

Dossier thématique

Troubles anxieux, troubles dépressifs, conduites suicidaires et cannabis

Alain Dervaux^{1,2,3,4}, Camille De Carvalho¹, Olivier Cottencin⁵

Disponible sur internet le :
3 octobre 2020

1. CHU Sud, service de psychiatrie et d'addictologie de liaison, 80054 Amiens cedex, France
2. Unité Inserm 1247, groupe de recherche sur l'alcool et les pharmacodépendances (GRAP), Amiens, France
3. Inserm, laboratoire de physiopathologie des maladies psychiatriques, UMR_S1266 institut de psychiatrie et neurosciences de Paris, université Paris Descartes, Paris, France
4. Institut de psychiatrie (CNRS GDR 3557), Paris, France
5. Université de Lille, CHU Lille, service d'addictologie, 59000 Lille, France

Correspondance :

Alain Dervaux, CHU Sud, service de psychiatrie et d'addictologie de liaison, 80054 Amiens cedex, France.
Dervaux.Alain@chu-amiens.fr, alaindervaux@wanadoo.fr

Points essentiels

Beaucoup de patients croient automédiquer des symptômes anxieux ou dépressifs, mais en réalité automédiquent les symptômes de manque de leur addiction au cannabis.

L'anxiété lors du sevrage (« le manque ») est caractérisée par sa survenue à distance de la dernière consommation et s'accompagne d'irritabilité, de colère, d'agressivité, de nervosité, de fébrilité et de craving pour le cannabis.

La prise en charge « intégrée » des patients à double diagnostic consiste à traiter simultanément les troubles liés au cannabis et les troubles psychiatriques.

La dépendance tabagique, les troubles de personnalité, les maltraitements dans l'enfance peuvent favoriser à la fois les addictions au cannabis et les troubles anxieux ou dépressifs.

Les entretiens motivationnels ont, entre autres, pour but de clarifier avec les patients ce qui tient aux symptômes de manque de ce qui tient aux troubles anxieux ou dépressifs primaires.

Key points

Cannabis and anxiety disorders, depressive disorders or suicidal behaviors

Many patients report self-medicate anxiety or depressive symptoms. They actually self-medicate subthreshold withdrawal symptoms due to cannabis addiction.

Patients with severe cannabis use disorders experience on a daily basis subthreshold withdrawal anxiety and depressive symptoms, characterized by irritability, anger, aggression, and craving for cannabis.

The integrated approaches of patients with dual diagnosis include treatments of both anxiety disorders or depressive disorders and cannabis use disorders treatments.

Nicotine dependence, personality disorders, or childhood maltreatments, may be risk factors both for cannabis use disorders and anxiety disorders or depressive disorders.

Motivational interviewing aims to disentangle anxiety or depressive symptoms linked to primary anxiety disorders or depressive disorders from subthreshold withdrawal symptoms due to cannabis addiction.

Introduction

D'après de nombreuses études cliniques et épidémiologiques, en particulier la *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions Study* (NESARC), les comorbidités entre addictions au cannabis et troubles anxieux ou dépressifs sont fréquentes [1,2]. Toutefois, seules des études longitudinales de cohorte permettent d'établir des liens de causalité (Quel trouble entraîne l'autre ?).

Les relations entre addiction au cannabis et troubles anxieux ou dépressifs sont complexes et intriquées :

- les troubles anxieux ou dépressifs peuvent être primaires et l'addiction secondaire ;
- l'addiction au cannabis peut être primaire et les troubles dépressifs secondaires, comme avec l'alcool ;
- les troubles dépressifs et ceux liés au cannabis peuvent se renforcer mutuellement, les relations étant bidirectionnelles [3] ;
- enfin, les troubles anxieux ou dépressifs et ceux liés au cannabis peuvent être favorisés par d'autres facteurs, notamment les troubles de personnalité, la dépendance au tabac ou les maltraitements dans l'enfance.

