'usage des 2 semaines précédentes	Nb moyen de jours d'usage	% d'usage le mois précédent	Nb moyen de jours d'usage
Alcool	75	6	69	3	88	3	77	8
Tobacco	65	30	92	7	77	14	71	30
Caféine	95	25	69	7	77	13	88	24
Opiacés	5	12	0	0	6	4	6	15
Amphétamines	20	1	0	0	6	2	24	1
Cocaïne	0	0	0	0	0	0	0	0
Benzodiazépines	0	0	0	0	6	2	6	8
Hallucinogènes	0	0	0	0	0	0	0	0
Ecstasy	5	1	0	0	0	0	0	0

Tableau 2 : Pic de Sévérité de la MWC pour les participants qui terminent ≥ 5 jours de traitement au lithium

Symptômes de retrait	aucun		Léger		modéré		sévère	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tremblement	9	56	4	25	3	19	—	—
Humeur déprimée	3	19	9	56	4	25	—	—
Manque d'appétit	4	25	8	50	2	13	2	13
Nausées	10	63	3	19	2	13	1	6
Irritabilité	4	25	6	38	6	38	—	—
Trouble de sommeil	—	—	7	44	3	19	6	38
Sueurs	3	19	7	44	5	31	1	6
Fringale a la marijuana	3	19	5	31	5	31	3	19
Fatigue	1	6	6	38	8	50	1	6
Nervosité/anxiété	3	19	8	50	5	31	—	—
Agressivité	8	50	5	31	2	13	1	6
Maux de tête	8	50	3	19	5	31	—	—
Maux d'estomac	6	38	7	44	2	13	1	6
Rêves étranges	8	50	5	31	2	13	1	6
Colère	8	50	6	38	1	6	1	6
Incapacité à se calmer	8	50	5	31	3	19	—	—
Frissons	6	38	7	44	2	13	1	6
Accélération mentale	3	19	5	31	4	25	4	25
Déconcentration	4	25	8	50	3	19	1	6
Spasmes et douleurs musculaires	10	63	3	19	1	6	2	13

Tableau 3 Abstinence auto-déclarée aux séances de suivi :

Suivi	Nb des Présents	% abstinentes	% jours d'abstinence
Suivi 1 (jour 10)	14	64% ($n=9$)	88.67 ± 24.67 ; 8.33–100
Suivi 2 (jour 24)	17	65% ($n=11$)	88.41 ± 21.31 ; 33.33–100
Suivi 3 (jour 107)	17	41% ($n=7$)	87.57 ± 20.41 ; 33.82–100

Ocytocine

Aimee L. McRae-Clark, Pharm.D.^{a,*}, Nathaniel L. Baker, MS^b, Megan Moran-Santa Maria, Ph.D.^a, and Kathleen T. Brady, MD, Ph.D.^a

^aClinical Neuroscience Division, Department of Psychiatry, Medical University of South Carolina, 67 President Street, Charleston, SC 29425

^bDepartment of Public Health Sciences, Medical University of South Carolina, 135 Cannon Street, Charleston, SC 29425

Intro :

L'ocytocine est un neuropeptide avec des actions endocriniennes périphériques et centrales neuronales. Périphériquement, l'ocytocine suscite des événements physiologiques nécessaires pour la copulation, la parturition, et la lactation (Ludwig et Leng, 2006). La libération centrale de l'ocytocine a été impliquée dans des comportements « pro-sociaux » et peut également avoir des effets anxiolytiques. Par exemple, plusieurs études précliniques ont montré que l'ocytocine augmente le comportement d'approche et de liaison de paires (Witt et d'autres., 1992, Williams et d'autres., 1994). L'éducation néonatale favorise la plasticité à long terme dans les circuits limbiques, tandis que la maltraitance infantile a été associée à de faibles niveaux urinaires et céphalo-rachidiens d'ocytocine liquide (Francis et d'autres., 2002; Fries et d'autres., 2005; Heim et d'autres., 2009). L'administration intranasale d'ocytocine atténue l'anxiété d'anticipation, le stress subjectif, et l'activation hypothalamique-pituitaire-surrénale (HPA) à une tâche psychosociale de stress de laboratoire et augmente la confiance (de Oliveira et autres, 2011 ; Heinrichs et d'autres., 2003; Kosfeld et d'autres., 2005). L'ocytocine réduit également la récupération de la mémoire et la réponse à la peur des anciens combattants du Vietnam atteints de stress post-traumatique (Pitman et d'autres., 1993). En accord, les études d'imagerie neuronale démontrent que l'administration intranasale de l'ocytocine atténue l'activation d'amygdale suivant des stimulus stressants et craintifs (Baumgartner et autres, 2008 ; Domes et d'autres., 2007; Kirsch et d'autres., 2005; Labuschagne et d'autres., 2010). Prises ensemble, ces études démontrent que l'ocytocine peut jouer un rôle thérapeutique potentiel dans l'amélioration du stress et de l'anxiété.

Le but de la présente étude était d'évaluer l'impact du prétraitement de l'ocytocine sur les fringales subjectives, le stress, les réponses à l'anxiété et les mesures neuroendocrines du stress (cortisol et déshydroépiandrosterone) à la suite d'une tâche de stress psychosocial chez les personnes dépendantes à la marijuana ; nous avons supposé que les individus recevant l'ocytocine auraient un stress atténué et une réponse d'envie diminuée par rapport aux individus recevant le placebo.

Méthodes :

Sélection :

Les participants ont été recrutés principalement par le biais d'annonces communautaires entre mars 2011 et août 2011. Toutes les procédures ont été menées conformément aux lignes directrices des bonnes pratiques cliniques et à la Déclaration d'Helsinki et ont reçu l'approbation de la Commission d'examen institutionnel de l'Université médicale de Caroline du Sud (MUSC). L'essai a été enregistré auprès de www.clinicaltrials.gov (NCT01335789). Tous les participants ont donné un consentement écrit et éclairé avant les procédures d'étude. Pour être admissibles à la participation, les personnes devaient être âgées de 18 à 65 ans et satisfaire aux critères DSM-IV pour la dépendance à la marijuana. Les critères d'exclusion comprenaient d'autres toxicomanies ou dépendances actuelles (à l'exception de la nicotine); présence d'un trouble majeur actuel de l'Axe I; l'utilisation de tout médicament psychoactif ou médicament connu pour altérer la fonction de l'axe HPA; et la présence d'une condition médicale qui pourrait altérer la réponse d'axe de HPA. Tous les participants potentiels ont été évalués pour des exclusions médicales par l'examen physique courant. L'entrevue neuropsychiatrique internationale de MINI (Sheehan et Lecrubier, 2006) a été utilisée pour évaluer les exclusions psychiatriques, et le module de consommation de substances de l'Entrevue clinique structurée pour DSM-IV (First et d'autres., 1994) a été utilisé pour le diagnostic des troubles de consommation de substances. Après la fin des procédures d'évaluation, les personnes admissibles devaient terminer la séance de laboratoire.

Procédures du Laboratoire

La séance d'essai a été menée au MUSC Clinical and Translation Research Center (CTRC). Avant de quitter l'entrevue d'évaluation, les participants ont reçu l'instruction d'arriver à 10 h le jour du test et d'éviter la caféine le jour de la séance d'essai. Les participants ont également reçu l'ordre de s'abstenir de consommer de la marijuana le jour du test et de la consommation d'autres drogues (y compris l'alcool) pendant trois jours avant le dépistage. Un échantillon d'urine a été examiné pour détecter la présence de drogues (marijuana, coupure de 50 ng/ml; cocaïne, coupure 300 ng/ml; opiacés, coupure 300 ng/ml; benzodiazépines, coupure 300 ng/ml; et amphétamines, coupure 1 000 ng/ml) le jour des tests (Instant Technologies iCup, Norfolk, Norfolk); si positif pour toute drogue à l'exception de la marijuana, la session sera reportée. L'abstinence de la consommation récente de marijuana a été évaluée au moyen de tests salivaires (Varian OraLab, Lake Forest, CA; delta-9-tétrahydrocannabinol coupure 50 ng/ml); si positif, la session sera reportée. Un test de grossesse a été effectué pour les participantes, et des timbres de nicotine ont été fournis aux participants qui fumaient des cigarettes pour éviter le sevrage de la nicotine.

À 11 h 30, on a évalué l'envie de marijuana de référence avec le questionnaire d'envie de marijuana (Marijuana Craving Questionnaire (MCQ)) (Heishman et d'autres., 2009), un instrument de 12 points comportant quatre sous-échelles (espérance, l'objectif, émotivité et la compulsivité). Chaque élément est noté sur une échelle de 1 à 7, avec un étendu de notation possible de 3 à 21 pour chaque sous-échelle, et un étendu de notation composite totale de 12 à 84. Des mesures ont également été prises de l'effort subjectif et de l'anxiété (rating sur une

échelle de Likert de 0-10); le cortisol salivaire et la dehydroépiandrosterone (DHEA) ont été rassemblés pour confirmer la validité de l'intervention de stress et pour fournir également des évaluations empiriques. Des échantillons de réactivité de stress ont été rassemblés par l'intermédiaire de la bave passive, et des mesures d'hormone ont été analysées utilisant des kits d'immuno-analyse d'enzymes salimétriques (Salimetrics LLCs, State Alege, PA). La concentration minimale de cortisol qui peut être distinguée de 0 est de 0,003 g/dL. La précision intra-analyse a été déterminée à partir de la moyenne de 14 =faible (coefficient de variation 3,35%) et 18 =élevé (coefficient de variation 3,65 %) reproduit chacun d'eux. La concentration minimale de DHEA qui peut être distinguée de 0 est de 5 pg/mL. La précision intra-analyse a été déterminée à partir de la moyenne de 12 répliques à des niveaux élevés (618,6 pg/mL) et faibles (44,6 pg/mL) de DHEA. Le coefficient moyen de variation intra-analyse était de 5,6 %. La précision inter-essai a été déterminée à partir de la moyenne des doublons moyens pour 12 courses distinctes. Le coefficient moyen de variation inter-analyse était de 7,9 % pour les niveaux élevés (579,5 pg/mL) et de 8,5 % pour les niveaux faibles (34,8 pg/mL) de DHEA.

Les participants ont reçu un déjeuner léger et ont été permis à faire des activités sédentaires. À 13h15, l'ocytocine (40IU) ou placebo intranasale correspondant a été administré. Cette dose a été sélectionnée sur la base d'études antérieures qui ont utilisé des doses similaires d'ocytocine (Ditzen et d'autres., 2009; Heinrichs et d'autres., 2003; Kubzansky et d'autres., 2009). Le moment de l'administration est également basé sur des études précédentes montrant l'activité centrale de l'ocytocine environ 40 minutes après administration intranasale (Heinrichs et autres, 2009). L'ocytocine et le placebo (salin) spray nasal ont été fournis par une pharmacie locale composé (Pitt Street Pharmacy, Mount Pleasant, SC). Les participants ont reçu 4 UIP par pulvérisation ; en tant que tels 5 pulvérisations ont été alternativement administrés par narine par le personnel infirmier. Une demande de nouveaux médicaments d'investigation (109 726) pour l'utilisation de l'ocytocine dans cette population a été déposée auprès de la Food and Drug Administration avant le début de l'étude. Les participants ont été assignés au hasard à l'état de traitement et l'affectation a été en double aveugle. Les mesures d'envie, subjectives et hormonales ont été recueillies à nouveau à 13h40 et 13h55. À 14 h, le test de stress social de Trèves (TSST) a commencé. Le TSST est un défi de stress psychologique normalisé qui a montré l'utilité pour évoquer une réponse de stress d'axe de HPA dans un arrangement de laboratoire (Dickerson et Kemeny, 2004). On a dit au participant qu'on lui demanderait de faire un discours et d'effectuer une tâche de suivi. Le sujet du discours était : pourquoi (s)il devrait être embauché pour un emploi particulier, et le participant a été chargé que le discours serait livré à un groupe de gestionnaires d'embauche et que la présentation serait enregistrée. Le participant a eu cinq minutes pour préparer son discours, auquel cas trois personnes inconnues au participant sont entrées dans la salle. Le participant a reçu l'ordre de se lever et de prononcer son discours préparé sans notes pendant cinq minutes ; un membre de l'auditoire a donné des instructions pour continuer si le participant s'arrêtait avant la fin de la période de cinq minutes. À la fin de la tâche de discours, le participant a été chargé de soustraire 13 de 1,022 aussi rapidement et précisément que possible. La récitation des mathématiques mentales s'est poursuivie pendant cinq minutes, au terme de 14h15 le public a quitté la salle. Des mesures de fringale, subjectives, et d'hormone ont été rassemblées immédiatement après achèvement de TSST, et 5-, 35-, et 60-minutes après la tâche. Après l'évaluation finale, les sujets ont été débriefés et indemnisés

(125 \$). Dans le cas où le niveau d'envie d'un participant était élevé au moment de la libération, on lui a demandé de rester dans le CTRC jusqu'à ce que leur envie s'estompe.

Analyse statistique :

Des statistiques descriptives standard ont été utilisées pour résumer les données démographiques et cliniques générales. Une statistique de test de la somme de grade Wilcoxon a évalué les différences de groupe de traitement de base dans les caractéristiques continues. Les différences dans les caractéristiques catégorielles ont été évaluées à l'aide d'une statistique exacte du test de Fisher.

Un modèle linéaire d'effets mixtes qui a évalué tous les points de temps mesurés en série après administration du médicament d'étude (y compris le point de temps pré-TSST) a examiné l'envie, le stress, et les réponses neuroendocrines à l'ocytocine comparée au placebo. L'estimation du modèle a été construite dans SAS Proc Mixed et des estimations fondées sur des modèles ont été utilisées pour établir des comparaisons au niveau des groupes à chaque point de temps prévu (traitement médicamenteux post-étude/Pré-TSST; Immédiatement après TSST; 5 minutes après TSST). L'importance statistique globale des effets du groupe et du temps, de leur interaction et de la mesure de référence a été évaluée. Des comparaisons de paires entre les groupes de traitement ont été évaluées à des moments à la fois avant et immédiatement après le TSST. Les différences de groupe estimées à chaque moment et leurs intervalles de confiance de 95 % sont présentés dans les tableaux. Les tailles d'effet calculées sont complétées à chaque moment et sont présentées comme les valeurs d de Cohen (Petit effet de 0,2 ; Effet modéré 0,5; Grand effet 0,8 mD) (Cohen, 1988). En raison de distributions très biaisées, les mesures du cortisol et de la DHEA ont été transformées en rondins naturels avant l'analyse. Toutes les comparaisons et analyses statistiques indiquées sont ajustées en fonction des niveaux des résultats de base ainsi que du nombre autodéclaré de séances de consommation de marijuana par jour de consommation pendant les 90 jours précédant l'entrée à l'étude.

Étant donné que l'objectif principal de l'essai pilote était d'estimer l'effet de traitement et la variabilité de l'ocytocine sur l'envie de marijuana et la réponse neuroendocrine pour la conception d'un essai plus vaste, un calcul de puissance avant l'essai n'a pas été effectué. Les résultats du tableau sont indiqués comme des estimations moyennes de groupe (IC à 95 %) ainsi que des différences moyennes fondées sur le modèle entre les groupes et les tailles d'effets (Cohen's d). Les valeurs de figure sont affichées sous forme de moyens de groupe basés sur modèle et d'erreurs standard associées. Les parcelles spaghetti ainsi que des modèles individuels de réponse au fil du temps ont été examinées pour s'assurer que les effets indiqués ne sont pas dus à l'influence des observations périphériques individuelles. Le statut de tabagisme était également intéressant en tant que modérateur possible des réponses de groupe à la TSST. Une analyse de sensibilité a été effectuée pour examiner les effets du statut de tabagisme sur la relation entre le traitement de l'ocytocine et la réponse au TSST. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide de la méthodologie standard des essais de contrôle randomisés et les résultats présentés proviennent de l'analyse d'intention de traiter. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de la version 9.3 de SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC). L'importance pour toutes les comparaisons planifiées de pair a été fixée à une

valeur p à deux côtés de 0.05 et aucune correction pour l'essai multiple n'a été appliquée aux valeurs p rapportées.

Résultat :

Caractéristiques cliniques de base :

Au total, 23 personnes ont été évaluées pour leur participation à l'étude ; 16 répondaient aux exigences initiales d'admissibilité et participaient à l'étude pilote. Les raisons de l'exclusion de l'étude étaient des problèmes médicaux ou psychiatriques (n=5), l'incapacité de fournir un dépistage urinaire négatif de la drogue (n=1) ou l'incapacité de fournir un échantillon de salive (n=1) à la séance de laboratoire. Deux participants ont fait reprogrammer les procédures de session d'étude en raison des premiers dépistages positifs. L'âge moyen des participants à l'étude était de 23,3 ans ($\sigma = 6,5$), 75 % étaient des hommes et 75 % étaient de race blanche. Il n'y avait pas de différences de groupe pour l'une ou l'autre des caractéristiques démographiques ou cliniques de base mesurées. Les deux groupes de traitement étaient semblables dans l'âge, le statut de tabagisme, et les niveaux de base d'envie de marijuana, le stress et l'anxiété. Les deux groupes ont signalé une fréquence similaire de consommation de marijuana ; cependant, le groupe de traitement de l'ocytocine avait une tendance à un nombre plus élevé d'épisodes de consommation de marijuana par jour ($p=0,06$; Tableau 1). Ainsi, des ajustements ont été apportés à la quantité d'épisodes quotidiens de consommation de marijuana dans tous les modèles statistiques.

Administration de l'Ocytocine

Avant le déclenchement du stress, l'administration de l'ocytocine ne réduisait pas de manière significative l'envie, l'anxiété, le stress ou les mesures neuroendocrines (tableau 2). Après le facteur de stress, le groupe d'étude recevant de l'ocytocine a montré une réponse atténuée d'envie telle que mesurée par le score total de MCQ [tableau 2 ; 43.1 (33.2, 53.0) contre 57.5 (47.6, 67.4); Cohen $d=1.20$; voir Figure 1a]. Une réponse émoussée dans les sous-échelles d'espérance et d'émotivité du score total du MCQ (Cohen's $d=1.22$ et $d=1.15$, respectivement ; figure 2a et 2b).

Les sujets recevant de l'ocytocine avaient également des niveaux significativement plus faibles de DHEA [log transformé : -0,2 (-0,4, 0,1) vs 0,2 (0,0, 0,5); $d=1,08$; Figure 1b] et d'anxiété [3,3 (1,8, 4,7) contre 5,5 (4,0,6,9); $d=1,02$; Figure 1d] après le TSST. La mesure du cortisol avait un modèle de réponse similaire, mais n'a pas atteint un niveau de signification statistique ($d=0,69$; Figure 1c). Bien que les mesures subjectives du stress aient augmenté après le TSST, la cote de stress entre ceux qui ont reçu l'ocytocine et le placebo était faible et non différente [3,0 (0,8, 5,2) vs 3,7 (1,5, 5,9); $d=0,34$].