Les enjeux diagnostiques et thérapeutiques chez les patients présentant une comorbidité entre addiction au cannabis et troubles psychiatriques sont donc de faire la part des choses entre troubles primaires et secondaires (problématique tout à fait comparable à celle des relations entre alcool et anxiété/dépression).

Méthodes

Cette mise au point a utilisé la base de données Medline avec les mots clés *cannabis AND anxiety, cannabis AND depression OR depressive disorders, cannabis AND suicide*, entre le 1^{er} janvier 2015 et le 26 août 2020, en langue anglaise et française. Elle avait pour but de réaliser une synthèse des études les plus récentes, notamment des revues systématiques, et d'établir l'état actuel des connaissances sur les rapports entre le cannabis et les troubles anxieux ou dépressifs et entre cannabis et suicide. La recherche *cannabis and anxiety* a fourni 128 revues systématiques et méta-analyses, dont 45 ont été retenues (15 sur les rapports entre cannabis et troubles anxieux, 15 sur le cannabidiol, 9 sur le cannabis à usage médical dans les troubles anxieux, 6 de neurobiologie) à l'aide des critères d'évaluation de la qualité méthodologique des revues

systématiques *Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR)* [4]. La recherche *cannabis AND depression OR depressive disorders* a fourni 98 revues systématiques et méta-analyses, dont 27 ont été retenues (11 sur les rapports entre cannabis et troubles dépressifs, 7 sur le cannabidiol, 5 sur le cannabis à usage médical dans les troubles anxieux, 4 de neurobiologie). La recherche *cannabis AND suicide* a fourni 21 revues systématiques et méta-analyses dont 4 ont été retenues, toutes sur les rapports entre consommation de cannabis et risque ultérieur de suicide.

Cannabis et anxiété

Définitions

Le terme d'anxiété, généralement utilisé de manière très générale, recouvre plusieurs entités. Il peut être utilisé pour décrire un symptôme comprenant des manifestations psychiques (peur d'un danger imminent) et des manifestations somatiques (sensations d'oppression thoracique, de boule dans la gorge, de bouche sèche. . .). Lorsque ce symptôme a une durée prolongée dans le temps (*tableau I*), il peut correspondre à un des troubles anxieux décrits dans les classifications internationales (CIM-10, CIM-11, DSM-5) tels que les troubles paniques, l'agoraphobie, les troubles phobiques, notamment les phobies sociales, l'anxiété généralisée, les troubles de stress post-traumatiques et les troubles obsessionnels compulsifs.

Fréquence des troubles anxieux chez les sujets dépendants au cannabis

Les troubles anxieux sont qualifiés de primaires lorsque la symptomatologie a débuté avant la consommation de cannabis. Dans l'étude *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions Study* (NESARC), ils étaient plus fréquents chez les patients avec abus/dépendance au cannabis (critères DSM-IV) que chez les sujets témoins, indépendamment de l'existence de troubles liés à l'usage d'alcool ou d'autres drogues (*tableau II*) [1,2]. Dans l'étude NESARC-III, les troubles anxieux étaient trois fois plus fréquents chez les patients avec troubles liés à l'usage de cannabis qu'en population générale (*tableau III*) [5]. Dans l'étude NESARC, la fréquence des troubles anxieux chez les sujets remplissant les critères DSM-IV d'abus et dépendance au cannabis était de 20 % chez les hommes contre 7 % en population générale et de 36 % chez les femmes contre 14 % en population générale [6]. Une étude française sur 277 patients dépendants au cannabis consultant dans un centre de soins

TABLEAU I
Caractéristiques des troubles anxieux primaires et de l'anxiété du sevrage au cannabis.

Troubles anxieux (plusieurs troubles possibles chez un même individu)	Caractéristiques	Critères de temporalité (d'après le DSM-5)
Trouble panique	Répétition spontanée et imprévisible d'états d'anxiété aiguë (attaques de panique)	Anticipation de récurrence durant au moins 1 mois
Anxiété sociale (phobies sociales)	Peur intense d'être exposé et observé par autrui avec évitement des situations sociales	Souffrance handicapante durant au moins 6 mois
Agoraphobie	Peur intense des transports en commun, des espaces ouverts ou clos, de la foule, d'être à l'extérieur du domicile	Souffrance handicapante durant au moins 6 mois
Anxiété généralisée	Ruminations focalisées sur les difficultés et soucis de la vie quotidienne (santé, travail, famille, argent...)	Souffrance handicapante durant au moins 6 mois
Troubles obsessionnels compulsifs	Pensées intrusives répétées (obsessions), mal soulagées par des rituels (compulsions)	Perte de contrôle et souffrance avec symptômes durant plus d'une heure par jour
Trouble stress post-traumatique	Reviviscences de traumatismes antérieurs, notamment lors de l'exposition à des stimuli liés aux traumatismes, souvenirs envahissants et cauchemars	Souffrance handicapante durant au moins 1 mois
Anxiété symptomatique du sevrage au cannabis (« manque »)	Irritabilité, colère, nervosité, agressivité, fébrilité, dysphorie, craving qui régressent avec la reprise de la consommation	Intermittente et récurrente après arrêt de la consommation

TABLEAU II
Fréquence des troubles anxieux chez les patients dépendants au cannabis dans l'étude NESARC [1,2].

Diagnostics (critères DSM-IV)	Dépendance au cannabis dans les 12 mois précédant l'étude			Dépendance au cannabis sur la vie entière		
	Fréquence(%)	OR	IC95 %	Fréquence (%)	OR	IC95 %
Troubles anxieux	43,5	5,8	3,65-9,12	48,5	5,1	4,08-6,30
Trouble panique	11,3	4,7	1,77-12,36	22,5	8,7	4,97-15,17
Phobies sociales	15,5	5,3	2,87-9,70	21,3	4,7	3,49-6,44
Troubles anxieux généralisés	18,4	11,2	5,27-23,97	20,8	6,9	4,94-9,53

d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), a retrouvé que les troubles anxieux étaient environ deux fois plus fréquents chez les femmes que chez les hommes, notamment les phobies sociales (26 % contre 12 %), et l'anxiété généralisée (50 % contre 27 %) [7].

Fréquence de l'addiction au cannabis dans les troubles anxieux

Dans l'étude NESARC-III, la fréquence des troubles liés à l'usage de cannabis dans les troubles anxieux est indiquée dans le *tableau IV*. Les troubles liés à l'usage de cannabis (critères DSM-5) chez les sujets présentant des troubles anxieux, dans

les 12 mois précédant l'étude, étaient d'intensité légère (2,5 %), moyenne (1,3 %) ou sévère (1,6 %) [5].

Anxiété induite par le cannabis

Symptomatologie anxieuse du manque/sevrage au cannabis

D'après l'étude NESARC-III, parmi les sujets dépendants au cannabis ayant expérimenté un syndrome de sevrage, 76 % présentaient de l'anxiété lors du sevrage (*tableau V*) [8]. L'anxiété lors du sevrage (« le manque ») est caractérisée par sa survenue à distance de la dernière consommation, notamment au réveil

TABLEAU III

Odds ratios des troubles psychiatriques chez les patients présentant des troubles liés à l'usage de cannabis par rapport à la population générale dans l'étude NESARC-III (2012-2013) [5].

Comorbidités psychiatriques dans les 12 mois précédant l'étude (critères DSM-5)	Troubles liés à l'usage de cannabis		Troubles liés à l'usage de cannabis sévères (au moins 6 critères)	
	OR	IC95 %	OR	IC95 %
Troubles anxieux	2,8	2,24-3,39	4,4	2,96-6,56
Trouble panique	3,3	2,50-4,48	6,6	3,74-11,58
Agoraphobie	2,6	1,64-4,06	2,0	1,02-3,97
Phobies sociales	2,3	1,61-3,27	3,9	1,85-8,18
Anxiété généralisée	3,7	2,79-5,02	6,3	3,43-11,53
Trouble stress post-traumatique	4,3	3,26-5,64	9,5	6,18-14,75
Troubles dépressifs caractérisés	2,8	2,33-3,41	4,2	2,76-6,40
Dépendance nicotinique	6,2	5,24-7,34	10,5	7,35-15,05
Troubles de personnalité	4,8	3,96-5,75	7,9	4,98-12,59
Troubles de personnalité borderline	5,0	4,13-6,10	8,8	5,83-13,41
Troubles de personnalité antisociale	3,8	3,05-4,75	4,6	2,95-7,18