Tabagisme et réponse au TSST :

Bien qu'il n'y ait pas eu de différence dans la proportion de sujets qui ont déclaré avoir fumer des cigarettes entre les deux groupes de traitement (ocytocine 75 % vs placebo 63 %; $p=0,36$), le statut de tabagisme a été significativement associé aux scores rapportés de MCQ pendant l'étude (MCQ score total et sous-échelles: émotivité and espérance). Les résultats montrent que les fumeurs de cigarettes (n=11) ont déclaré des scores d'envie numériquement (pas

statistiquement) plus élevés que les non-fumeurs ($n=5$) à la mesure pré-médicament (moyenne $\pm \sigma = 48,0 \pm 15,8$ contre $40,6 \pm 12,9$, respectivement, $p=0,63$). L'évaluation de l'inclusion du statut de tabagisme dans le modèle ajusté a révélé une association possible entre ceux qui fumaient des cigarettes et le nombre de séances de tabagisme de marijuana par jour (fumeurs $2,5$ à $0,7$ vs non-fumeurs $1,9$ à $0,3$; Wilcoxon $p=0,06$); ainsi, afin d'éviter les problèmes associés aux petits échantillons et à la colinéarité (inflation de la variance et surajustement), un modèle distinct a été élaboré contenant le statut de tabagisme en tant que modèle covarié. Les différences de groupe de traitement estimées qui ont résulté étaient semblables à celles signalées pour les modèles qui s'ajustaient à la consommation de marijuana (tableau 2), mais avec des estimations de variance légèrement inférieures. De la même façon, cet effet était constant dans toutes les sous-échelles du MCQ, mais avait peu d'effet sur l'anxiété mesurée ou les mesures physiologiques des résultats (cortisol et DHEA).

Sécurité et effets indésirables :

Des événements indésirables ont été évalués après administration de médicaments. Un participant recevant le placebo a rapporté une irritation nasale et un mal de tête, un participant recevant placebo a eu un mal de tête et un participant recevant l'ocytocine a rapporté une irritabilité et un goût désagréable dans la bouche.

DISCUSSION

À notre connaissance, il s'agit du premier essai contrôlé de l'administration de l'ocytocine dans une population dépendante à la drogue. Bien que les résultats devraient être considérés comme préliminaires étant donné la petite taille de l'échantillon de cette étude pilote, **l'ocytocine administrée avant une tâche de stress psychosocial a entraîné une diminution de l'envie de marijuana en réponse au facteur de stress.** Les rapports subjectifs de stress n'ont pas été réduits ; cependant, il y avait une réduction significative des niveaux de DHEA dans les individus recevant l'ocytocine comparée au placebo. Une réponse significativement plus faible d'anxiété au TSST chez le groupe ocytocine contre les participants placebo-traités a été également observée. Cependant, il convient de noter que l'administration de l'ocytocine a entraîné une tendance à la réduction de l'envie et de la DHEA avant le TSST, suggérant un certain effet de l'ocytocine en absence du facteur de stress. L'étude actuelle était sous-alimentée pour explorer les interactions des points de temps avant et après la TSST; il serait important que des études de plus grande envergure évaluent d'avantage le différentiel de réponse du groupe X TSST afin de déterminer l'effet de l'ocytocine sur l'anxiété et l'envie induites par le stress par rapport à ses effets sur l'anxiété et l'envie en l'absence de stress.

Nos résultats en ce qui concerne l'envie de marijuana ne sont pas inattendus étant donné les résultats précliniques précédents. Les études moléculaires ont localisé des récepteurs d'ocytocine au circuit de récompense mésolimbique de dopamine, y compris l'amygdale, le noyau accumbens, et le secteur tegmental ventral (VTA) (Vaccari et autres, 1998). Semblable aux drogues d'abus, l'infusion d'ocytocine directement dans le VTA favorise la libération de dopamine dans le noyau accumbens (Melis et autres, 2007). Des études comportementales utilisant des modèles animaux de renforcement de drogue démontrent que l'ocytocine dose-dépendante réduit l'hyperactivité et le stéréotypé induite par la cocaïne –(Sarnyai et d'autres, 1991 ; Sarnyai et d'autres., 1992). Intéressant, l'administration chronique de l'ocytocine

réduit la libération de dopamine dans le noyau accumbens, indiquant que l'ocytocine peut être impliquée dans la plasticité qui se produit dans le circuit de récompense en fonction de l'utilisation répétée de drogue (Kovacs et autres, 1998). En outre, l'ocytocine empêche le développement de la tolérance à l'administration répétée de cocaïne (Sarnyai et d'autres., 1992) et peut également atténuer l'auto administration de la cocaïne (Sarnyai et Kovacs, 1994). Il a été démontré que l'administration de l'ocytocine bloque l'activité locomotrice induite par la méthamphétamine et réduit la réintégration de la méthamphétamine (Carson et d'autres., 2010). D'une pertinence directe pour l'étude actuelle, l'administration chronique de delta-9-THC a été montrée pour moduler l'expression d'ocytocine dans le noyau accumbens et la zone tegmental ventrale (Butovsky et autres, 2006); cette régulation de l'ocytocine peut être un facteur dans les effets à long terme des cannabinoïdes.

Il convient de noter que les différences dans les scores d'envie après l'achèvement du TSST ont été en grande partie attribuables aux sous-échelles d'espérance et d'émotivité du MCQ. Ces sous-échelles mesurent l'anticipation des résultats positifs de fumer de la marijuana comme une réduction de la nervosité, et peut donc être le reflet des propriétés anxiolytiques de l'ocytocine. Bien que Cui et ses collègues aient étudié les effets de l'ocytocine sur le sevrage des cannabinoïdes chez les rats par opposition à la réponse au stress, nos résultats sont quelque peu congruents car dans l'étude de Cui, l'ocytocine a été montrée pour bloquer les symptômes de sevrage associés à l'anxiété (Cui et d'autres, 2001).

De façon inattendue, une réduction de l'effort subjectif n'a pas été notée chez les individus ocytocine-traités ni n'était-il une atténuation significative dans la réponse de cortisol. Cependant, une réduction de la DHEA a été observée. La DHEA est sécrétée de façon synchrone avec le cortisol en réponse à l'ACTH, et il a été démontré qu'elle est élevée en réponse au stress psychosocial (Izawa et d'autres., 2008; Lennartsson et d'autres., 2012; Morgan et d'autres., 2004). Contrairement au cortisol, une hormone catabolique, la DHEA a des effets anabolisants et antiglucocorticoïdes (Kalimi et d'autres., 1994; Maninger et d'autres., 2009). En tant que tel, il a été suggéré que la DHEA peut favoriser une réponse adaptative au stress en contrariant les effets du cortisol (Morgan et autres, 2004).

L'absence d'effet sur le stress subjectif observé peut être attribuable à la méthode utilisée pour évaluer le stress (c.-à-d. le recours à une seule question). Il convient de noter que Oliveira et ses collègues (2012) ont récemment fait état de résultats similaires chez une population non dépendante participant à une tâche de stress comparable dans laquelle l'ocytocine a été constatée pour diminuer l'anxiété d'anticipation, mais n'a pas affecté la peur de parler en publique. En outre, d'autres chercheurs ont rapporté des réductions des hormones de stress suivant l'administration d'ocytocine dans des situations stressantes sans réductions des mesures subjectives d'anxiété (Cardoso et autres, dans la presse ; Ditzen et d'autres., 2009; Linnen et d'autres., 2012). Ces études, avec les résultats actuels, suggèrent que le rôle de l'ocytocine dans la modulation de l'axe HPA peut être distinct de ses effets sur les états émotionnels subjectifs.

Ces constatations devraient être interprétées sous la lumière de certaines limites. Comme il s'agissait d'une étude pilote, la taille de l'échantillon était petite et la réplication des résultats est nécessaire. De plus, notre échantillon n'était pas à la recherche d'un traitement et était principalement masculin, ce qui peut avoir une incidence sur la généralisation des résultats.

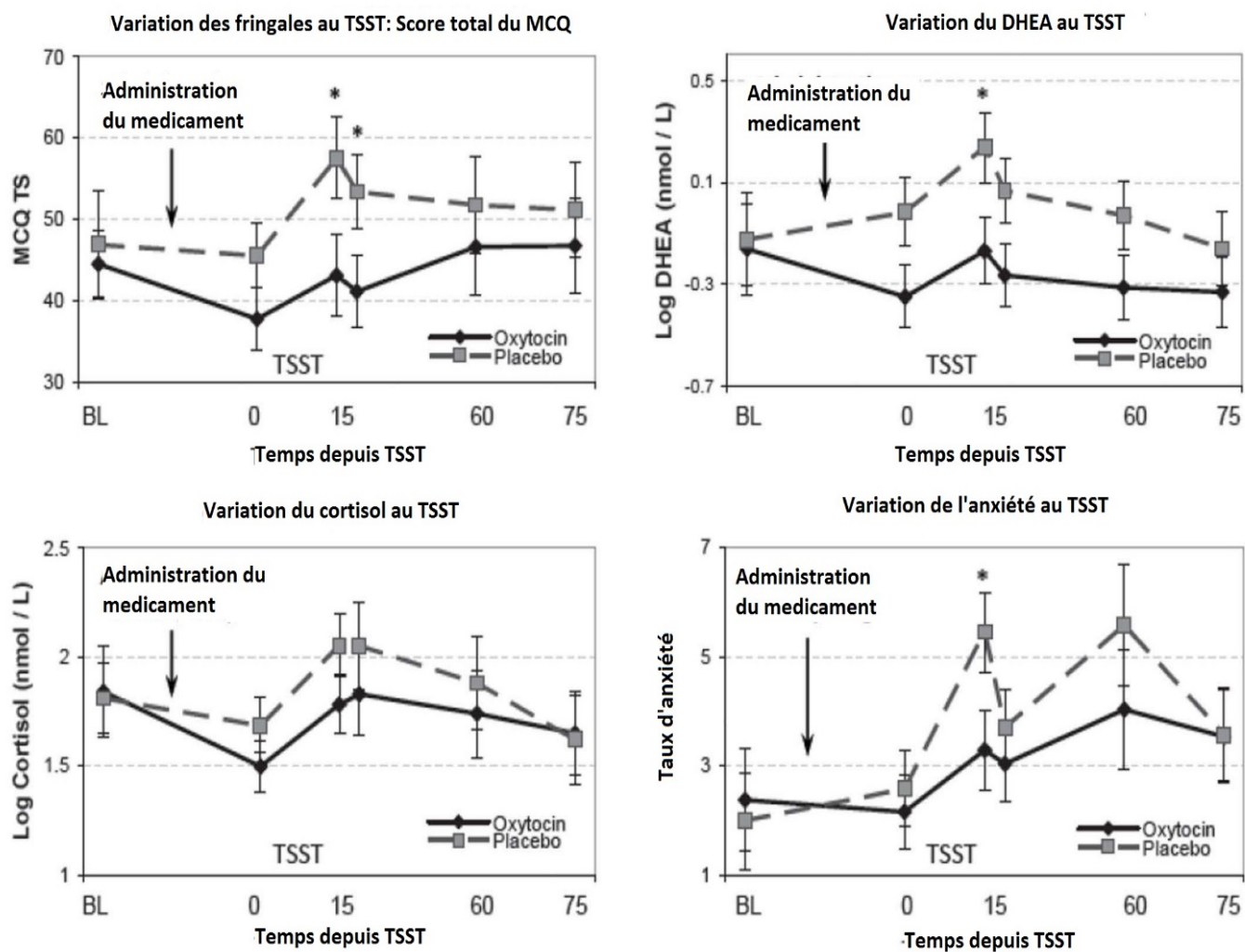


Figure 1. Résultats des Réponse à la TSST pour les variables primaires

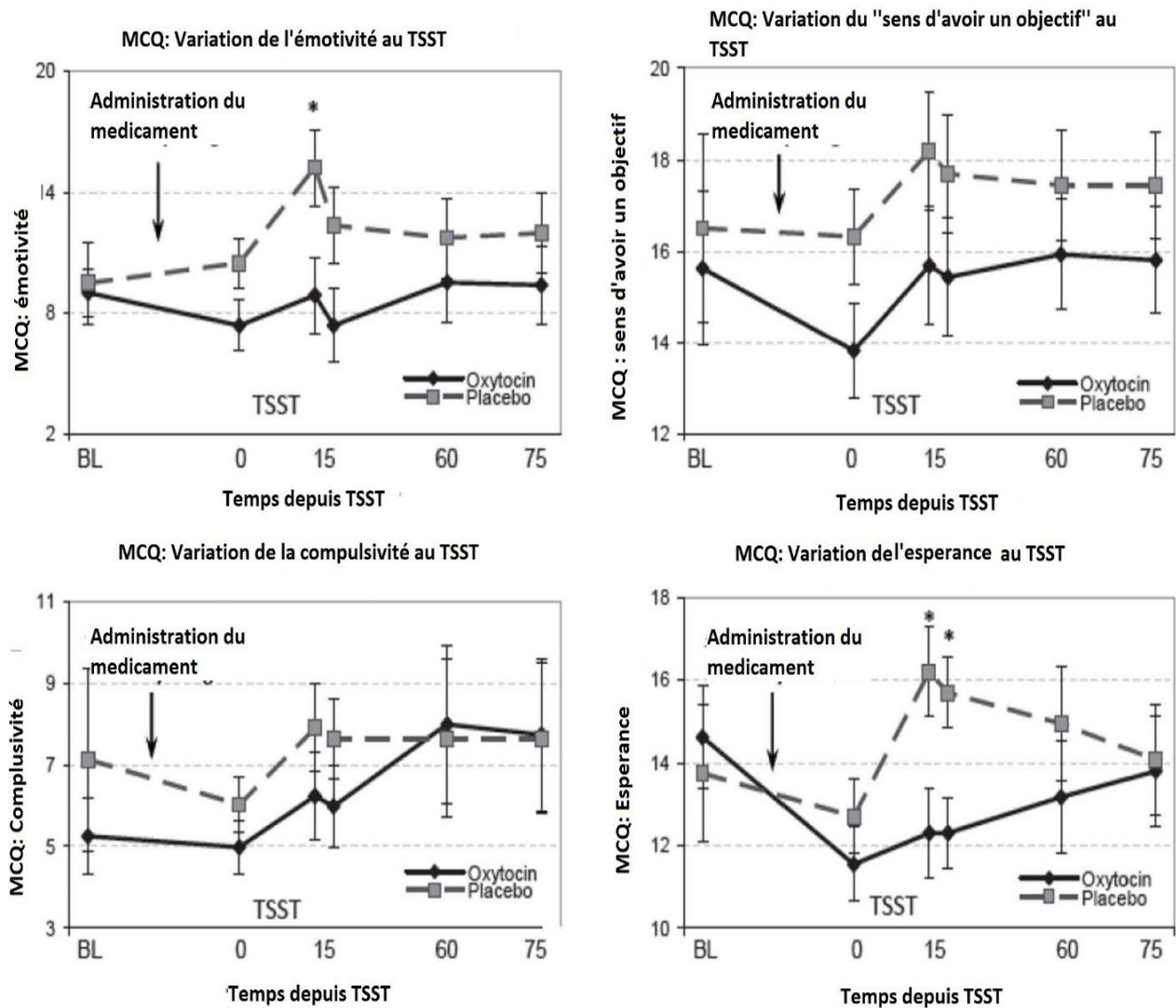


Figure 2. Les variations des sous-échelles du MCQ au TSST

Tableau 1

Caractéristiques cliniques et démographiques de référence des groupes de traitement

Variable	Groupe de Traitement		Valeur P
	Ocytocine n=8	Placebo n=8	
<i>Démographiques :</i>			
Age	23.7 $\pm$ 6.3	22.9	0.73
Males	7 (88%)	5 (63%)	0.36
Blancs	6 (75%)	6 (75%)	1.00
Marié	1 (13%)	0 (0%)	0.99
Universitaire	6 (75%)	6 (75%)	1.00
Tabagisme	6 (75%)	5 (63%)	0.36
<i>Cliniques :</i>			
Cortisol nmol/L	7.3 $\pm$ 4.2	6.6 $\pm$ 2.8	0.76
DHEA nmol/L	0.95 $\pm$ 0.47	0.98 $\pm$ 0.46	0.88
Stress	2.3 $\pm$ 2.4	1.9 $\pm$ 3.4	0.36
Anxiété	2.4 $\pm$ 2.7	2.0 $\pm$ 2.5	0.83
<i>Usage de la marijuana :</i>			
Temps d'usage/ jour	2.6 $\pm$ 0.8	2.0 $\pm$ 0.2	0.06
% des jours d'utilisation	90.8 $\pm$ 11.5	87.6 $\pm$ 19.2	0.92
<i>Questionnaire d'envie de marijuana : MCQ</i>			
Score total	44.5 $\pm$ 11.	46.9 $\pm$ 18.6	0.80
Complaisivité	5.3 $\pm$ 2.6	7.1 $\pm$ 6.3	0.87
Emotivité	14.6 $\pm$ 3.5	13.8 $\pm$ 4.7	0.92
Emotivité	9.0 $\pm$ 3.4	9.5 $\pm$ 5.7	0.68
Esperance	15.6 $\pm$ 4.8	16.5 $\pm$ 5.8	0.72
Sens d'avoir un objectif			

Les valeurs de table sont indiquées comme moyennes et N (%). Les différences de groupe entre les variables continues et les variables ordinaires sont évaluées à l'aide d'une statistique de test Wilcoxon Rank Sum à deux côtés et les variables catégoriques sont évaluées à l'aide d'une statistique de test exacte de Fisher.

Tableau 2

Résultats des mesures de réponse par groupe de traitement à l'heure actuelle points d'intérêt.