TABLEAU IV

Fréquence des troubles liés à l'usage de cannabis dans les troubles anxieux et dépressifs dans l'étude NESARC-III (2012-2013) [3]5.

Troubles anxieux (critères DSM-5)	Troubles liés à l'usage de cannabis dans les 12 mois précédant l'étude (%)	Troubles liés à l'usage de cannabis sur la vie entière (%)
Trouble panique	8,3	15,5
Agoraphobie	6,9	15,9
Phobies sociales	6,3	15,4
Anxiété généralisée	7,1	14,1
Trouble stress post-traumatique	9,4	17,6

et s'accompagne d'irritabilité, de colère, d'agressivité, de nervosité, de fébrilité et de craving pour le cannabis (craving : envie irrésistible de consommer, pouvant se traduire par des pensées automatiques du type « je fumerais bien un petit joint », « un joint va me faire du bien » . . .) (tableau V). Ces symptômes disparaissent avec la reprise de la consommation. Ils sont généralement confondus avec des troubles anxieux primaires « auto-médiqués » par le cannabis. En réalité, ils sont induits par la consommation chronique de cannabis, du fait de la tolérance pharmacologique liée à la down-regulation des récepteurs cannabinoïdes CB1 : à court terme, le cannabis induit une euphorie, mais à long terme, il induit des signes de manque, notamment de l'anxiété, à distance de la consommation. Un cercle vicieux

s'installe progressivement. Les consommateurs dépendants développent des croyances automatiques de soulagement : plus ils cherchent à soulager l'anxiété du manque, plus ils consomment et dès lors, plus ils aggravent la dépendance et l'intensité du manque. En cas de sevrage complet, l'intensité des symptômes anxieux est maximale lors de la première semaine puis régresse progressivement en trois à quatre semaines [9].

Troubles anxieux induits par la consommation de cannabis

Les troubles anxieux survenant lors de l'intoxication au cannabis les plus fréquents sont des attaques de panique (20 % des usagers environ) [10]. Elles cèdent spontanément avec

TABLEAU V
Critères DSM-5 de sevrage au cannabis et fréquence dans l'étude NESARC-III chez les patients présentant un syndrome de sevrage au cannabis (n = 184) [8].

Au moins 3 des manifestations suivantes	Fréquence dans l'étude NESARC-III (%)
Irritabilité, colère ou agressivité	72
Nervosité ou anxiété	76
Troubles du sommeil (insomnie, rêves déplaisants)	68
Appétit diminué ou perte de poids	27
Fébrilité	43
Humeur dysphorique ou dépressive	59
Symptômes somatiques, au moins un symptôme	70
Douleurs abdominales	12
Tremblements	25
Sueurs	22
Fièvre	3
Frissons	7
Céphalées	48

l'élimination du Δ -9-THC de l'organisme. Des études de cas ou des études non contrôlées, ont retrouvé que les cannabinoïdes de synthèse pouvaient également induire une symptomatologie anxieuse aiguë [11].

Plusieurs études épidémiologiques longitudinales ont évalué si la consommation de cannabis favorisait les troubles anxieux caractérisés selon les critères DSM-III, DSM-IV ou DSM-5. Ces études ne vont pas toutes dans le même sens, certaines retrouvant que la consommation de cannabis et l'abus/dépendance au cannabis étaient prédictifs de la survenue ultérieure de troubles anxieux, mais de façon relativement modeste, et d'autres non, notamment lorsque des facteurs confondants tels que la consommation d'alcool, d'autres drogues, le niveau scolaire et des facteurs familiaux étaient pris en compte [12]. Dans une méta-analyse récente de trois études épidémiologiques longitudinales, la consommation de cannabis avant l'âge de 18 ans n'était pas associée à une augmentation ultérieure de troubles anxieux, évalués à l'aide d'entretiens structurés pour les critères DSM-III ou DSM-IV (OR : 1,18, IC95 % : 0,84-1,67 %) [13]. Depuis cette méta-analyse, une autre étude longitudinale (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*) a retrouvé une association entre consommation de cannabis à taux élevés de Δ -9-THC (≥ 10 % Δ -9-THC) et troubles anxieux généralisés