Résultats	Groupe de traitement		Différence des groupes	Effet de la taille	Valeur p
	Ocytocine n=8	Placebo n=8			
<i>Post-administration du médicament/pre-facteur de stress</i>					
Score total MCQ	37.7 (30.0, 45.4)	45.5 (37.8, 53.2)	7.8 (−0.2, 15.8)	0.95	0.061
Emotivité	7.4 (4.9, 9.9)	10.5 (8.0, 13.0)	3.1 (−0.6, 6.8)	0.82	0.105
Sens d’avoir un objectif	13.8 (11.7, 15.9)	16.3 (14.2, 18.4)	2.5 (−0.2, 5.3)	0.89	0.078
Compulsivité	5.0 (3.7, 6.3)	6.0 (4.7, 7.3)	1.0 (−0.9, 3.0)	0.34	0.296
Esperance	11.6 (9.8, 13.3)	12.7 (10.9, 14.5)	1.1 (−1.5, 3.8)	0.43	0.396
Ln DHEA (nmol / L)	−0.3 (−0.6, −0.1)	0.0 (−0.3, 0.2)	0.3 (0.0, 0.7)	0.92	0.072
Ln Cortisol (nmol / L)	1.5 (1.3,1.7)	1.7 (1.4, 1.9)	0.2 (−0.2, 0.5)	0.54	0.278
Anxiété (Likert)	2.2 (0.8, 3.5)	2.6 (1.2, 3.9)	0.4 (−1.5, 2.4)	0.21	0.676
Stress (Likert)	1.5 (−0.7−3.7)	1.2 (−1.0−3.4)	−0.3 (−2.3−1.6)	0.17	0.737
<i>Juste après facteur de stress</i>					
Score total MCQ	43.1 (33.2, 53.0)	57.5 (47.6, 67.4)	14.4 (2.6, 26.2)	1.20	0.020
Emotivité	8.9 (5.2, 12.6)	15.2 (11.5, 19.0)	6.3(1.0, 11.7)	1.15	0.024
Sens d’avoir un objectif	15.7 (13.2, 18.2)	18.2 (15.7, 20.7)	2.5 (−0.9, 5.9)	0.71	0.158
Compulsivité	6.2 (4.1, 8.3)	7.9 (5.8, 10.0)	1.7 (−1.4, 4.7)	0.54	0.286
Esperance	12.3 (10.2, 14.4)	16.2 (14.1, 18.3)	3.9 (0.8, 7.0)	1.22	0.017
Ln DHEA (nmol / L)	−0.2 (−0.4, 0.1)	0.2 (0.0, 0.5)	0.4 (0.0, 0.8)	1.08	0.035
Ln Cortisol (nmol / L)	1.8 (1.5, 2.0)	2.1 (1.8, 2.3)	0.3 (−0.1, 0.7)	0.69	0.172
Anxiété (Likert)	3.3 (1.8, 4.7)	5.5 (4.0, 6.9)	2.2 (0.1, 4.3)	1.02	0.046

Stress (Likert)	3.0 (0.8–5.2)	3.7 (1.5–5.9)	0.7 (–1.3–2.6)	0.34	0.506
5 Minutes après facteur de stress					
Score total MCQ	41.1 (32.4, 49.8)	53.4 (44.7, 62.1)	12.3 (2.5, 22.1)	1.23	0.017
Emotivité	7.4 (3.7, 11.1)	12.4 (8.7, 16.0)	5.0 (–0.3, 10.3)	0.92	0.071
Sens d’avoir un objectif	15.4 (12.9, 17.9)	17.7 (15.2, 20.2)	2.3 (–1.2, 5.7)	0.65	0.199
Compulsivité	6.0 (4.0, 7.9)	7.6 (5.7, 9.6)	1.7 (–1.1, 4.5)	0.58	0.248
Esperance	12.3 (10.6, 14.0)	15.7 (14.0, 17.4)	3.4 (0.9, 5.9)	1.53	0.009
Ln DHEA (nmol / L)	–0.3 (–0.5, 0.0)	0.1 (–0.2, 0.3)	0.3 (0.0, 0.7)	0.95	0.063

Conclusion

L'usage de cannabis est relativement courant et répandu mondialement. Dans la plupart des régions du monde, les usagers de cannabis sont en demande croissante de traitements. La tendance à la dépénalisation ou à la légalisation de l'usage du cannabis dans certains pays va probablement faire perdurer cette tendance.

Actuellement, il n'existe pas de traitements spécifiques pour la consommation de cannabis surtout en Algérie où la prise en charge est basée exclusivement sur la prescription de psychotropes ! Cette revue visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité des médicaments pour le traitement de la dépendance au cannabis.

Les résultats des études faites en Amérique du nord (par des psychiatres , médecins et pharmaciens) indiquent que les ISRS, les antidépresseurs à action mixte, le bupropion, la buspirone et l'atomoxétine sont probablement peu utiles dans le traitement de la dépendance au cannabis, Étant donné les preuves limitées de leurs efficacités et certains effets indésirables.

Nabiximols (sativex), une combinaison de THC et CBD s'est avérée efficace pour diminuer la consommation du cannabis. Le dronabinol a diminué la plupart des symptômes de sevrages avec une bonne tolérance chez les personnes dépendantes or ces préparations de THC doivent être considérées comme étant encore expérimentales, avec certains effets positifs sur les symptômes de sevrage et l'état de retrait mais semblent très prometteuses.

Les agents gabaergiques peuvent être envisagés comme traitement efficace étant donné que la gabapentine et le baclofène avaient un succès dans la réduction des symptômes de sevrage ainsi que la consommation mais aussi dans l'amélioration de la fonction cognitive ce qui semble très prometteur. Le zolpidem en association avec le nabilone a aussi supprimé un éventail de symptômes de retrait et a facilité l'abstinence. Cependant ce n'était pas le cas pour le topiramate et le divalproex qui n'étaient pas à la mesure d'améliorer le sevrage.

Le Lithium, utilisé depuis longtemps dans la psychiatrie a atténué le sevrage chez les personnes accros avec une bonne tolérance. La N-acétylcystéine un supplément antioxydant semble favoriser la diminution de consommation de la marijuana chez les adolescents.

Peut-être la réponse est déjà présente dans notre corps, l'ocytocine a bien démontré cela en diminuant l'envie de consommer la marijuana face à une situation stressante ce qui semble une raison importante qui pousse les gens à consommer le cannabis et continuer à le consommer pour gérer le stress.

Il existe peu de données probantes sur l'anticonvulsivant gabapentine, l'ocytocine et la N-acétylcystéine, mais ces médicaments méritent d'être étudiés plus amplement et plus d'essais cliniques sont requis pour confirmer les avantages thérapeutiques de ceux-ci.

L'antagoniste rimonabant à faible dose n'a produit que des faibles preuves d'efficacité, or les essais n'ont pu être achevés à cause de son retrait du marché ce qui ne l'écarte pas du rang des traitements efficaces pour la dépendance au cannabis.

Pour certains médicaments, les données sont incomplètes et nécessitent d'être mieux étudiés et pour d'autres, les preuves sont assez suffisantes pour les juger efficaces et les considérer comme un traitement pour la dépendance du cannabis. Ce qui est sûr c'est qu'il y a un vaste éventail de médicaments qui peut améliorer la vie des gens qui cherchent un moyen de s'évader du piège d'addiction.

Vous vous demandez sûrement où est le pharmacien dans tout cela, et bien le pharmacien est présent dans la posologie, le dépistage des drogues, les modalités d'administration des médicaments, les mesures hygiéno-diététiques, la prévention des interactions médicamenteuses et d'effets indésirables, la contribution à l'élaboration des programmes de prévention et de soins, dans l'établissement des procédures appropriées de collecte des échantillons en fonction de sa connaissance des propriétés pharmacocinétiques des substances abusées. Nous avons une très grande conviction que le pharmacien a sa place bien méritée dans ces recherches et essais cliniques, comme acteur de prise en charge et de suivi, acteur de prévention et en collaborant avec d'autres fournisseurs de soins de santé dans le développement des éléments pharmacothérapeutiques des protocoles de désintoxication des substances d'abus.

Références bibliographiques

Chapitre 1 :

- Richard D : le cannabis, revue bibliographique générale. revue toxibase 1995 :1-26.
- J .Guelfi &M.Crocq 2005 Paris: Masson, 2004, p. 84). 23 Cf. site da APA (<http://psychiatry.org>). Paris: Masson, 2004, p. 84). 23 Cf. site da APA (<http://psychiatry.org>).
- Pellicier & Guy Thuillier ; 1987L'imaginaire quotidien au XIXe siècle. ... Revue française de sociologie Année 1987 28-3 pp.
- Rob Clarke : Décrit les connaissances scientifiques et les techniques de reproduction utilisées pour préserver et multiplier les lignées de cannabis menacées de disparition. Donne des informations concernant la génétique du cannabis et les méthodes de sélection utiles pour lancer des programmes d'amélioration de la plante. Google Books .Date de publication originale : 2004
- Pol D :Dictionnaire encyclopédique des drogues (Français) Broché – 28 mars 2002.
- Zamnesia : site internet pour acheter des Graines de Cannabis et ses produits Headshop, Smartshop et Lifestyle 420 de haute qualité en ligneZamnesia pour acheter des Graines de Cannabis et ses produits Headshop, Smartshop et Lifestyle 420 de haute qualité en ligne
- www.zamnesia.fr
- Denis Richard et Jean-Louis : revue toxibase n°1/95 .Le cannabis revue bibliographique générale
- Mikuriya & Aldrich 1988 : Le cannabis en 1988 : drogue ancienne, nouveaux dangers, le problème de sa teneur en principe actif
- Sparacino et d'autres. 1990 : Le NIDA a conduit des recherches spécifiques sur sa composition chimique (Page 6. revue toxibase n°1/95
- Chakravarti B, Ravi J, Ganju R. 2014 : Cannabinoïdes comme agents thérapeutiques dans le cancer: état actuel et implications futures. Oncotarget 5, 5852-5872 (2014).
- Grotenhermen F: Cannabis en médecine: un guide pratique des applications médicales,du cannabis et du THC. Editions Indica; 2009
- Lauwagie S: La Lettre du pharmacologue. 2006
- Ben Amar M : Journal of Ethnopharmacology. 21 avr 2006
- Izzo AA, Borrelli F : Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. Trends Pharmacol Sci. 2009 Oct;30(10):515–27.
- « Rogers CJ, Beuscher, Koob GF, Olson AJ, Dickerson: A Molecular Link between the Active
- Component of Marijuana and Alzheimer's Disease Pathology. Mol
- Pharm, du 9 août 2006 [publication électronique avant impression]; Reuters du 5 octobre 2006
- Grotenhermen F. Editions Indica; 2009 : éditeur INDICA, livre neuf année 2009, isbn 9782953489804. Cet ouvrage inédit, édition française

Chapitre 2 :

- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)
- Organisation mondiale de la santé : CIM10. Classification internationale des maladies (10^e édition)

- Jones RT. Cannabis tolerance and dependence. In: Felir KO, Kalant H, editors. Cannabis and health hazards. Toronto: Addiction Research foundation; 1983
- Albrecht DS, Skosnik PD, Vollmer JM, Brumbaugh MS, Perry KM, Mock BH, Zheng QH, Federici LA, Patton EA, Herring CM, Yoder KK (2013) Striatal D2/D3 receptor availability is inversely correlated with cannabis consumption in chronic marijuana users. *Drug Alcohol Depend* 128:52–57.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.07.016>
- Allsop D, Lintzeris N, Copeland J, Dunlop A, McGregor I (2015) Cannabinoid replacement therapy (CRT): nabiximols (Sativex) as a novel treatment for cannabis withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 97:571–574. <https://doi.org/10.1002/cpt.109>
- Asevedo E, Mendes AC, Berk M, Brietzke E (2014) Systematic review of N-acetylcysteine in the treatment of addictions. *Rev Bras Psiquiatr* 36:168–175
- Ashok AH, Mizuno Y, Volkow ND, Howes OD (2017) Association of stimulant use with dopaminergic alterations in users of cocaine, amphetamine, or methamphetamine: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiat* 74:511–519.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0135>
- Balter RE, Cooper ZD, Haney M (2014) Novel pharmacologic approaches to treating cannabis use disorder. *Curr Addict Rep* 1: 137–143. <https://doi.org/10.1007/s40429-014-0011-1>
- Barkus E, Morrison PD, Vuletic D, Dickson JC, Ell PJ, Pilowsky LS, Brenneisen R, Holt DW, Powell J, Kapur S, Murray RM (2011) Does intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol increase dopamine release? A SPET study. *J Psychopharmacol* 25:1462–1468. <https://doi.org/10.1177/0269881110382465>
- Bayrakçi A, Sert E, Zorlu N et al (2015) Facial emotion recognition deficits in abstinent cannabis dependent patients. *Compr Psychiatry* 58:160–164.
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.11.008>
- Becker MP, Collins PF, Luciana M (2014) Neurocognition in college-aged daily marijuana users. *J Clin Exp Neuropsychol* 36:379–398.
<https://doi.org/10.1080/13803395.2014.893996>
- Bhattacharyya S, Atakan Z, Martin-Santos R, A. Crippa J, K. McGuire P (2012) Neural mechanisms for the cannabinoid modulation of cognition and affect in man: a critical review of neuroimaging studies. *Curr Pharm Des* 18:5045–5054.
<https://doi.org/10.2174/138161212802884636>
- Bloomfield MAP, Morgan CJA, Kapur S, Curran HV, Howes OD (2014) The link between dopamine function and apathy in cannabis users: an [¹⁸F]-DOPA PET imaging study. *Psychopharmacology* 231: 2251–2259. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3523-4>

- Bloomfield MAP, Ashok AH, Volkow ND, Howes OD (2016) The effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature* 539:369–377.
<https://doi.org/10.1038/nature20153>
- Bossong MG, Mehta MA, Van Berckel BNM et al (2015) Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum. *Psychopharmacology* 232:2723–2729.
<https://doi.org/10.1007/s00213-015-3915-0>
- Brezing CA, Levin FR (2018) The current state of pharmacological treatments for cannabis use disorder and withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 43:173–194.
<https://doi.org/10.1038/npp.2017.212>
- Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N (2016) Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition—a systematic review. *Biol Psychiatry* 79:557–567. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.002>
- Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Thostenson JD, Bursac Z (2008) Comparison of Cannabis and tobacco withdrawal: severity and contribution to relapse. *J Subst Abuse Treat* 35:362–368. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2008.01.002>
- Caballero A, Tseng KY (2012) Association of cannabis use during adolescence, prefrontal CB1 receptor signaling, and schizophrenia. *Front Pharmacol* 3:101.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00101>
- Caprioli D, Justinova Z, Venniro M, Shaham Y (2017) Effect of novel allosteric modulators of metabotropic glutamate receptors on drug self-administration and relapse: a review of preclinical studies and their clinical implications. *Biol Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.018>
- Carliner H, Brown QL, Sarvet AL, Hasin DS (2017) Cannabis use, attitudes, and legal status in the U.S.: a review. *Prev Med (Baltim)*.
<https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.07.008>
- Colizzi M, McGuire P, Pertwee RG, Bhattacharyya S (2016) Effect of cannabis on glutamate signalling in the brain: a systematic review of human and animal evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 64:359–381. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.010>
- Crippa JAS, Derenusson GN, Chagas MHN, Atakan Z, Martín-Santos R, Zuardi AW, Hallak JEC (2012) Pharmacological interventions in the treatment of the acute effects of cannabis: a systematic review of literature. *Harm Reduct J* 9:7.
<https://doi.org/10.1186/1477-7517-9-7>
- Curran HV, Freeman TP, Mokrysz C, Lewis DA, Morgan CJA, Parsons LH (2016) Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nat Rev Neurosci* 17:293–306.
<https://doi.org/10.1038/nrn.2016.28>
- Cutando L, Busquets-García A, Puighearnan E, Gomis-González M, Delgado-García JM, Gruart A, Maldonado R, Ozaita A (2013) Microglial activation underlies

cerebellar deficits produced by repeated cannabis exposure. *J Clin Invest* 123:2816–2831. <https://doi.org/10.1172/JCI67569>

- Cuttler C, Spradlin A, Nusbaum AT, Whitney P, Hinson JM, McLaughlin RJ (2017) Blunted stress reactivity in chronic cannabis users. *Psychopharmacology* 234:2299–2309. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4648-z>
- D’Souza DC, Cortes-Briones JA, Ranganathan M, Thurnauer H, Creatura G, Surti T, Planeta B, Neumeister A, Pittman B, Normandin MD, Kapinos M, Ropchan J, Huang Y, Carson RE, Skosnik PD (2016) Rapid changes in cannabinoid 1 receptor availability in cannabis- dependent male subjects after abstinence from cannabis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 1:60–67. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2015.09.008>
- Danovitch I, Gorelick DA (2012) State of the art treatments for cannabis dependence. *Psychiatr Clin North Am* 35:309–326. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2012.03.003>
- Davis JP, Smith DC, Morpew JW, Lei X, Zhang S (2016) Cannabis withdrawal, posttreatment abstinence, and days to first cannabis use among emerging adults in substance use treatment. *J Drug Issues* 46:64–83. <https://doi.org/10.1177/0022042615616431>
- Dorard G, Berthoz S, Phan O, Corcos M, Bungener C (2008) Affect dysregulation in cannabis abusers: a study in adolescents and young adults. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17:274–282. <https://doi.org/10.1007/s00787-007-0663-7>
- Dow-Edwards D, Silva L (2017) Endocannabinoids in brain plasticity: cortical maturation, HPA axis function and behavior. *Brain Res* 1654:157–164. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.08.037>
- Draycott B, Loureiro M, Ahmad T, Tan H, Zunder J, Laviolette SR (2014) Cannabinoid transmission in the prefrontal cortex bi-phasically controls emotional memory formation via functional interactions with the ventral tegmental area. *J Neurosci* 34:13096–13109. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1297-14.2014>
- ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S et al (2016) Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995–2014): analysis of current data in the United States. *Biol Psychiatry* 79:613–619. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.01.004>
- Filbey FM, Dunlop J, Myers US (2013) Neural effects of positive and negative incentives during marijuana withdrawal. *PLoS One* 8: e61470. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061470>
- Filbey FM, Dunlop J, Ketcherside A, Baine J, Rhinehardt T, Kuhn B, DeWitt S, Alvi T (2016) fMRI study of neural sensitization to hedonic stimuli in long-term, daily cannabis users. *Hum Brain Mapp* 37:3431–3443. <https://doi.org/10.1002/hbm.23250>
- Food and Drug Administration (2007) FDA briefing document. NDA 21- 888. Zimulti (rimonabant) tablets, 20 mg. Sanofi Aventis. Advisory Committee–June 13, 2007

- Gates P, Albertella L, Copeland J (2016) Cannabis withdrawal and sleep: a systematic review of human studies. *Subst Abus* 37:255–269. <https://doi.org/10.1080/08897077.2015.1023484>
- Gilman JM, Kuster JK, Lee S, Lee MJ, Kim BW, Makris N, van der Kouwe A, Blood AJ, Breiter HC (2014) Cannabis use is quantitatively associated with nucleus accumbens and amygdala abnormalities in young adult recreational users. *J Neurosci* 34:5529–5538. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4745-13.2014>
- Goyal H, Awad HH, Ghali JK (2017) Role of cannabis in cardiovascular disorders. *J Thorac Dis* 9:2079–2092. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.104>
- Hasin DS (2018) US epidemiology of cannabis use and associated problems. *Neuropsychopharmacology* 43:195–212. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.198>
- Hasin DS, Saha TD, Kerridge BT, Goldstein RB, Chou SP, Zhang H, Jung J, Pickering RP, Ruan WJ, Smith SM, Huang B, Grant BF (2015) Prevalence of marijuana use disorders in the United States between 2001–2002 and 2012–2013. *JAMA Psychiat* 72:1235–1242. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1858>
- Seutin V, Scuvée-Moreau J, Quertemont E. *Regards croisés sur le cannabis*. Editions Mardaga; 2010, pp 28.
- Vaporisateur de Cannabis - Tests & Conseils [Internet]. Vaporisateur de Cannabis. [cité 10 janv 2016]. Disponible sur: <https://www.vaporisateur-cannabis.fr/>
- Senon J-L, Valleur M, Richard D. *Dictionnaire des drogues et des dépendances*. Paris: Larousse; 2009, pp 751.
- Beck F, Legleye S, Spilka S. L'usage de cannabis chez les adolescents et les jeunes adultes : comparaison des consommations européennes. *Santé Publique*.
- ⁱ Goullé J-P, Saussereau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). *Annales Pharmaceutiques Françaises*. Août 2008;66(4):232-44.
- Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *The British Journal of Psychiatry*. 1 févr 2001;178(2):101-6.
- Cannabinoïdes de synthèse : aspects pharmacologiques [Internet]. [cité 9 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/passerelle.univrennes1.fr/science/article/pii/S2352007814001280>
- Institut national de la santé et de la recherche médicale (France). *Cannabis: quels effets sur le comportement et la santé?* Paris: INSERM; 2001, pp 428.

- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of acannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990;346(6284):561-4.
- Moldrich G, Wenger T. Localization of the CB1 cannabinoid receptor in the rat brain. An immunohistochemical study. *Peptides*. nov 2000;21(11):1735-42. 120
- Garrett ER. Pharmacokinetics and disposition of delta 9-tetrahydrocannabinol and its metabolites. *Adv Biosci*. déc 1977;22-23:105-21.
- Lee D, Vandrey R, Milman G, Bergamaschi M, Mendu DR, Murray JA, et al. Oralfluid/plasma cannabinoid ratios following controlled oral THC and smoked cannabisadministration. *Anal Bioanal Chem*. 6 juill 2013; 405(23):7269-79.
- Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *The British Journal of Psychiatry*. 1 févr 2001;178(2):101-6.
- Cannabinoïdes de synthèse : aspects pharmacologiques [Internet]. [cité 9 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/passerelle.univrennes1.fr/science/article/pii/S2352007814001280>
- Institut national de la santé et de la recherche médicale (France). Cannabis: quels effets sur le comportement et la santé? Paris: INSERM; 2001, pp 428.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of acannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*.1990;346(6284):561-4.
- Moldrich G, Wenger T. Localization of the CB1 cannabinoid receptor in the rat brain. An immunohistochemical study. *Peptides*. nov 2000;21(11):1735-42.
17. Bouaboula M, Casellas P. Récepteurs cannabinoïdes. *Doul et analg*. Déc 2001;14(4):207-11.
- What Is -- and What Causes -- the Marijuana « High »? - Medical Marijuana - ProCon.org [Internet]. [cité 20 nov 2015]. Disponible sur: <http://medicalmarijuana.procon.org/view.answers.php?questionID=642>
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. 1993 [cité 8 nov 2015]; Disponible sur: <http://www.nature.com/nature/journal/v365/n6441/abs/365061a0.html>
- The mechanism of action of cannabis [Internet]. [cité 12 nov 2015].

Chapitre 3:

1. TurnerCE,ElsohlyMA,BoerenEG.ConstituentsofCannabis sativa L. XVII. A review of the natural constituents. *J Nat Prod*. 1980;43(2):169–234.
2. FelderCC,GlassM.Cannabinoidreceptorsandtheirendogenousagonists.*AnnuRevPharmacolToxicol*.1998;38:179– 200.

3. Hart CL, Ward AS, Haney M, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Comparison of smoked marijuana and oral delta(9)-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology (Berlin)*. 2002;164(4):407–15.
4. Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, et al. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(5):545–54.
6. Haney M. Effects of smoked marijuana in healthy and HIV+ marijuana smokers. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(11 Suppl):34S–40.
7. Cooper ZD, Haney M. Cannabis reinforcement and dependence: role of the cannabinoid CB1 receptor. *Addict Biol*. 2008;13(2):188–95.
8. Haney M. Self-administration of cocaine, cannabis and heroin in the human laboratory: benefits and pitfalls. *Addict Biol*. 2009;14(1):9–21.
9. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nasser J, Bennett A, Zubaran C, et al. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC and valproate. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(1):158–70.
10. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Reed SC, Foltin RW. Effects of THC and lofexidine in a human laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology (Berlin)*. 2008;197(1):157–68.
11. Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Moore BA, Bahrenburg B. Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. *Drug Alcohol Depend*. 2007;86(1):22–9.
12. Vandrey R, Stitzer ML, Mintzer MZ, Huestis MA, Murray JA, Lee D. The dose effects of short-term dronabinol (oral THC) maintenance in daily cannabis users. *Drug Alcohol Depend*. 2013;128(1–2):64–70.
13. Hart CL, Haney M, Ward AS, Fischman MW, Foltin RW. Effects of oral THC maintenance on smoked marijuana self-administration. *Drug Alcohol Depend*. 2002;67(3):301–9.
14. • Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, Cheng W, Nunes EV. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2011;116(1–3):142–50. *This is a large, well-designed, clinical trial of synthetic THC, dronabinol (40 mg/day) in combination with behavioral therapies for the treatment of cannabis dependence. The study found that dronabinol decreased withdrawal symptoms (as had been previously shown in laboratory studies) and increased study retention but did not increase abstinence.*
15. • Haney M, Cooper ZD, Bedi G, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Nabilone decreases marijuana withdrawal and a laboratory measure of marijuana relapse. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(8):1557–65. *A recent and promising laboratory study reporting that the THC analog nabilone (6–8 mg/day) was able to reduce both marijuana withdrawal symptoms and relapse at doses that do not produce intoxication. These data strongly support further clinical testing.*
16. Bedi G, Cooper ZD, Haney M. Subjective, cognitive and cardiovascular dose-effect profile of nabilone and dronabinol in marijuana smokers. *Addict Biol*. 2013;18(5):872–81.

17. Fraser AD, Meatherall R. Lack of interference by nabilone in the EMIT d.a.u. cannabinoid assay, Abbott TDx cannabinoid assay, and a sensitive TLC assay for delta 9-THC-carboxylic acid. *J Anal Toxicol.* 1989;13(4):240.
18. Schlosburg JE, Carlson BL, Ramesh D, Abdullah RA, Long JZ, Cravatt BF, et al. Inhibitors of endocannabinoid metabolizing enzymes reduce precipitated withdrawal responses in THC-dependent mice. *AAPS J.* 2009;11(2):342–52.
19. Crippa JA, Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Queiroz RH, Bergamaschi M, Chagas MH, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(2):162–4.
20. Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, Montebello M, Sadler C, et al. (2013) A randomized controlled trial of nabiximols (Sativex®) as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal. *JAMA Psychiatry.* In Press.
21. Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, Hanus LO. Cannabidiol—recent advances. *Chem Biodivers.* 2007;4(8):1678–92.
22. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol.* 2001;134(4):845–52.
24. Campos AC, de Paula SV, Carvalho MC, Ferreira FR, Vicente MA, Brandão ML, et al. Involvement of serotonin-mediated neurotransmission in the dorsal periaqueductal gray matter on cannabidiol chronic effects in panic-like responses in rats. *Psychopharmacology (Berlin).* 2013;226(1):13–24.
25. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2012;2:e94.
26. Mahgoub M, Keun-Hang SY, Sydorenko V, Ashoor A, Kabbani N, Al Kury L, et al. Effects of cannabidiol on the function of $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol.* 2013;720(1–3):310–9.
27. Justinova Z, Mascia P, Wu HQ, Secci ME, Redhi GH, Panlilio LV, et al. Reducing cannabinoid abuse and preventing relapse by enhancing endogenous brain levels of kynurenic acid. *Nat Neurosci.* 2013;16(11):1652–61.
28. Comer SD, Sullivan MA, Hulse GK. Sustained release naltrexone: novel treatment for opioid dependence. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16(8):1285–94.
29. Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, Preston KL, Nelson RA, Moolchan ET, et al. Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(4):322–8.
30. Huestis MA, Boyd SJ, Heishman SJ, Preston KL, Bonnet D, Le Fur G, et al. Single and multiple doses of rimonabant antagonize acute effects of smoked cannabis in male cannabis users. *Psychopharmacology (Berlin).* 2007;194(4):505–15.
31. Le Foll B, Gorelick DA, Goldberg SR. The future of endocannabinoid-oriented clinical research after CB1 antagonists. *Psychopharmacology (Berlin).* 2009;205(1):171–4.

32. Fong TM, Heymsfield SB. Cannabinoid-1 receptor inverse agonists: current understanding of mechanism of action and unanswered questions. *Int J Obes (Lond)*.2009;33(9):947–55.
33. Robledo P, Berrendero F, Ozaita A, Maldonado R. Advances in the field of cannabinoid—opioid cross-talk. *Addict Biol*. 2008;13(2):213–24.
34. Scavone JL, Sterling RC, Van Bockstaele EJ. Cannabinoid and opioid interactions: implications for opiate dependence and with- drawal. *Neuroscience*.2013;248:637–54.
35. Braidia D, Pozzi M, Parolaro D, Sala M. Intracerebral self- administration of the cannabinoid receptor agonist CP 55,940 in the rat: interaction with the opioid system. *Eur J Pharmacol*.2001;413(2–3):227–34.
36. Navarro M, Carrera MR, FrattaW,ValverdeO,Cossu G, Fattore L, et al.Functionalinteractionbetweenopioidandcannabinoidrecep-torsindrugsself-administration.*JNeurosci*.2001;21(14):5344–50.
37. Justinova Z, Tanda G, Munzar P, Goldberg SR. The opioid antag- onist naltrexone reduces the reinforcing effects of delta 9 tetrahydrocannabinol (THC) in squirrel monkeys. *Psychopharmacology (Berlin)*.2004;173(1–2):186–94.
38. Cooper ZD, Haney M. Opioid antagonism enhances marijuana's effects in heavy marijuana smokers. *Psychopharmacology (Berlin)*.2010;211(2):141–8.
39. Haney M, Bedi G, Cooper Z. Chronic naltrexone modulates marijuana’s reinforcing, subjective and cardiovascular effects. *Neuropsychopharmacology*.2012;38:S346.
40. Liappas J, Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Rabavilas A. Mirtazapine and venlafaxine in the management of collateral psychopathology during alcohol detoxification. *ProgNeuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(1):55–60.
41. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Reed SC, Cooper ZD, et al. Effectsofbaclofen and mirtazapine onalaboratory modelof marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology (Berlin)*. 2010;211(2):233–44. Weinstein AM, Miller H, Bluvstein I, Rapoport E, Schreiber S, Bar-
42. Hamburger R, et al. Treatment of cannabis dependence using escitalopram in combination with cognitive-behavior therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2014;40(1):16–22.
43. McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, Carpenter MJ, Wahlquist AE, Simpson SA, et al. A placebo-controlled trial of buspirone for the treatment of marijuana dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2009;105(1–2):132–8.
44. Cornelius JR, Bukstein OG, Douaihy AB, Clark DB, Chung TA, Daley DC, et al. Double-blind fluoxetine trial in comorbid MDD- CUD youth and young adults. *Drug Alcohol Depend*. 2010;112(1– 2):39–45.
45. Levin FR, Mariani J, Brooks DJ, Pavlicova M, Nunes EV, Agosti V, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of venlafaxine-extended release for co-occurring cannabis dependence and depressive disorders. *Addiction*. 2013;108(6):1084–94.
46. Prescott AP, Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA. γ -Amino butyric acid and glutamate abnormalities in adolescent chronic marijuana smokers. *Drug Alcohol Depend*. 2013;129(3):232–9.

47. Lile JA, Kelly TH, Hays LR. Separate and combined effects of the GABA (B) agonist baclofen and Δ^9 -THC in humans discriminating Δ^9 -THC. *Drug Alcohol Depend.* 2012;126(1–2):216–23.
48. Vandrey R, Smith MT, McCann UD, Budney AJ, Curran EM. Sleep disturbance and the effects of extended-release zolpidem during cannabis withdrawal. *Drug Alcohol Depend.* 2011;117(1):38–44.
49. Lanneau C, Green A, Hirst WD, Wise A, Brown JT, Donnier E, et al. Gabapentin is not a GABAB receptor agonist. *Neuropharmacology.* 2001;41(8):965–75.
50. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6(1):108–13.
51. Almela P, Navarro-Zaragoza J, García-Carmona JA, Mora L, Hidalgo J, Milanés MV, et al. Role of corticotropin-releasing factor (CRF) receptor-1 on the catecholaminergic response to morphine withdrawal in the nucleus accumbens (NAc). *PLoS One.* 2012;7(10):e47089.
52. Mason BJ, Crean R, Goodell V, Light JM, Quello S, Shadan F, et al. A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(7):1689–98.
53. Kau KS, Madayag A, Mantsch JR, Grier MD, Abdulhameed O, Baker DA. Blunted cystine-glutamate antiporter function in the nucleus accumbens promotes cocaine-induced drug seeking. *Neuroscience.* 2008;155(2):530–7.
54. Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(3):167–77.
55. Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, DeSantis SM, Kryway E, Hartwell KJ, et al. A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry.* 2012;169(8):805–12.
56. Buckley PF. Broad therapeutic uses of atypical antipsychotic medications. *Biol Psychiatry.* 2001;50(11):912–24.
57. Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z, Pohlmann K, Jordan W, Meier A, et al. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berlin).* 2004;174(3):421–9.
58. Cooper ZD, Foltin RW, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Haney M. A human laboratory study investigating the effects of quetiapine on marijuana withdrawal and relapse in daily marijuana smokers. *Addict Biol.* 2013;18(6):993–1002.
59. Bowen R, McIlwrick J, Baetz M, Zhang X. Lithium and marijuana withdrawal. *Can J Psychiatry.* 2005;50(4):240–1.
60. Winstock AR, Lea T, Copeland J. Lithium carbonate in the management of cannabis withdrawal in humans: an open-label study. *J Psychopharmacol.* 2009;23(1):84–93.
61. Cui SS, Bowen RC, Gu GB, Hannesson DK, Yu PH, Zhang X. Prevention of cannabinoid withdrawal syndrome by lithium: involvement of oxytocinergic neuronal activation. *J Neurosci.* 2001;21(24):9867–76.
62. McRae-Clark AL, Baker NL, Maria MM, Brady KT. Effect of oxytocin on craving and stress response in marijuana-dependent individuals: a pilot study. *Psychopharmacology (Berlin).* 2013;228(4):623–31.

63. Haney M, Bedi G, Cooper ZD, Glass A, Vosburg SK, Comer SD, et al. Predictors of marijuana relapse in the human laboratory: robust impact of tobacco cigarette smoking status. *Biol Psychiatry* 2013;73(3):242–8.

Pratique

Atomoxetine

- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988; 56:893–897. [PubMed: 3204199]
- Beck AT, Rickels K. Assessment of depression: the depression inventory. *Modern problems of pharmacopsychiatry*. 1974; 7:151. [PubMed: 4412100]
- Budney AJ, Higgins ST, Radonovich KJ. Adding voucher-based incentives to coping skills and motivational enhancement improves outcomes during treatment for marijuana dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2000; 68:1051–1061. [PubMed: 11142539]
- Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry*. 2004; 161:1967–1977. [PubMed: 15514394]
- Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Moore BA, Bahrenburg B. Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 86:22–29. [PubMed: 16769180]
- Croci T, Manara L, Aureggi G, Guagnini F, Rinaldi-Carmona M, Maffrand JP, Le Fur G, Mukenge S, Ferla G. In vitro functional evidence of neuronal cannabinoid CB1 receptors in human ileum. *Br J Pharmacol*. 1998; 125:1393–1395. [PubMed: 9884065]
- Dennis M, Godley SH, Diamond G, Tims FM, Babor T, Donaldson J, Liddle H, Titus JC, Kaminer Y, Webb C, Hamilton N, Funk R. The Cannabis Youth Treatment (CYT) Study: main findings from two randomized trials.[see comment]. *J Subst Abuse Treat*. 2004; 27:197–213. [PubMed: 15501373]
- Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nasser J, Bennett A, Zubarán C, Foltin RW. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29:158–170. [PubMed: 14560320]
- Haney M, Hart CL, Ward AS, Foltin RW. Nefazodone decreases anxiety during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 165:157–165. [PubMed: 12439626]
- Haney M, Ward AS, Comer SD, Hart CL, Foltin RW, Fischman MW. Bupropion SR worsens mood during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001; 155:171–179. [PubMed: 11401006]
- Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, Preston KL, Nelson RA, Moolchan ET, Frank RA. Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. [see comment]. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58:322–328. [PubMed: 11296091]
- Izzo AA, Mascolo N, Capasso F. Forgotten target for marijuana: the endocannabinoid system in the gut.[comment]. *Trends Pharmacol Sci*. 2000; 21:372–373. [PubMed: 11203389]
- Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, Johnson M, Gustafsson P, Dahlstrom K, Gillberg CG, Forssberg H, Westerberg H. Computerized training of working memory in

- children with ADHD--a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005; 44:177–186. [PubMed: 15689731]
- Krain AL, Castellanos FX. Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev*. 2006; 26:433–444. [PubMed: 16480802]
 - Kratochvil CJ, Wilens TE, Upadhyaya H. Pharmacological management of a youth with ADHD, marijuana use, and mood symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45:1138–1141. [PubMed: 16926622]
 - Levin FR, McDowell D, Evans SM, Nunes E, Akerele E, Donovan S, Vosburg SK. Pharmacotherapy for marijuana dependence: a double-blind, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium. *Am J Addict*. 2004; 13:21–32. [PubMed: 14766435]
 - McLellan AT, Kushner H, Metzger D, Peters R, Smith I, Grissom G, Pettinati H, Argeriou M. The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. *J Subst Abuse Treat*. 1992; 9:199–213. [PubMed: 1334156]
 - McRae AL, Brady KT, Carter RE. Buspirone for treatment of marijuana dependence: a pilot study. *Am J Addict*. 2006; 15:404. [PubMed: 16966201]
 - Pope HG, Gruber A, Yurgelun-Todd D. The residual neuropsychological Effects of cannabis: the current status of research. *Drug Alcohol Depend*. 1995; 38:25–34. [PubMed: 7648994]
 - Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Moeller MR. High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31:2296–2303. [PubMed: 16572123]
 - SAMHSA. DHHS Publication No SMA 05-4062 NSDUH Series H-28. 2005. Results from the 2004 National Survey on Drug Use and Mental Health.
 - Sobell, L.; Sobell, M. Timeline follow-back: A technique for assessing self-reported alcohol consumption. In: Allen, LA., editor. *Measuring Alcohol Consumption*. The Humana Press; 1992.
 - Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, Christiansen K, McRee B, Vendetti J. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*. 2002; 287:1123–1131. [PubMed: 11879109]
 - Stephens RS, Roffman RA, Curtin L. Comparison of extended versus brief treatments for marijuana use. *J Consult Clin Psychol*. 2000:898–908. [PubMed: 11068976]
 - Wilens TE. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorders. *Am J Psychiatry*. 2006; 163:2059–2063. [PubMed: 17151154]

Baclofène

- Addolorato, G., Caputo, F., Capristo, E., Colombo, G., Gessa, G.L. and Gasbarrini, G. (2000) Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II—preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 24: 67–71.
- Addolorato, G., Caputo, F., Capristo, E., Domenicali, M., Bernardi, M., Janiri, L. *et al.* (2002) Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcoholism* 37: 504–508.
- Addolorato, G., Leggio, L., Agabio, R., Colombo, G. and Gasbarrini, G. (2006) Baclofen: a new drug for the treatment of alcohol dependence. *Int J Clin Practice* 60: 1003–1008.
- Allsop, D.J., Norberg, M.M., Copeland, J., Fu, S. and Budney, A.J. (2011) The Cannabis Withdrawal Scale development: Patterns and predictors of cannabis withdrawal and distress. *Drug Alcohol Dependence* 119: 123–129.
- Budney, A. and Hughes, J. (2006) The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry* 19: 233–238.