par rapport à la consommation de cannabis à faibles taux de Δ -9-THC (< 10 % Δ -9-THC) [14].

Troubles anxieux primaires et cannabis

Certaines études épidémiologiques longitudinales, mais pas toutes, ont retrouvé que les troubles anxieux pouvaient favoriser l'usage, l'abus et la dépendance au cannabis [15]. Une étude longitudinale suédoise d'une cohorte de 8598 sujets a retrouvé que l'existence de troubles anxieux augmentait le risque de consommation de cannabis trois ans après le début de l'étude (RR = 1,63, IC95 % : 1,28-2,08) [12]. La symptomatologie des troubles anxieux primaires apparaît généralement avant le début de la consommation de cannabis. Au début, celle-ci peut donner à des sujets présentant des troubles anxieux, le sentiment d'un mieux-être ou d'atténuer leur symptomatologie, par exemple :

- les sujets présentant des phobies sociales (anxiété sociale dans le DSM-5) ont l'impression de mieux gérer leurs relations avec les autres en raison des effets désinhibiteurs du cannabis. Une étude a notamment retrouvé que 66 % des sujets avec anxiété sociale consommaient du cannabis pour mieux gérer leurs relations sociales contre 36 % des sujets témoins [16] ;
- les sujets présentant une anxiété généralisée ont l'impression avec les effets euphorisants du cannabis, de mettre à distance les ruminations focalisées sur les difficultés de la vie quotidienne ;
- les sujets présentant des troubles de stress post-traumatiques ont l'impression avec les effets du cannabis altérant la conscience, de mieux supporter les reviviscences de traumatismes antérieurs.

Néanmoins, à long terme, ces effets s'estompent et disparaissent en raison de la tolérance pharmacologique et s'y ajoutent les problèmes d'addiction au cannabis exposés plus haut et leurs conséquences sur la santé, notamment cognitives [17,18]. Il faut souligner que d'après l'étude NESARC-III, la symptomatologie de sevrage, notamment l'anxiété liée au sevrage, est plus sévère chez les sujets présentant des troubles anxieux [8].

Cannabis et dépression

Données épidémiologiques

Dans l'étude NESARC, la fréquence des troubles dépressifs caractérisés chez les patients dépendants au cannabis était élevée : 18 % dans les 12 mois précédant l'étude et 25,3 % sur la vie entière [1,2]. Inversement, dans l'étude NESARC-III (2012-2013), la fréquence des troubles liés à l'usage de cannabis chez les sujets présentant un trouble dépressif caractérisé était de 6,2 % dans les 12 mois précédant l'étude et de 11 % sur la vie entière [5]. Les troubles dépressifs sont plus fréquents dans le sexe féminin : dans l'étude NESARC, la fréquence des troubles dépressifs chez les sujets remplissant les critères DSM-IV d'abus et dépendance au cannabis était de 17 % chez les hommes contre 5 % en population générale et de 34 % chez les femmes

contre 9 % en population générale [6]. Dans une étude clinique sur 277 patients présentant un abus/dépendance au cannabis, plus de la moitié des femmes avaient des antécédents de troubles dépressifs contre 20 % des hommes environ [7].