- Clapper, J., Mangieri, R. and Piomelli, D. (2009) The endocannabinoid system as a target for the treatment of cannabis dependence. *Neuropharmacology* 56(Suppl. 1): 235–243.
- Fattore, L., Fadda, P., Spano, M.S., Pistis, M. and Fratta, W. (2008) Neurobiological mechanisms of cannabinoid addiction. *Mol Cell Endocrinol* 286(1–2 Suppl. 1): S97–S107.
- Haney, M., Hart, C.L., Vosburg, S.K., Comer, S.D., Reed, S.C., Cooper, Z.D. *et al.* (2010) Effects of baclofen and mirtazapine on a laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology* 211: 233–244.
- Hart, C. (2005) Increasing treatment options for cannabis dependence: a review of potential pharmacotherapies. *Drug Alcohol Dependence* 80: 147–159.
- Legleye, S., Kraus, L., Piontek, D., Phan, O. and Jouanne, C. (2012) Validation of the Cannabis Abuse Screening Test in a sample of cannabis inpatients. *Eur Addict Res* 18: 193–200.
- Lile, J., Kelly, T. and Hays, L. (2012) Separate and combined effects of the GABA(B) agonist baclofen and Δ^9 -THC in humans discriminating Δ^9 -THC. *Drug Alcohol Dependence* 126: 216–223.
- Nanjappa, S.B., Shivappa, M., Chand, P.K., Murthy, P. and Benegal, V. (2010) Baclofen in cannabis dependence syndrome. *Biol Psychiatry* 68: 9–10.
- Perkonig, A., Goodwin, R.D., Fiedler, A., Behrendt, S., Beesdo, K., Lieb, R. *et al.* (2008) The natural course of cannabis use, abuse and dependence during the first decades of life. *Addiction (Abingdon, England)* 103: 439–449.
- Shoptaw, S., Yang, X., Rotheram-Fuller, E.J., Hsieh, Y.C., Kintaudi, P.C., Charuvastra, V.C. *et al.* (2003) Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. *J Clin Psychiatry* 64: 1440–1448.
- Stallings, W. and Schrader, S. (2007) Baclofen as prophylaxis and treatment for alcohol withdrawal: a retrospective chart review. *J Okla State Med Assoc* 100: 354–360.
- Tanda, G. and Goldberg, S. (2003) Cannabinoids: reward, dependence, and underlying neurochemical mechanisms - a review of recent preclinical data. *Psychopharmacology* 169: 115–134.
- Vandrey, R. and Haney, M. (2009) Pharmacotherapy for cannabis dependence: how close are we? *CNS Drugs* 23: 543–553.

Bupropion

1. Jones RT, Benowitz NL, Herning RI. Clinical relevance of cannabis tolerance and dependence. *J Clin Pharmacol.* 1981;21(Suppl 8–9):143S–52.
2. Tennant FS. The clinical syndrome of marijuana dependence. *Psychiatric Annals.* 1986;16:225–34.
3. Budney AJ, Moore BA, Vandrey RG, Hughes JR. The time course and significance of cannabis withdrawal. *J Abnorm Psychol.* 2003;112(3):393–402.
4. Kouri EM, Pope HG. Abstinence symptoms during withdrawal from chronic marijuana use. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2000;8(4):483–92.

5. Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Novy PL. Marijuana abstinence effects in marijuana smokers maintained in their home environment. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(10):917–24.
6. Budney AJ, Novy PL, Hughes JR. Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. *Addiction*. 1999;94(9):1311–22.
7. Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;141(4):395–404.
8. Haney M, Ward AS, Comer SD, Hart CL, Foltin RW, Fischman MW. Bupropion SR worsens mood during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;155(2):171–9.
9. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders (Research Version)* 2002, NY: Biometrics Research, NY State Psychiatric Institute.
10. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Guilleminault C, Zarcone VP, Spiegel R. Self-reports versus sleep laboratory findings in 122 drug-free subjects with complaints of chronic insomnia. *Am J Psychiatry*. 1976;133(12):1382–8.
11. Baddeley AD. A 3-minute reasoning test based on grammatical transformations. *Psychon Sci*. 1968;10:341–2.
12. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561–71.
13. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893–7.
14. DiClemente CC, Hughes SO. Stages of change profiles in outpatient alcoholism treatment. *J Subst Abuse*. 1990;2(2):217–35.
15. Sadeh A, Alster J, Urbach D, Lavie P. Actigraphically based automatic bed time sleep wake scoring: Validity and clinical applications. *J Ambulatory Monitoring*. 1989;2:209–216.
16. Del Boca FK, Kranzler HR, Brown J, Korner PF. Assessment of medication compliance in alcoholics through UV light detection of a riboflavin tracer. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20:1412–17.
17. Huestis MA, Cone EJ. Differentiating new marijuana use from residual drug excretion in occasional marijuana users. *J Anal Toxicol*. 1998;22(6):445–54.
18. Huestis MA, Mitchell JM, Cone EJ. Detection times of marijuana metabolites in urine by immunoassay and GC-MS. *J Anal Toxicol*. 1995;19(6):443–9.
19. Huestis MA, Mitchell JM, Cone EJ. Urinary excretion profiles of 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol in humans after single smoked doses of marijuana. *J Anal Toxicol*. 1996;20(6):441–52.
20. Steinberg KL, Roffman RA, Carroll KM, et al. Tailoring cannabis dependence treatment for a diverse population. *Addiction*. 2002;97 Suppl 1: 135–42.
21. Project MRG. Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Project Match post treatment drinking outcomes. *J Stud Alcohol*. 1997;58:7–29.
22. Stephens RS, Babor TF, Kadden R, Miller M. The Marijuana Treatment Project: rationale, design and participant characteristics. *Addiction*. 2002; 97 Suppl 1:109–24.
23. Sinha R, Easton C, Renee-Aubin L, Carroll KM. Engaging young probation referred marijuana-abusing individuals in treatment: a pilot trial. *Am J Addict*. 2003;12(4):314–23.

24. Bien TH, Miller WR, Tonigan JS. Brief interventions for alcohol problems: a review. *Addiction*.1993;88(3):315–35.
25. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med*. 1997;337(17):1195–202.
26. Jorenby D. Clinical efficacy of bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs*. 2002;62 Suppl 2:25–35.
27. Vandrey RG, Budney AJ, Hughes JR, Liguori A. A within-subject comparison of withdrawal symptoms during abstinence from cannabis, tobacco, and both substances. *Drug Alcohol Depend*. 2008;92(1–3):48–54.
28. Vandrey RG, Budney AJ, Moore BA, Hughes JR. A cross-study comparison of cannabis and tobacco withdrawal. *Am J Addict*. 2005;14(1):54–63.
29. Carpenter KM, McDowell D, Brooks DJ, Cheng WY, Levin FR. A preliminary trial: Double-blind comparison of nefazodone, bupropion-SR, and placebo in the treatment of cannabis dependence. *Am J Addict*. 2009;18: 53–64.
30. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*. 2002;287(9): 1123–31.
31. Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(10):909–15.
32. Feinberg I, Jones R, Walker J, Cavness C, Floyd T. Effects of marijuana extract and tetrahydrocannabinol on electroencephalographic sleep patterns. *Clin Pharmacol Ther*. 1976;19(6):782–94.
33. Feinberg I, Jones R, Walker JM, Cavness C, March J. Effects of high dosage delta-9-tetrahydrocannabinol on sleep patterns in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;17(4):458–66.
34. Karacan I, Fernandez-Salas A, Coggins WJ, et al. Sleep electroencephalographic-electrooculographic characteristics of chronic marijuana users: Part I. *Ann N Y Acad Sci*. 1976;282:348–74.
35. Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Abstinence symptoms following oral THC administration to humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;141(4):385–94.
36. Budney AJ, Higgins ST, Radonovich KJ, Novy PL. Adding voucher-based incentives to coping skills and motivational enhancement improves outcomes during treatment for marijuana dependence. *J Consult Clin Psychol*. 2000;68(6):1051–61.
37. PDR, *Physicians' Desk Reference (56th Edition)* 2002, Montvale, NJ: Thompson PDR.

Divalproex et le THC oral

- Ajilore O, Stickgold R, Rittenhouse CD, Hobson JA (1995). Nightcap: laboratory and home-based evaluation of a portable sleep monitor. *Psychophysiology* 32: 92–98.
- Apelt S, Emrich HM (1990). Sodium valproate in benzodiazepine withdrawal. *Am J Psychiatry* 147: 950–951.
- Armitage R, Trivedi M, Hoffmann R, Rush AJ (1997). Relationship between objective and subjective sleep measures in depressed patients and healthy controls. *Depression Anxiety* 5: 97–102.

- Boyd S, Gorelick D, Huestis M, Heishman S, Dermand JC, Nides MA *et al* (2002). Prevalence and persistence of withdrawal symptoms reported by a non-treatment sample of marijuana smokers. *Drug Alcohol Depend* 66: S19.
- Brady KT, Myrick H, Henderson S, Coffey SF (2002). The use of divalproex in alcohol relapse prevention: a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 67: 323–330.
- Brower KJ, Maddahian E, Low FC, Beresford TP (1988). A comparison of self-reported symptoms and DSM-III-R criteria for cocaine withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse* 14: 347–356.
- Budney AJ, Higgins ST, Radonovich KJ, Novy PL (2000). Adding voucher-based incentives to coping skills and motivational enhancement improves outcomes during treatment for marijuana dependence. *J Consult Clin Psychol* 68: 1051–1061.
- Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Novy PL (2001). Marijuana abstinence effects in marijuana smokers maintained in their home environment. *Arch Gen Psychiatry* 58: 917–924.
- Budney AJ, Moore BA, Vandrey RA, Hughes JR (2002). Onset, magnitude, and duration of abstinence effects following heavy marijuana use. *Drug Alcohol Depend* 66: S23.
- Budney AJ, Novy PL, Hughes JR (1999). Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. *Addiction* 94: 1311–1321.
- Budney AJ, Radonovich KJ, Higgins ST, Wong CJ (1998). Adults seeking treatment for marijuana dependence: a comparison with cocaine-dependent treatment seekers. *Exp Clin Psychopharmacol* 6: 419–426.
- Copeland J, Swift W, Roffman R, Stephens R (2001). A randomized controlled trial of brief cognitive-behavioral interventions for cannabis use disorder. *J Subst Abuse Treatment* 21: 55–64.
- Haney M, Ward AS, Comer SD, Hart CL, Foltin RW, Fischman MW (2001). Bupropion SR worsens mood during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology* 155: 171–179.
- Hart CL, Haney M, Ward AS, Fischman MW, Foltin MW (2002a). Effects of oral THC maintenance on smoked marijuana self-administration. *Drug Alcohol Depend* 67: 301–309.
- Hart C, Ward AS, Haney M, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW (2002b). Comparison of smoked marijuana and oral d9-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology* 164: 407–415.
- Kouri EM, Pope Jr HG (2000). Abstinence symptoms during withdrawal from chronic marijuana use. *Exp Clin Psychopharm* 8: 483–492.
- Levin FR, McDowell D, Evans SM, Akerele E, Donovan S, Nunes E (2003). Pharmacotherapy for marijuana dependence: a double-blind, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium. *Am J Addict* (in press).
- McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD (2000). Drug dependence, a chronic medical illness. *JAMA* 284: 1689–1695. Roffman RA, Stephens RS, Simpson EE, Whitaker DL (1988). Treatment of marijuana dependence: preliminary results. *J Psychoactive Drugs* 20: 129–137.

- SAMHSA (1999). Treatment episode data set, national admission to substance abuse treatment services 1992-1997. Rockville MD: Drug and Alcohol Services. *Information System Series 5-7*.
- Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah M, Elash CA, Gwaltney CJ, Paty JA *et al* (2000). The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. *Psychopharmacology* 148: 33–40.
- Stephens RS, Roffman RA, Curtin L (2000). Extended *versus* brief treatment for marijuana use. *J Consult Clin Psychology* 68: 898–908.
- Stephens RS, Roffman RA, Simpson EE (1993). Adult marijuana users seeking treatment. *J Consult Clin Psychol* 61: 1100–1104.
- Stephens RS, Roffman RA, Simpson EE (1994). Treating adult marijuana dependence: a test of the relapse prevention model. *J Consult Clin Psychology* 62: 92–99.
- Ward AS, Comer SD, Haney M, Foltin RW, Fischman MW (1997). Effects of monetary alternatives on marijuana self-administration by humans. *Behav Pharmacol* 8: 275–286.

Dronabinol

1. Drug Enforcement Administration. [Accessed February, 2013.] Federal Register 64 FR 35928.
1999. Available at: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1999-07-02/pdf/99-16833.pdf>
2. U.S. Food and Drug Administration. [Accessed February, 2013.] Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Available at:
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>
3. Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol*. 2006; 105:1–25. [PubMed: 16540272]
4. Vandrey RG, Budney AJ, Moore BA, et al. A cross-study comparison of cannabis and tobacco withdrawal. *Am J Addict*. Jan-Feb;2005 14(1):54–63. [PubMed: 15804877]
5. Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, et al. Comparison of cannabis and tobacco withdrawal: severity and contribution to relapse. *J Subst Abuse Treat* Dec. 2008; 35(4):362–368.
6. Levin KH, Copersino ML, Heishman SJ, et al. Cannabis withdrawal symptoms in non-treatmentseeking adult cannabis smokers. *Drug Alcohol Depend*. 2010; 111:120–127. [PubMed: 20510550]
7. Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, et al. Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 86:22–29. [PubMed: 16769180]

8. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, et al. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 2011; 116:142–150. [PubMed: 21310551]
9. Vandrey R, Stitzer ML, Mintzer MZ, et al. The dose effects of short-term dronabinol (oral THC) maintenance in daily cannabis users. *Drug Alcohol Depend.* 2012; 128:64–70. [PubMed: 22921474]
10. Karschner EL, Schwilke EW, Lowe RH, et al. Do delta9-tetrahydrocannabinol concentrations indicate recent use in chronic cannabis users? *Addiction.* 2009; 104:2041–2048. [PubMed: 19804462]
11. Bergamaschi MM, Karschner EL, Goodwin RS, et al. Impact of prolonged cannabinoid excretion in chronic daily cannabis smokers' blood on per se drugged driving laws. *Clin Chem.* 2013; 59:519–526. [PubMed: 23449702]
12. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol.* 1992; 16:276–282. [PubMed: 1338215]
13. Huestis MA, Sampson AH, Holicky BJ, et al. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clin Pharmacol Ther.* 1992; 52:31–41. [PubMed: 1320536]
14. Lemberger L, Weiss JL, Watanabe AM, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol. Temporal correlation of the psychologic effects and blood levels after various routes of administration. *N Engl J Med.* 1972; 286:685–688. [PubMed: 5061055]
15. Huestis MA, Elsohly M, Nebro W, et al. Estimating time of last oral ingestion of cannabis from plasma THC and THCCOOH concentrations. *Ther Drug Monit.* 2006; 28:540–544. [PubMed: 16885722]
16. Wall ME, Sadler BM, Brine D, et al. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther.* 1983; 34:352–363. [PubMed: 6309462]
17. Sporkert, F.; Pragst, F.; Ploner, CJ., et al. Pharmacokinetic investigations and delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites after single administration of 10 mg marinol in attendance of a psychiatric study. *The Annual Meeting of The International Association of Forensic Toxicologists; Prague, Czech Republic.* 2001. p. 62
18. Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, et al. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther.* 1980; 28:409–416. [PubMed: 6250760]
19. Goodwin RS, Gustafson RA, Barnes A, et al. Delta(9)-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-delta(9)-tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxy-delta(9)-tetrahydrocannabinol in human plasma after controlled oral administration of cannabinoids. *Ther Drug Monit.* 2006; 28:545–551. [PubMed: 16885723]
20. Schwilke EW, Schwoppe DM, Karschner EL, et al. Delta9-tetrahydrocannabinol (THC), 11-hydroxy-THC, and 11-nor-9-carboxy-THC plasma pharmacokinetics during and after continuous high-dose oral THC. *Clin Chem.* 2009; 55:2180–2189. [PubMed: 19833841]
21. Lowe RH, Karschner EL, Schwilke EW, et al. Simultaneous quantification of delta9-

- tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-delta9-tetrahydrocannabinol, and 11-nor-delta9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in human plasma using two-dimensional gas chromatography, cryofocusing, and electron impact-mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2007; 1163:318–327. [PubMed: 17640656]
22. Hart CL, Haney M, Ward AS, et al. Effects of oral THC maintenance on smoked marijuana selfadministration. *Drug Alcohol Depend*. 2002; 67:301–309. [PubMed: 12127201]
23. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, et al. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29:158–170. [PubMed: 14560320]
24. Huestis, MA. Marijuana. In: Levine, B., editor. *Principles of Forensic Toxicology*. Washington: AACC Press; 2003. p. 246-264.
25. Peat, MA. Distribution of delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites. In: Baselt, RC., editor. *Advances in Analytical Toxicology II*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1989. p. 186-217.

Escitalopram

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;1994.
2. Beck AT. *Depression inventory*. Philadelphia: Center for Cognitive Therapy;1978.
3. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press;1970.
4. McLellan AT, Kushner H, Metzger D, Peters R, Smith I, Grissom G, Pettinati H, Argerio M. The fifth edition of the Addiction Severity Index. *J Sub Abuse Treat* 1992;9:199–213.
5. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989;84:1353–1357.
6. Milin R, Manion I, Dare G, Walker S. Prospective assessment of cannabis withdrawal in adolescents with cannabis dependence: apilot study. *J Am Acad Child Adol Psychiat* 2008;47:174–178.
7. Budney A, Higgins ST, Radonovich KJ, Novy PL. Addingvoucher- based incentives to coping skills and motivational enhancement improves outcome during treatment for marijuana dependence. *J Consulting Clin Psychol* 2000;68:1051–1061.
8. Marlatt GA, Gordon JR. *Relapse prevention*. New York, USA: Guilford Press;1985.
9. Miller WR, Rollnick S. *Motivational interviewing: preparing people to change addictive behavior*. New York: Guilford Press; 1991.
10. Fisher LD, Dixon DO, Herson J, Frankowski RK, Hearron MS, Peace KE. Intention to treat in clinical trials. In: Peace KE, ed. *Statistical issues in drug research and development*. New York: Marcel Dekker; 1990:331–350.
11. Hart CL. Increasing treatment options for cannabis dependence: a review of potential pharmacotherapies. *Drug Alcohol Depend* 2005;80:147–159.

Gabapentine

- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn, Text Revision. American Psychiatric Press: Washington, DC.
- Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W (1996). Comparison of beck depression inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 67: 588–597.
- Bolla KI, Lesage SR, Gamaldo CE, Neubauer DN, Wang NY, Funderburk FR *et al* (2010). Polysomnogram changes in marijuana users who report sleep disturbances during prior abstinence. *Sleep Med* 11: 882–889.
- Budney AJ, Moore BA, Vandrey RG, Hughes JR (2003). The time course and significance of cannabis withdrawal. *J Abnorm Psychol* 112: 393–402.
- Budney AJ, Novy PL, Hughes JR (1999). Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. *Addiction* 94: 1311–1322.
- Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Thostenson JD, Bursac Z (2008). Comparison of cannabis and tobacco withdrawal: severity and contribution to relapse. *J Subst Abuse Treat* 35: 362–368.
- Buysse DJ, Reynolds 3rd CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989). The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28: 193–213.
- Caravati EM (2003). Marijuana and other cannabinoids. In: Dart RC (ed). *Medical Toxicology*, 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA.
- Carpenter KM, McDowell D, Brooks DJ, Cheng WY, Levin FR (2009). A preliminary trial: double-blind comparison of nefazodone, bupropion-SR, and placebo in the treatment of cannabis dependence. *Am J Addict* 18: 53–64.
- Copersino ML, Boyd SJ, Tashkin DP, Huestis MA, Heishman SJ, Derman JC *et al* (2006). Cannabis withdrawal among non-treatment-seeking adult cannabis users. *Am J Addict* 15: 8–14.
- Crean RD, Crane NA, Mason BJ (2011). An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med* 5: 1–8.
- Delis D, Kramer J, Kaplan E (2001). *Manual for the Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)*. Psychological Corporation: San Antonio, TX.
- Donovan DM, Bigelow GE, Brigham GS, Carroll KM, Cohen AJ, Gardin JG *et al* (2011). Primary outcome indices in illicit drug dependence treatment research: systematic approach to selection and measurement of drug use end-points in clinical trials. *Addiction* (e-pub ahead of print).
- Fals-Stewart W, O'Farrell TJ, Freitas TT, McFarlin SK, Rutigliano P (2000). The timeline followback reports of psychoactive substance use by drug-abusing patients: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 68: 134–144.
- Fraser AD, Worth D (1999). Urinary excretion profiles of 11-nor-9-carboxy-delta9 tetrahydrocannabinol: a delta9-THCCOOH to creatinine ratio study. *J Anal Toxicol* 23: 531–534.
- Ghaemi SN, Katzow JJ, Desai SP, Goodwin FK (1998). Gabapentin treatment of mood disorders: a preliminary study. *J Clin Psy* 59: 426–429.

- Goldstein RZ, Volkow ND (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 159: 1642–1652.
- Gueorguieva R, Krystal JH (2004). Move over ANOVA: progress in analyzing repeated- measures data and its reflection in papers published in the Archives of General Psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 61: 310–317.
- Harden CL, Lazar LM, Pick LH, Nikolov B, Goldstein MA, Carson D *et al* (1999). A beneficial effect on mood in partial epilepsy patients treated with gabapentin. *Epilepsia* 40: 1129–1134.
- Huestis MA, Cone EJ (1998). Differentiating new marijuana use from residual drug excretion in occasional marijuana users. *J Anal Toxicol* 22: 445–454.
- Karam-Hage M, Brower KJ (2000). Gabapentin treatment for insomnia associated with alcohol dependence. *Am J Psy* 157: 151.
- Koob GF, Kandel DB, Volkow ND (2008). Psychiatric pathophysiology: addiction. In: Tasman A, Kay J, Lieberman J, First MB, Maj M (eds). *Psychiatry*, 3rd edn. John Wiley & Sons: West Sussex, England.
- Koob GF, Le Moal M (2005). Plasticity of reward neurocircuitry and the ‘dark side’ of drug addiction. *Nature Neurosci* 8: 1442–1444.
- Koob GF, Le Moal M (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol* 59: 29–53.
- Koob GF, Volkow ND (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35: 217.
- Laird NM, Ware JH (1982). Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 38: 963–974.
- Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, Cheng W, Nunes EV (2011). Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 116: 142–150.
- Levin FR, McDowell D, Evans SM, Nunes E, Akerele E, Donovan S *et al* (2004). Pharmacotherapy for marijuana dependence: a double-blind, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium. *Am J Addict* 13: 21–32.
- Levine J, Schooler NR (1986). SAFTEE: a technique for the systematic assessment of side effects in clinical trials. *Psychopharmacol Bull* 22: 343–381.
- Lo HS, Yang CM, Lo HG, Lee CY, Ting H, Tzang BS (2010). Treatment effects of gabapentin for primary insomnia. *Clin Neuropharmacol* 33: 84–90.
- Maldonado R, Berrendero F, Ozaita A, Robledo P (2011). Neurochemical basis of cannabis addiction. *Neuroscience* 181: 1–17.
- Mason BJ, Light JM, Williams LD, Drobos DJ (2009). Proof-of-concept human laboratory study for protracted abstinence in alcohol dependence: effects of gabapentin. *Addict Biol* 14: 73–83.
- McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, Carpenter MJ, Wahlquist AE, Simpson SA *et al* (2009). A placebo-controlled trial of buspirone for the treatment of marijuana dependence. *Drug Alcohol Depend* 105: 132–138.
- McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, Carpenter MJ, White KG, Brady KT (2010). A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Addict* 19: 481–489.

- Neurontin (gabapentin) [package insert LAB-0106-9.0]. Pfizer, New York. Revised January 2007.
- Nordstrom BR, Levin FR (2007). Treatment of cannabis use disorders: a review of the literature. *Am J Addict* 16: 331–342.
- Norusis MJ (2008). *SPSS Statistics 17.0 Advanced Statistical Procedures Companion*. Prentice Hall Inc.: Upper Saddle River, NJ.
- Roberto M, Gilpin NW, O'Dell LE, Cruz MT, Morse AC, Siggins GR *et al* (2008). Cellular and behavioral interactions of gabapentin with alcohol dependence. *J Neurosci* 28: 5762–5771.
- Rodriguez de Fonseca F, Carrera MR, Navarro M, Koob GF, Weiss F (1997). Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science* 276: 2050–2054.
- Salinsky MC, Storzbach D, Spencer DC, Oken BS, Landry T, Dodrill CB (2005). Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. *Neurology* 64: 792–798.
- Sills GJ (2006). The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol* 6: 108–113.
- Smith ML, Barnes AJ, Huestis MA (2009). Identifying new cannabis use with urine creatinine- normalized THCCOOH concentrations and time intervals between specimen collections. *J Anal Toxicol* 33: 185–189.
- Sofuoglu M, Sugarman DE, Carroll KM (2010). Cognitive function as an emerging treatment target for marijuana addiction. *Exp Clin Psychopharmacol* 18: 109–119.
- Stephens RS, Roffman RA, Curtin L (2000). Comparison of extended vs brief treatments for marijuana use. *J Consult Clin Psychol* 68: 898–908.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2007). *Results from the 2006 National Survey on Drug Use and Health: National Findings (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-32, DHHS Publication No. SMA 07-4293)*. SAMHSA: Rockville, MD.
- United Nations Office on Drugs and Crime (2010). *World Drug Report 2010*. United Nations: New York, NY.
- West BT (2009). Analyzing longitudinal data with the linear mixed models procedure in SPSS. *Eval Health Prof* 32: 207–228.
- Wilkinson GS, Robertson GJ (2006). *Wide Range Achievement Test-4 Professional Manual*. Psychological Assessment Resources, Inc: Lutz, FL.
- Xue X, Gange SJ, Zhong Y, Burk RD, Minkoff H, Massad LS *et al* (2010). Marginal and mixed-effects models in the analysis of human papillomavirus natural history data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19: 159–169.

Le NAC

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. fourth. Author; Washington, DC: 2000. text rev
- Avants SK, Margolin A, Holford TR, Kosten TR. A randomized controlled trial of auricular acupuncture for cocaine dependence. *Arc Intern Med*. 2000; 160:2305–2312.

- Baker DA, McFarland K, Lake RW, Shen H, Tang XC, Toda S, Kalivas PW. Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. *Nat Neurosci.* 2003; 6:743–749. [PubMed: 12778052]
- Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA, Jasinski DR, Johnson RE. A clinical trial of buprenorphine: Comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. *Clin Pharmacol Ther.* 1988; 43:72–78. [PubMed: 3275523]
- Budney AJ, Moore BA. Development and consequences of cannabis dependence. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42(Suppl 11):28–33.
- Budney AJ, Moore BA, Rocha HL, Higgins ST. Clinical trial of abstinence-based vouchers and cognitive-behavioral therapies for cannabis dependence. *J Consult Clin Psychol.* 2006; 74:307–316. [PubMed: 16649875]
- Cooper K, Chatters R, Kaltenthaler E, Wong R. Psychological and psychosocial interventions for cannabis cessation in adults: A systematic review short report. *Health Technol Assess.* 2015; 19:1–130.
- Copeland J, Pokorski I. Progress toward pharmacotherapies for cannabis-use disorder: An evidence- based review. *Subst Abuse Rehabil.* 2016; 7:41–53. [PubMed: 27217809]
- First, M., Spitzer, R., Gibbon, M., Williams, J. Structured Clinical Interview for Axis I Disorders, Patient Edition. Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; New York: 2004.
- Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, Le Foll B, Gowing L. Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 5:CD005336.
- Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, DeSantis SM, Kryway E, Hartwell KJ, McRae-Clark AL, Brady KT. A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry.* 2012; 169:805–812. [PubMed: 22706327]
- Haney M, Bedi G, Cooper ZD, Glass A, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Predictors of marijuana relapse in the human laboratory: Robust impact of tobacco cigarette smoking status. *Biol Psychiatry.* 2013; 73:242–248. [PubMed: 22939992]
- Hasin DS, Kerridge BT, Saha TD, Huang B, Pickering R, Smith SM, Jung J, Zhang H, Grant BF. Prevalence and correlates of DSM-5 cannabis use disorder, 2012–2013: Findings from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Am J Psychiatry.* 2016; 173:588–599. [PubMed: 26940807]
- Hasin DS, Saha TD, Kerridge BT, Goldstein RB, Chou SP, Zhang H, Jung J, Pickering RP, Ruan WJ, Smith SM, Huang B, Grant BF. Prevalence of marijuana use disorders in the United States between 2001–2002 and 2012–2013. *JAMA Psychiatry.* 2015; 72:1235–1242. [PubMed:26502112]
- Heishman SJ, Evans RJ, Singleton EG, Levin KH, Copersino ML, Gorelick DA. Reliability and validity of a short form of the Marijuana Craving Questionnaire. *Drug Alcohol Depend.* 2009;102:35–40. [PubMed: 19217724]
- Herron AJ, Mariani JJ, Pavlicova M, Parrinello CM, Bold KW, Levin FR, Nunes EV, Sullivan MA, Raby WN, Bisaga A. Assessment of riboflavin as a tracer

substance: Comparison of a qualitative to a quantitative method of riboflavin measurement. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 128:77–82. [PubMed: 22921475]

- Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, McKay A, Ait-Daoud N, Anton RF, Ciraulo DA, Kranzler HR, Mann K, O'Malley SS, Swift RM. Topiramate for Alcoholism Advisory Board; Topiramate for Alcoholism Study Group, 2007. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA.* 298:1641–1651. [PubMed: 17925516]
- Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika.* 1986; 73:13–22.
- Malcolm R, Kajdasz DK, Herron J, Anton RF, Brady KT. A double-blind, placebo-controlled outpatient trial of pergolide for cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2000; 60:161–168. [PubMed: 10940543]
- Mariani JJ, Brooks D, Haney M, Levin FR. Quantification and comparison of marijuana smoking practices: Blunts, joints, and pipes. *Drug Alcohol Depend.* 2011; 113:249–251. [PubMed: 20863627]
- Marshall K, Gowing L, Ali R, Le Foll B. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 12:CD008940.
- McClure EA, Gipson CD, Malcolm RJ, Kalivas PW, Gray KM. Potential role of N-acetylcysteine in the management of substance use disorders. *CNS Drugs.* 2014; 28:95–106. [PubMed: 24442756]
- McClure EA, Sonne SC, Winhusen T, Carroll KM, Ghitza UE, McRae-Clark AL, Matthews AG, Sharma G, Van Veldhuisen P, Vandrey RG, Levin FR, Weiss RD, Lindblad R, Allen C, Mooney LJ, Haynes L, Brigham GS, Sparenborg S, Hasson AL, Gray KM. Achieving Cannabis Cessation
 - Evaluating N-acetylcysteine Treatment (ACCENT): Design and implementation of a multi-site, randomized controlled study in the National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. *Contemp Clin Trials.* 2014; 39:211–223. [PubMed: 25179587]
- Molton JS, Pang Y, Wang Z, Qiu B, Wu P, Rahman-Shepherd A, Ooi WT, Paton NI. Prospective single-arm interventional pilot study to assess a smartphone-based system for measuring and supporting adherence to medication. *BMJ.* 2016; 6:e014194.
- Montgomery L, Carroll KM, Petry NM. Initial abstinence status and contingency management treatment outcomes: does race matter? *J Consult Clin Psychol.* 2015; 83:473–481. [PubMed: 25798729]
- Montgomery L, Petry NM, Carroll KM. Moderating effects of race in clinical trial participation and outcomes among marijuana-dependent young adults. *Drug Alcohol Depend.* 2012; 126:333–339. [PubMed: 22743160]
- Peters EN, Schwartz RP, Wang S, O'Grady KE, Blanco C. Psychiatric, psychosocial, and physical health correlates of co-occurring cannabis use disorders and nicotine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2014; 134:228–234. [PubMed: 24183498]

- Peterson CM, Apolzan JW, Wright C, Martin CK. Video chat technology to remotely quantify dietary, supplement and medication adherence in clinical trials. *Br J Nutr*. 2016; 116:1646–1655. [PubMed: 27753427]
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59(Suppl. 20):22–33.
- Sobell LC, Sobell MB, Leo GI, Cancilla A. Reliability of a timeline method: Assessing normal drinkers' reports of recent drinking and a comparative evaluation across several populations. *Br J Addict*. 1988; 83:393–402. [PubMed: 3395719]
- Trivedi MH, Greer TL, Rethorst CD, Carmody T, Grannemann BD, Walker R, Warden D, Shores- Wilson K, Stoutenberg M, Oden N, Silverstein M, Hodgkins C, Love L, Seamans C, Stotts A, Causey T, Szucs-Reed RP, Rinaldi P, Myrick H, Straus M, Liu D, Lindblad R, Church T, Blair SN, Nunes EV. Randomized controlled trial comparing exercise to health education for stimulant use disorder: results from the CTN-0037 Stimulant Reduction Intervention Using Dosed Exercise (STRIDE) Study. *J Clin Psychiatry*. 2017; doi: 10.4088/JCP.15m10591
- Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med*. 2014; 370:2219–2227. [PubMed: 24897085]
- Volpicelli, JR., Pettinati, HM., McLellan, AT., O'Brien, CP. Combining Medication and Psychosocial Treatments for Addictions: The BRENDA Approach. Guilford; New York: 2001.
- Winhusen TM, Kropp F, Lindblad R, Douaihy A, Haynes L, Hodgkins C, Chartier K, Kampman KM, Sharma G, Lewis DF, VanVelhuisen P, Theobald J, May J, Brigham GS. Multisite, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial to evaluate the efficacy of bupropion as a relapse-prevention treatment for cocaine dependence. *J Clin Psychiatry*. 2014; 75:757–764. [PubMed: 24911028]

Lithium

- AIHW (2005) Alcohol and Other Drug Treatment Services in Australia 2003–04: Report on the National Minimum Data Set. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare.
- Beck, AT, Steer, RA, Brown, GK (1996) BDI-II Manual, second ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Bowden, CL (1998) Key treatment studies of lithium in manic-depressive illness: efficacy and side effects. *J Clin Psychiatry* 59: 35–36.
- Bowen, R, McIlwrick, J, Baetz, M, Zhang, X (2005) Lithium and marijuana withdrawal. *Can J Psychiatry* 50: 240–241.
- Budney, AJ (2006) Are specific dependence criteria necessary for different substances: how can research on cannabis inform this issue? *Addiction* 101: 125–133.
- Budney, AJ, Hughes, JR (2006) The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry* 19: 233–238.

- Budney, AJ, Hughes, JR, Moore, BA, Novy, PL (2001) Marijuana abstinence effects in marijuana smokers maintained in their home environment. *Arch Gen Psychiatry* 58: 917–924.
- Budney, AJ, Hughes, JR, Moore, BA, Vandrey, R (2004) Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry* 161: 1967–1977.
- Budney, AJ, Moore, BA, Vandrey, RG, Hughes, JR (2003) The time course and significance of cannabis withdrawal. *J Abnorm Psychol* 112: 393–402.
- Budney, AJ, Novy, PL, Hughes, JR (1999) Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. *Addiction* 94: 1311–1322.
- Budney, AJ, Vandrey, RG, Hughes, JR, Moore, BA, Bahrenburg, B (2007) Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. *Drug Alcohol Depend* 86: 22–29.
- Caswell, A, (ed) (2005) MIMS Annual 2005. CMPMedica, Sydney.
- Copeland, J, Gilmour, S, Gates, P, Swift, W (2005) The Cannabis Problems Questionnaire: factor structure, reliability, and validity. *Drug Alcohol Depend* 80: 313–319.
- Copeland, J, Swift, W, Rees, V (2001a) Clinical profile of participants in a brief intervention for cannabis use disorder. *J Subst Abuse Treat* 20: 45–52.
- Copeland, J, Swift, W, Roffman, R, Stephens, R (2001b) A randomized controlled trial of brief cognitive-behavioral interventions for cannabis use disorder. *J Subst Abuse Treat* 21: 55–64.
- Copersino, M, Boyd, S, Tashkin, D, Huestis, M, Heishman, S, Derman, J, Simmons, M, Gorelick, D (2006) Cannabis withdrawal among non-treatment-seeking adult cannabis users. *Am J Addict* 15: 8–14.
- Coppen, A, Abou-Saleh, M, Milln, P, Bailey, J, Wood, K (1983) Decreasing lithium dosage reduces morbidity and side-effects during prophylaxis. *J Affect Disord* 5: 353–362.
- Cui, S-S, Bowen, RC, Gu, G-B, Hannesson, DK, Yu, PH, Zhang, X (2001) Prevention of cannabinoid withdrawal syndrome by lithium: involvement of oxytocinergic neuronal activation. *J Neurosci* 21: 9867–9876.
- Degenhardt, L, Hall, W, Lynskey, M (2003) Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend* 71: 37–48.
- Dennis, M, Titus, J, White, M, Unsicker, J, Hodgkins, D (2002) Global Appraisal of Individual Needs (GAIN): Administration Guide for the GAIN and Related Measures. Bloomington, IL: Chestnut Health Systems.
- Derogatis, LR (1994) Symptom Checklist 90-R: Administration, Scoring and Procedures Manual, third ed. Minneapolis: NCS Pearson.
- Didcott, P, Reilly, D, Swift, W, Hall, W (1997) Long-term cannabis users on the New South Wales North Coast (Monograph 30). Sydney: National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales.
- Fagerström, KO, Kunze, M, Schoberberger, R, Breslau, N, Hughes, JR, Hurt, R D, Puska, P, Ramstrom, L, Zatonski, W (1996) Nicotine dependence versus

smoking prevalence: comparison among countries and categories of smokers. *Tob Control* 5: 52–56.

- Fergusson, DM, Poulton, R, Smith, PF, Boden, JM (2006) Cannabis and psychosis. *BMJ* 332: 172–175.
- Ferrier, IN, Ferrie, LJ, Macritchie, KA (2006) Old drug, new data: revisiting... lithium therapy. *Advances in Psychiatric Treatment* 12: 256–264.
- Geddes, JR, Burgess, S, Hawton, K, Jamison, K, Goodwin, GM (2004) Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 161: 217–222.
- Gelenberg, AJ, Jefferson, JW (1995) Lithium tremor. *J Clin Psychiatry* 56: 283–287.
- Gossop, M, Darke, S, Griffiths, P, Hando, J, Powis, B, Hall, W, Strang, J (1995) The Severity of Dependence Scale (SDS): psychometric properties of the SDS in English and Australian samples of heroin, cocaine and amphetamine users. *Addiction* 90: 607–614.
- Haney, M, Hart, CL, Vosburg, SK, Nasser, J, Bennett, A, Zubarán, C, Foltin, R W (2004) Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology* 29: 158–170.
- Haney, M, Hart, CL, Ward, AS, Foltin, RW (2003) Nefazodone decreases anxiety during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology* 165: 157–165.
- Haney, M, Ward, AS, Comer, SD, Foltin, RW, Fischman, MW (1999a) Abstinence symptoms following oral THC administration to humans. *Psychopharmacology* 141: 385–394.
- Haney, M, Ward, AS, Comer, SD, Foltin, RW, Fischman, MW (1999b) Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology* 141: 395–404.
- Haney, M, Ward, AS, Comer, SD, Hart, CL, Foltin, RW, Fischman, MW (2001) Bupropion SR worsens mood during marijuana withdrawal in humans. *Psychopharmacology* 155: 171–179.
- Heatherton, T, Kozlowski, L, Frecker, R, Fagerström, KO (1991) The Fagerström test for nicotine dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 86: 1119–1127.
- Heinrichs, M, Baumgartner, T, Kirschbaum, C, Ehlert, U (2003) Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry* 54: 1389–1398.
- Heinrichs, M, Gaab, J (2007) Neuroendocrine mechanisms of stress and social interaction: implications for mental disorders. *Curr Opin Psychiatr* 20: 158–162.
- Hides, L, Dawe, S, Kavanagh, DJ, Young, RM (2006) Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. Prospective study. *Br J Psychiatry* 189: 137–143.
- Huestis, MA, Cone, EJ (1998) Differentiating new marijuana use from residual drug excretion in occasional marijuana users. *J Anal Toxicol* 22: 445–454.
- Huestis, MA, Mitchell, JM, Cone, EJ (1995) Detection times of marijuana metabolites in urine by immunoassay and GC-MS. *J Anal Toxicol* 19: 443–449.

- Insel, TR (1992) Oxytocin – a neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. *Psychoneuroendocrinology* 17: 3–35.
- Johnson, FN (1984) *The History of Lithium Therapy*. London: Mac- Millan Press.
- Levin, FR, McDowell, D, Evans, SM, Nunes, E, Akerele, E, Donovan, S, Vosburg, SK (2004) Pharmacotherapy for marijuana dependence: a double-blind, placebo-controlled pilot study of Divalproex Sodium. *Am J Addict* 13: doi: 10.1080/10550490490265280.
- Marijuana Treatment Project Research Group (2004) Brief treatments for cannabis dependence: findings from a randomized multisite trial. *J Consult Clin Psychol* 72: 455–466.
- Mathers, C, Vos, T, Stevenson, C (1999) *The Burden of Disease and Injury in Australia*. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare.
- McRae, AL, Brady, KT, Carter, RE (2006) Bupropion for treatment of marijuana dependence: a pilot study. *Am J Addict* 15: 404.
- Price, LH, Heninger, GR (1994) Lithium in the treatment of mood disorders. *N Engl J Med* 331: 591–598.
- Ratey, JJ, Ciraulo, DA, Shader, RI (1981) Lithium and marijuana. *J Clin Psychopharmacol* 1: 32–33.
- Semple, DM, McIntosh, AM, Lawrie, SM (2005) Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol* 19: 187–194.
- Smith, NT (2002) A review of the published literature into cannabis withdrawal symptoms in human users. *Addiction* 97: 621–632.
- Sobell, LC, Sobell, MB (1992). Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption. In: Litten, RZ, Allen, J, Towota, NJ, (eds), *Measuring Alcohol Consumption: Psychosocial and Biological Methods*. Totowa, NJ: Humana Press, pp. 41– 72.
- Sobell, LC, Sobell, MB, Buchan, G, Cleland, PA, Fedoroff, I, Leo, GI (1996) The reliability of the Timeline Followback method applied to drug, cigarette, and cannabis use. Presented at the 30th Annual Meeting of the Association for Advancement of Behaviour Therapy, New York.
- Spielberger, CD (1999) *State-Trait Anger Expression Inventory-2: Professional Manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- Spielberger, CD, Gorsuch, RL, Lushene, R, Vagg, PR, Jacobs, GA (1983) *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y Self-evaluation Questionnaire)*. Redwood City, CA: Mind Garden.
- Swift, W, Copeland, J, Hall, W (1998a) Choosing a diagnostic cut-off for cannabis dependence. *Addiction* 93: 1681–1692.
- Swift, W, Hall, W, Copeland, J (1998b) Characteristics of long-term cannabis users in Sydney, Australia. *Eur Addict Res* 4: 190–197.
- Swift, W, Hall, W, Teesson, M (2001) Cannabis use and dependence among Australian adults: results from the National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Addiction* 96: 737–748.

- Tondo, L, Baldessarini, RJ, Hennen, J, Floris, G (1998) Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 155: 638–645.
- Uvnas-Moberg, K (1998) Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions. *Psychoneuroendocrinology* 23: 819–835.
- Vandrey, R, Budney, AJ, Kamon, JL, Stanger, C (2005) Cannabis withdrawal in adolescent treatment seekers. *Drug Alcohol Depend* 78: 205–210.
- Vestergaard, P, Amdisen, A, Schou, M (1980) Clinically significant side effects of lithium treatment. A survey of 237 patients in long term treatment. *Acta Psychiatr Scand* 62: 193–200.

Ocytocine

- Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron*. 2008; 58:639–650. [PubMed: 18498743]
- Bonn-Miller MO, Zvolensky MJ, Bernstein A. Marijuana use motives: concurrent relations to frequency of past 30-day use and anxiety sensitivity among young adult marijuana smokers. *Addict Behav*. 2007; 32:49–62. [PubMed: 16647822]
- Bremner JD, Southwick SM, Darnell A, Charney DS. Chronic PTSD in Vietnam combat veterans: course of illness and substance abuse. *Am J Psychiatry*. 1996; 153:369–375. [PubMed: 8610824]
- Butovsky E, Juknat A, Elbaz J, Shabat-Simon M, Eilam R, Zangen A, Altstein M, Vogel Z. Chronic exposure to Delta9-tetrahydrocannabinol downregulates oxytocin and oxytocin-associated neurophysin in specific brain areas. *Mol Cell Neurosci*. 2006; 31:795–804. [PubMed: 16513365]
- Cardoso C, Ellenbogen MA, Orlando MA, Bacon SL, Joobar R. Intranasal oxytocin attenuates the cortisol response to physical stress: A dose response study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012
- Carson DS, Cornish JL, Guastella AJ, Hunt GE, McGregor IS. Oxytocin decreases methamphetamine self-administration, methamphetamine hyperactivity, and relapse to methamphetamine-seeking behaviour in rats. *Neuropharmacology*. 2010; 58:38–43. [PubMed: 19560473]
- Cohen, J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed.. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1988.
- Copeland J, Swift W, Rees V. Clinical profile of participants in a brief intervention program for cannabis use disorder. *J Subst Abuse Treat*. 2001; 20:45–52. [PubMed: 11239727]
- Cui SS, Bowen RC, Gu GB, Hannesson DK, Yu PH, Zhang X. Prevention of cannabinoid withdrawal syndrome by lithium: involvement of oxytocinergic neuronal activation. *J Neurosci*. 2001; 21:9867–9876. [PubMed: 11739594]
- de Oliveira DC, Zuairi AW, Graeff FG, Queiroz RH, Crippa JA. Anxiolytic-like effect of oxytocin in the simulated public speaking test. *J Psychopharmacol*. 2012; 26:297–504.

- Dickerson SS, Kemeny ME. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull.* 2004; 130:355–391. [PubMed: 15122924]
- Ditzen B, Schaer M, Gabriel B, Bodenmann G, Ehler U, Heinrichs M. Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biol Psychiatry.* 2009; 65:728–731. [PubMed: 19027101]
- Domes G, Heinrichs M, Glascher J, Buchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry.* 2007; 62:1187–1190. [PubMed: 17617382]
- First, MB.; Spitzer, RL.; Gibbon, M.; Williams, JBW. Structured Clinical Interview for Axis I DSM- IV Disorder - Patient Edition (SCIP-I/P, version 2.0). New York: Biometrics Research Department; 1994.
- Francis DD, Diorio J, Plotsky PM, Meaney MJ. Environmental enrichment reverses the effects of maternal separation on stress reactivity. *J Neurosci.* 2002; 22:7840–7843. [PubMed: 12223535]
- Fries AB, Ziegler TE, Kurian JR, Jacoris S, Pollak SD. Early experience in humans is associated with changes in neuropeptides critical for regulating social behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102:17237–17240. [PubMed: 16303870]
- Galen LW, Henderson MJ. Validation of cocaine and marijuana effect expectancies in a treatment setting. *Addict Behav.* 1999; 24:719–724. [PubMed: 10574312]
- Heim C, Young LJ, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Mol Psychiatry.* 2009; 14:954–958. [PubMed: 18957940]
- Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehler U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry.* 2003; 54:1389– 1398. [PubMed: 14675803]
- Heishman SJ, Evans RJ, Singleton EG, Levin KH, Copersino ML, Gorelick DA. Reliability and validity of a short form of the Marijuana Craving Questionnaire. *Drug Alcohol Depend.* 2009; 102:35–40. [PubMed: 19217724]
- Hyman SM, Sinha R. Stress-related factors in cannabis use and misuse: implications for prevention and treatment. *J Subst Abuse Treat.* 2009; 36:400–413. [PubMed: 19004601]
- Izawa S, Sugaya N, Shiotsuki K, Yamada KC, Ogawa N, Ouchi Y, Nagano Y, Suzuki K, Nomura S. Salivary dehydroepiandrosterone secretion in response to acute psychosocial stress and its correlations with biological and psychological changes. *Biol Psychol.* 2008; 79:294–298. [PubMed: 18706968]
- Kalimi M, Shafagoj Y, Loria R, Padgett D, Regelson W. Anti-glucocorticoid effects of dehydroepiandrosterone (DHEA). *Mol Cell Biochem.* 1994; 131:99–104. [PubMed: 8035785]
- Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Gruppe H, Mattay VS, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci.* 2005; 25:11489–11493. [PubMed: 16339042]
- Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature.* 2005; 435:673–676. [PubMed: 15931222]
- Kovacs GL, Sarnyai Z, Szabo G. Oxytocin and addiction: a review. *Psychoneuroendocrinology.* 1998; 23:945–962. [PubMed: 9924746]

- Labuschagne I, Phan KL, Wood A, Angstadt M, Chua P, Heinrichs M, Stout JC, Nathan PJ. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35:2403–2413.. [PubMed: 20720535]
- Lee CM, Neighbors C, Woods BA. Marijuana motives: young adults' reasons for using marijuana. *Addict Behav*. 2007; 32:1384–1394. [PubMed: 17097817]
- Lennartsson A-K, Kushnir MM, Bergquist J, Jonsdottir IH. DHEA and DHEA-S response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Biol Psychiatry*. 2012; 90:143–149.
- Light KC, Grewen KM, Amico JA, Boccia M, Brownley KA, Johns JM. Deficits in plasma oxytocin responses and increased negative affect, stress, and blood pressure in mothers with cocaine exposure during pregnancy. *Addictive Behaviors*. 2004; 29:1541–1564. [PubMed: 15451123]
- Linnen AM, Ellenbogen MA, Cardoso C, Joobar R. Intranasal oxytocin and salivary cortisol concentration during social rejection in university students. *Stress*. 2012; 15:393–402. [PubMed: 22044077]
- Lipschitz DS, Rasmusson AM, Anyan W, Gueorguieva R, Billingslea EM, Cromwell PF, Southwick SM. Posttraumatic stress disorder and substance use in inner-city adolescent girls. *J Nerv Ment Dis*. 2003; 191:714–721. [PubMed: 14614338]
- Ludwig M, Leng G. Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7:26–136.
- Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2009; 30:65–91. [PubMed: 19063914]
- McGregor IS, Bowen MT. Breaking the loop: Oxytocin as a potential treatment for drug addiction. *Horm Behav*. 2012
- Meinschmidt G, Heim C. Sensitivity to intranasal oxytocin in adult men with early parental separation. *Biol Psychiatry*. 2007; 61:1109–1111. [PubMed: 17141739]
- Melis MR, Melis T, Cocco C, Succu S, Sanna F, Pillolla G, Boi A, Ferri GL, Argiolas A. Oxytocin injected into the ventral tegmental area induces penile erection and increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens and paraventricular nucleus of the hypothalamus of male rats. *Eur J Neurosci*. 2007; 26:1026–1035. [PubMed: 17672853]
- Morgan CA III, Southwick S, Hazlett G, Rasmusson A, Hoyt G, Zimolo Z, Charney D. Relationships among plasma dihydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61:819– 825. [PubMed: 15289280]
- Pitman RK, Orr SP, Lasko NB. Effects of intranasal vasopressin and oxytocin on physiologic responding during personal combat imagery in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*. 1993; 48:107–117. [PubMed: 8416021]
- U.S. Department of Health and Human Services, S.A.M.H.S.A., Office of Applied Studies. SAMSHA. Results from the 2009 National Survey on Drug Use and Health: Volume 1. Summary of National Findings. 2010.
- Sarnyai Z, Babarczy E, Krivan M, Szabo G, Kovacs GL, Barth T, Telegdy G. Selective attenuation of cocaine-induced stereotyped behaviour by oxytocin:

putative role of basal forebrain target sites. *Neuropeptides*. 1991; 19:51–56. [PubMed: 1891073]

- Sarnyai Z, Biro E, Babarczy E, Vecsernyes M, Laczi F, Szabo G, Krivan M, Kovacs GL, Telegdy G. Oxytocin modulates behavioural adaptation to repeated treatment with cocaine in rats. *Neuropharmacology*. 1992; 31:593–598. [PubMed: 1407399]
- Sarnyai Z, Kovacs GL. Role of oxytocin in the neuroadaptation to drugs of abuse. *Psychoneuroendocrinology*. 1994; 19:85–117. [PubMed: 9210215]
- Sarnyai Z, Szabo G, Kovacs GL, Telegdy G. Opposite actions of oxytocin and vasopressin in the development of cocaine-induced behavioral sensitization in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 1992; 43:491–494. [PubMed: 1438486]
- Schiff M, Zweig HH, Benbenishty R, Hasin DS. Exposure to terrorism and Israeli youths' cigarette, alcohol, and cannabis use. *Am J Public Health*. 2007; 97:1852–1858. [PubMed: 17761574]
- Sheehan, DV.; Lecrubier, Y. Mini International Neuropsychiatric Interview Plus 5.0, DSM-IV. 2006. www.medical-outcomes.com
- Simons JS, Gaher RM, Correia CJ, Hansen CL, Christopher MS. An affective-motivational model of marijuana and alcohol problems among college students. *Psychol Addict Behav*. 2005; 19:326–334. [PubMed: 16187813]
- Sivukhina EV, Dolzhikov AA, Morozov Iu E, Jirikowski GF, Grinevich V. Effects of chronic alcoholic disease on magnocellular and parvocellular hypothalamic neurons in men. *Horm Metab Res*. 2006; 38:382–390. [PubMed: 16823720]
- Vaccari C, Lolait SJ, Ostrowski NL. Comparative distribution of vasopressin V1b and oxytocin receptor messenger ribonucleic acids in brain. *Endocrinology*. 1998; 139:5015–5033. [PubMed: 9832441]
- Vlahov D, Galea S, Ahern J, Resnick H, Kilpatrick D. Sustained increased consumption of cigarettes, alcohol, and marijuana among Manhattan residents after September 11, 2001. *Am J Public Health*. 2004; 94:253–254. [PubMed: 14759935]
- Williams JR, Insel TR, Harbaugh CR, Carter CS. Oxytocin administered centrally facilitates formation of a partner preference in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *J Neuroendocrinol*. 1994; 6:247–250. [PubMed: 7920590]
- Wills TA, Sandy JM, Yaeger AM, Cleary SD, Shinar O. Coping dimensions, life stress, and adolescent substance use: a latent growth analysis. *J Abnorm Psychol*. 2001; 110:309–323. [PubMed: 11358025]
- Windle M, Wiesner M. Trajectories of marijuana use from adolescence to young adulthood: predictors and outcomes. *Dev Psychopathol*. 2004; 16:1007–1027. [PubMed: 15704825]
- Winstock AR, Lea T, Copeland J. Lithium carbonate in the management of cannabis withdrawal in humans: an open-label study. *J Psychopharmacol*. 2009; 23:84–93. [PubMed: 18515451]
- Witt DM, Winslow JT, Insel TR. Enhanced social interactions in rats following chronic, centrally infused oxytocin. *Pharmacol Biochem Behav*. 1992; 43:855–861. [PubMed: 1448480]

Quétiapine

1. Nemeroff CB, Kinkead B, Goldstein J. Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63:5–11. [PubMed:12562141]
2. Seeman P, Tallerico T. Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am J Psychiatry*. 1999; 156:876–884. [PubMed:10360126]
3. Kessler RM, Ansari MS, Riccardi P, Li R, Jayathilake K, Dawant B, Meltzer HY. Occupancy of striatal and extrastriatal dopamine D2 receptors by clozapine and quetiapine. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31:1991–2001. [PubMed:16738543]
4. Twaites BR, Wilton LV, Shakir SA. The safety of quetiapine: results of a post-marketing surveillance study on 1728 patients in England. *J Psychopharmacol*. 2007; 21:392–399. [PubMed:17656426]
5. First, MB.; Spitzer, RL.; Gibbon, M.; Williams, JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders- Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0). Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute;1995.
6. Litten, R.; Allen, J. Measuring alcohol consumption: psychosocial and biochemical methods. Totowa, NJ: The Humana Press Inc;1992.
7. Mariani JJ, Brooks D, Haney M, Levin FR. Quantification and comparison of marijuana smoking practices: blunts, joints, and pipes. *Drug Alcohol Depend*. 2011; 113:249–251. [PubMed:20863627]
8. Steinberg, K.; Roffman, R.; Carroll, K.; McRee, B.; Babor, T.; Miller, M.; Kadden, R., et al. Brief counseling for marijuana dependence. Rockville, MD: Center for Substance Abuse Treatment, Substance Abuse and Mental Health Services Administration;2005.
9. Johnson BA, Ait-Daoud N, Roache JD. The COMBINE SAFTEE: a structured instrument for collecting adverse events adapted for clinical studies in the alcoholism field. *J Stud Alcohol Suppl*. 2005; 15:157–167. discussion 140. [PubMed:16223067]
10. Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci*. 2000; 25:161–166. [PubMed:10740989]
11. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, Cheng W, Nunes EV. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2011; 116:142–150. [PubMed:21310551]
12. Benaliouad F, Kapur S, Rompre PP. Blockade of 5-HT2a receptors reduces haloperidol-induced attenuation of reward. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32:551–561. [PubMed:16794561]
13. Gallo A, Lapointe S, Stip E, Potvin S, Rompre PP. Quetiapine blocks cocaine-induced enhancement of brain stimulation reward. *Behav Brain Res*. 2010; 208:163–168. [PubMed:19941909]
14. Jasmin L, Narasaiah M, Tien D. Noradrenaline is necessary for the hedonic properties of addictive drugs. *Vascular Pharmacol*. 2006;45:243–250.
15. Budney AJ, Novy PL, Hughes JR. Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. *Addiction*. 1999; 94:1311–1322. [PubMed:10615717]
16. Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Abstinence symptoms following oral THC administration to humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999; 141:385–394. [PubMed: 10090646]

17. Cooper ZD, Foltin RW, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Haney M. A human laboratory study investigating the effects of quetiapine on marijuana withdrawal and relapse in daily marijuana smokers. *Addict Biol.* 2013; 18:993–1002. [PubMed: 22741619]

Sativex

- Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, et al. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2014; 71:281–291. [PubMed: 24430917]
- Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. *Experimental and Clinical Psychopharmacology.* 1994; 2:244–268.
- Budney AJ, Novy PL, Hughes JR. Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. *Addiction.* 1999; 94:1311–1322. [PubMed: 10615717]
- Budney AJ, Roffman R, Stephens RS, et al. Marijuana dependence and its treatment. *Addict Sci Clin Pract.* 2007; 4:4–16. [PubMed: 18292704]
- Crime UNOoDa. World Drug Report 2010. Vienna; Austria: 2010.
- D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry.* 2005; 57:594–608. [PubMed: 15780846]
- D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29:1558–1572. [PubMed: 15173844]
- D'Souza DC, Ranganathan M, Braley G, et al. Blunted psychotomimetic and amnestic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology.* 2008; 33:2505–2516. [PubMed: 18185500]
- Elkashef A, Vocci F, Huestis M, et al. Marijuana neurobiology and treatment. *Subst Abus.* 2008; 29:17–29.
- Guimaraes FS, Chiaretti TM, Graeff FG, et al. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology (Berl).* 1990; 100:558–559. [PubMed: 1969666]
- Heishman SJ, Singleton EG, Liguori A. Marijuana Craving Questionnaire: development and initial validation of a self-report instrument. *Addiction.* 2001; 96:1023–1034. [PubMed: 11440613]
- Karschner EL, Darwin WD, McMahon RP, et al. Subjective and physiological effects after controlled Sativex and oral THC administration. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89:400–407. [PubMed: 21289620]
- Lev-Ran S, Le Strat Y, Imtiaz S, et al. Gender differences in prevalence of substance use disorders among individuals with lifetime exposure to substances: results from a large representative sample. *Am J Addict.* 2013; 22:7–13. [PubMed: 23398220]
- Lowe RH, Karschner EL, Schwilke EW, et al. Simultaneous quantification of Delta9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-Delta9-tetrahydrocannabinol, and 11-nor-Delta9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in human plasma using two-dimensional gas chromatography, cryofocusing, and electron impact-mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2007; 1163:318–327. [PubMed: 17640656]
- Marshall K, Gowing L, Ali R, et al. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 12:CD008940.

- Mason BJ, Crean R, Goodell V, et al. A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37:1689–1698. [PubMed: 22373942]
- McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, et al. Are cannabidiol and Delta(9) - tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol*. 2015; 172:737–753. [PubMed: 25257544]
- Nordstrom BR, Levin FR. Treatment of cannabis use disorders: a review of the literature. *Am J Addict*. 2007; 16:331–342. [PubMed: 17882603]
- Parker LA, Burton P, Sorge RE, et al. Effect of low doses of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the extinction of cocaine-induced and amphetamine-induced conditioned place preference learning in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 175:360–366. [PubMed: 15138755]
- Pertwee RG. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. *Addict Biol*. 2008; 13:147–159. [PubMed: 18482430]
- Prud'homme M, Cata R, Jutras-Aswad D. Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence. *Subst Abuse*. 2015; 9:33–38.
- Ren Y, Whittard J, Higuera-Matas A, et al. Cannabidiol, a nonpsychotropic component of cannabis, inhibits cue-induced heroin seeking and normalizes discrete mesolimbic neuronal disturbances. *J Neurosci*. 2009; 29:14764–14769. [PubMed: 19940171]
- Schwoppe DM, Scheidweiler KB, Huestis MA. Direct quantification of cannabinoids and cannabinoid glucuronides in whole blood by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2011; 401:1273–1283. [PubMed: 21727996]
- Sobell LC, Sobell MB, Leo GI, et al. Reliability of a timeline method: assessing normal drinkers' reports of recent drinking and a comparative evaluation across several populations. *Br J Addict*. 1988; 83:393–402. [PubMed: 3395719]
- Trigo JM, Lagzdins D, Rehm J, et al. Effects of fixed or self-titrated dosages of Sativex on cannabis withdrawal and cravings. *Drug and Alcohol Dependence*. 2016 In Press.
- Vandrey R, Haney M. Pharmacotherapy for cannabis dependence: how close are we? *CNS Drugs*. 2009; 23:543–553. [PubMed: 19552483]
- Volkow ND, Baler RD, Compton WM, et al. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med*. 2014; 370:2219–2227. [PubMed: 24897085]
- Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res*. 2006; 39:421–429. [PubMed: 16612464]

Vilazodone

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. Washington, D.C: 2000. textrev
2. First, MB.; Spitzer, RL.; Gibbon, M.; Williams, JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV- TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition (SCID-I/P). New York: Biometrics Research, New York State Institute;2002.
3. Sobell, LC.; Sobell, MB. Timeline follow-back: A technique for assessing self-reported ethanol consumption. In: Allen, J.; Litten, RZ., editors. Measuring alcohol consumption: Psychological and biological methods. Totowa, NJ: Humana Press; 1992. p.41-72.

4. Heishman SJ, Evans RJ, Singleton EG, Levin KH, Copersino ML, Gorelick DA. Reliability and validity of a short form of the Marijuana Craving Questionnaire. *Drug Alcohol Depend.* 2009; 102:35–40. [PubMed:19217724]
5. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Psychiatry.* 1959;32:50–55.
6. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960; 23:56–61. [PubMed:14399272]
7. Steinberg, KL.; Roffman, RA.; Carroll, KM.; McRee, B.; Babor, TF.; Miller, M.; Kadden, R.; Duresky, D.; Stephens, R. Brief Counseling for Marijuana Dependence: A Manual for Treating Adults. Rockville, MD: Center for Substance Abuse Treatment, Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2005. (Vol. HHS Publication No. (SMA)12-4211)
8. Stout RL, Wirtz PW, Carbonari JP, Del Boca FK. Ensuring balanced distribution of prognostic factors in treatment outcome research. *J Stud Alcohol.* 1994;12(Suppl):70–75.
9. McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, Carpenter MJ, Wahlquist AE, Simpson SA, Brady KT. A placebo-controlled trial of buspirone for the treatment of marijuana dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2009; 105:132–138. [PubMed:19699593]
10. Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics.* 1986; 42:121–130. [PubMed:3719049]
11. McRae-Clark AL, Baker NL, Gray KM, Killeen TK, Wagner AM, Brady KT, DeVane CL, Norton J. Buspirone treatment of cannabis dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* In press.
12. Cornelius JR, Bukstein OG, Douaihy AB, Clark DB, Chung TA, Daley DC, Wood DS, Brown SJ. Double-blind fluoxetine trial in comorbid MDD-CUD youth and young adults. *Drug Alcohol Depend.* 2010; 112:39–45. [PubMed:20576364]
13. Carpenter KM, McDowell D, Brooks DJ, Cheng WY, Levin FR. A preliminary trial: double-blind comparison of nefazodone, bupropion-SR, and placebo in the treatment of cannabis dependence. *Am J Addict.* 2009; 18:53–64. [PubMed:19219666]
14. Weinstein AM, Miller H, Bluvstein I, Rapoport E, Schreiber S, Bar-Hamburger R, Bloch M. Treatment of cannabis dependence using escitalopram in combination with cognitive-behavior therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2014; 40:16–22. [PubMed:24359507]
15. Cooper ZD, Haney M. Investigation of sex-dependent effects of cannabis in daily cannabis smokers. *Drug Alcohol Depend.* 2014; 136:85–91. [PubMed: 24440051]
16. Copersino ML, Boyd SJ, Tashkin DP, Huestis MA, Heishman SJ, Dermand JC, Simmons MS, Gorelick DA. Sociodemographic characteristics of cannabis smokers and the experience of cannabis withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2010; 36:311–319. [PubMed: 20678028]
17. Eskridge KD, Guthrie SK. Clinical issues associated with urine testing of substances of abuse. *Pharmacotherapy.* 1997; 17:497–510. [PubMed: 9165553]

Zolpidem+nabilone

- Allsop DJ, Copeland J, Norberg MM, Fu S, Molnar A, Lewis J, et al. Quantifying the clinical significance of cannabis withdrawal. *PLoS ONE*. 2012; 7:e44864. [PubMed: 23049760]
- Balter RE, Cooper ZD, Haney M. Novel pharmacologic approaches to treating cannabis use disorder. *Curr Addict Rep*. 2014; 1:137–143. [PubMed: 24955304]
- Bedi G, Cooper ZD, Haney M. Subjective, cognitive and cardiovascular dose-effect profile of nabilone and dronabinol in marijuana smokers. *Addict Biol*. 2013; 18:872–881. [PubMed: 22260337]
- Bedi G, Foltin RW, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Comer SD, et al. Efficacy and tolerability of high-dose dronabinol maintenance in HIV-positive marijuana smokers: a controlled laboratory study. *Psychopharmacology*. 2010; 212:675–686. [PubMed: 20824270]
- Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiat*. 2004; 161:1967–1977. [PubMed: 15514394]
- Budney AJ, Moore BA, Rocha HL, Higgins ST. Clinical trial of abstinence-based vouchers and cognitive-behavioral therapy for cannabis dependence. *J Consult Clin Psychol*. 2006; 74:307–316. [PubMed: 16649875]
- Budney AJ, Moore BA, Vandrey RG, Hughes JR. The time course and significance of cannabis withdrawal. *J Abnorm Psychol*. 2003; 112:393–402. [PubMed: 12943018]
- Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Moore BA, Bahrenburg B. Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 86:22–29. [PubMed: 16769180]
- Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Thostenson JD, Bursac Z. Comparison of cannabis and tobacco withdrawal: Severity and contribution to relapse. *J Subst Abuse Treat*. 2008; 35:362–368. [PubMed: 18342479]
- Carroll KM, Nich C, LaPaglia DM, Peters EN, Easton CJ, Petry NM. Combining cognitive behavioral therapy and contingency management to enhance their effects in treating cannabis dependence: less can be more, more or less. *Addiction*. 2012; 107:1650–1659. [PubMed: 22404223]
- Cooper ZD, Foltin RW, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Haney M. A human laboratory study investigating the effects of quetiapine on marijuana withdrawal and relapse in daily marijuana smokers. *Addict Biol*. 2013; 18:993–1002. [PubMed: 22741619]
- Evans SM, Foltin RW, Levin FR, Fischman MW. Behavioral and subjective effects of DN-2327 (pazinaclone) and alprazolam in normal volunteers. *Behav Pharmacol*. 1995; 6:176–186. [PubMed: 11224325]
- Foltin RW, Fischman MW, Pedroso JJ, Pearlson GD. Marijuana and cocaine interactions in humans: cardiovascular consequences. *Pharmacol Biochem Behav*. 1987; 28:459–464. [PubMed: 2829241]
- Foltin RW, Haney M, Comer SD, Fischman MW. Effect of fenfluramine on food intake, mood, and performance of humans living in a residential laboratory. *Physiol behav*. 1996; 59:295–305. [PubMed: 8838609]
- Fraser AD, Meatherall R. Lack of Interference by Nabilone in the EMIT® and Cannabinoid Assay, Abbott TDx® Cannabinoid Assay, and a Sensitive TLC

Assay for Δ^9 -THC-Carboxylic Acid. *J Anal Toxicol.* 1989; 13:240–240. [PubMed: 2550703]

- Glass RM, Uhlenhuth EH, Hartel FW, Schuster CR, Fischman MW. Single-Dose Study of Nabilone in Anxious Volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1981; 21:383S–396S. [PubMed: 6117576]
- Gorelick DA, Goodwin RS, Schwilke E, Schwoppe DM, Darwin WD, Kelly DL, et al. Tolerance to Effects of High-Dose Oral Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Plasma Cannabinoid Concentrations in Male Daily Cannabis Smokers. *J Anal Toxicol.* 2013; 37:11–16. [PubMed: 23074216]
- Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. Abuse and dependence potential for the non- benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction.* 2003; 98:1371–1378. [PubMed: 14519173]
- Haney M. The marijuana withdrawal syndrome: diagnosis and treatment. *Curr Psychiat Rep.* 2005; 7:360–366.
- Haney M. Self-administration of cocaine, cannabis and heroin in the human laboratory: benefits and pitfalls. *Addict Biol.* 2009; 14:9–21. [PubMed: 18855806]
- Haney M, Cooper ZD, Bedi G, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Nabilone decreases marijuana withdrawal and a laboratory measure of marijuana relapse. *Neuropsychopharmacology.* 2013a; 38:1557–1565. [PubMed: 23443718]
- Haney M, Bedi G, Cooper ZD, Glass A, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Predictors of marijuana relapse in the human laboratory: robust impact of tobacco cigarette smoking status. *Biol psychiatry.* 2013b; 73:242–248. [PubMed: 22939992]
- Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Reed SC, Foltin RW. Effects of THC and lofexidine in a human laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology.* 2008; 197:157–168. [PubMed: 18161012]
- Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nasser J, Bennett A, Zubarán C, Foltin RW. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29:158–170. [PubMed: 14560320]
- Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Abstinence symptoms following oral THC administration to humans. *Psychopharmacology.* 1999; 141:385–394. [PubMed: 10090646]
- Hart CL, Haney M, Ward AS, Fischman MW, Foltin RW. Effects of oral THC maintenance on smoked marijuana self-administration. *Drug Alcohol Depend.* 2002; 67:301–309. [PubMed: 12127201]
- Hasin DS, Saha TD, Kerridge BT, Goldstein RB, Chou SP, Zhang H, et al. Prevalence of Marijuana Use Disorders in the United States Between 2001–2002 and 2012–2013. *JAMA psychiatry.* 2015; 72:1–9.
- Kouri EM, Pope HG Jr. Abstinence symptoms during withdrawal from chronic marijuana use. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2000; 8:483–492. [PubMed: 11127420]
- Krystal AD, Erman M, Zammi GK, Soubrane C, Roth T. Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel- group, multicenter study. *Sleep.* 2008; 31:79–90. [PubMed: 18220081]
- Lemberger L, Rubin A, Wolen R, DeSante K, Rowe H, Forney R, et al. Pharmacokinetics, metabolism and drug-abuse potential of nabilone. *Cancer Treat Rev.* 1982; 9:17–23. [PubMed: 6299550]

- Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, Cheng W, Nunes EV. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 2011; 116:142–150. [PubMed: 21310551]
- Lile JA, Kelly TH, Hays LR. Substitution profile of the cannabinoid agonist nabilone in human subjects discriminating δ 9-tetrahydrocannabinol. *Clin Neuropharmacol.* 2010; 33:235–242. [PubMed: 20838217]
- Lile JA, Kelly TH, Hays LR. Separate and combined effects of the cannabinoid agonists nabilone and Δ 9-THC in humans discriminating Δ 9-THC. *Drug Alcohol Depend.* 2011; 116:86–92. [PubMed: 21227600]
- Mendelson JH, Mello NK. Reinforcing properties of oral Δ 9-tetrahydrocannabinol, smoked marijuana, and nabilone: Influence of previous marijuana use. *Psychopharmacology.* 1984; 83:351–356. [PubMed: 6149589]
- Randall S, Roehrs TA, Roth T. Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo- controlled study. *Sleep.* 2012; 35:1551–1557. [PubMed: 23115404]
- Roehrs TA, Randall S, Harris E, Maan R, Roth T. Twelve months of nightly zolpidem does not lead to rebound insomnia or withdrawal symptoms: a prospective placebo-controlled study. *Journal of Psychopharmacology.* 2012; 26(8):1088–1095. [PubMed: 22004689]
- Rush CR, Baker RW, Wright K. Acute behavioral effects and abuse potential of trazodone, zolpidem and triazolam in humans. *Psychopharmacology.* 1999; 144:220–233. [PubMed: 10435388]
- Scharf MB, Rot T, Vogel GW, Walsh JK. A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J Clin Psychiatry.* 1994; 55:192–199. [PubMed: 8071269]
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality. National Admissions to Substance Abuse Treatment Services. BHSIS Series S-71, HHS Publication No. (SMA) 14-4850. Rockville, MD: 2014. Treatment Episode Data Set (TEDS): 2002–2012.
- Vandrey RG, Budney AJ, Hughes JR, Liguori A. A within-subject comparison of withdrawal symptoms during abstinence from cannabis, tobacco, and both substances. *Drug Alcohol Depend.* 2008; 92:48–54. [PubMed: 17643868]
- Vandrey R, Smith M, McCann UD, Budney AJ, Curran EM. Sleep disturbance and the effects of extended-release zolpidem during cannabis withdrawal. *Drug Alcohol Depend.* 2011; 117:38–44. [PubMed: 21296508]
- Vandrey R, Stitzer ML, Mintzer MZ, Huestis MA, Murray JA, Lee D. The dose effects of short-term dronabinol (oral THC) maintenance in daily cannabis users. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 128:64– 70. [PubMed: 22921474]
- Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med.* 2014; 370:2219–2227. [PubMed: 24897085]
- Ware MA, Arnaud-Trempe S. The abuse potential of the synthetic cannabinoid nabilone. *Addiction.* 2010; 105:494–503. [PubMed: 20402993].