Symptômes et troubles dépressifs induits par le cannabis

Symptômes dépressifs induits par le sevrage/manque de cannabis

D'après l'étude NESARC-III, parmi les sujets présentant des troubles liés à l'usage de cannabis ayant expérimenté un syndrome de sevrage, 59 % présentaient une humeur dépressive lors du sevrage (tableau V) [8]. L'humeur dépressive du sevrage liée au manque de cannabis est caractérisée par une dysphorie apparaissant à distance de la dernière consommation, notamment au réveil et qui s'accompagne fréquemment d'anxiété, d'irritabilité, de sentiments de colère, d'agressivité, de troubles du sommeil et de craving. Ils disparaissent à la reprise de la consommation. L'humeur dépressive est ainsi rythmée par les cycles consommation/sevrage.

Troubles dépressifs induits par la consommation de cannabis

Une première méta-analyse de huit études longitudinales en 2007 avait retrouvé que la consommation de cannabis au moins une fois par semaine augmentait le risque de dépression par rapport aux sujets témoins (OR : 1,49, IC 95 % : 1,15-1,94), avec un effet-dose, notamment chez les sujets qui présentaient un trouble lié à l'usage de cannabis [19]. Une deuxième méta-analyse de 14 études épidémiologiques longitudinales a confirmé ces résultats (OR : 1,17, IC 95 % : 1,05-1,30) avec un risque augmenté pour les sujets qui consommaient le plus (OR : 1,62, IC 95 % : 1,21-2,16) [20]. Une méta-analyse récente de sept études épidémiologiques longitudinales a retrouvé que la consommation de cannabis avant l'âge de 18 ans était associée à une augmentation de la survenue ultérieure de troubles dépressifs, évalués à l'aide d'entretiens structurés (OR : 1,37, IC95 % : 1,16-1,62) [13]. La relation de cause à effet, selon les critères de Bradford Hill, entre consommation de cannabis et risque ultérieur de troubles dépressifs a été établie, notamment avec un effet dose-réponse et une plausibilité biologique [17]. Les effets favorisant les troubles dépressifs sont indépendants des effets des substances associées [15]. Depuis la publication de ces méta-analyses, la *Cambridge Study in Delinquent Development*, étude longitudinale sur 285 sujets suivis durant 40 ans a confirmé que la consommation de cannabis favorisait la survenue ultérieure de troubles dépressifs caractérisés, mais seulement chez les sujets qui avaient commencé leur consommation avant l'âge de 18 ans [21]. L'étude *Seattle Social Developmental Project* a retrouvé que la consommation régulière de cannabis à l'âge adulte multipliait par deux le risque de survenue de troubles dépressifs caractérisés à l'âge de 33 ans [22]. D'autres études longitudinales telles

que la *World Health Organization World Mental Health Survey Initiative* et la *Christchurch Health and Development Study* ont retrouvé que le risque de troubles dépressifs induits par le cannabis augmentait avec l'intensité de la consommation et lorsque la consommation avait débuté précocement, entre l'âge de 14 et 17 ans selon les études [10,13]. Les troubles cognitifs induits par le cannabis aggravent l'humeur dépressive : troubles de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives, évocateurs de syndrome amotivationnel lorsqu'ils sont prédominants, avec apathie, désintérêt et répercussions sur les activités scolaires ou professionnelles [9,17].

Les mécanismes favorisant les troubles dépressifs ont été beaucoup moins étudiés que ceux favorisant les troubles psychotiques et restent à clarifier : rôle modulateur des neurotransmetteurs tels que dopamine, sérotonine, glutamate par le Δ -9-THC, impact négatif de la consommation sur la plasticité cérébrale, perte de substance grise cérébrale dans les régions riches en récepteurs CB1, notamment l'hippocampe, l'amygdale et le cortex frontal, échec scolaire et professionnel induits par les effets cognitifs du cannabis, effets dépressogènes du tabac généralement associé... [15].

Troubles dépressifs primaires

Les troubles dépressifs sont primaires lorsqu'ils surviennent avant la consommation de cannabis. Les troubles dépressifs caractérisés sont définis dans les classifications internationales, notamment le DSM-5, par l'existence des symptômes suivants durant au moins 15 jours : humeur dépressive, diminution de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités durant pratiquement toute la journée, sentiments de dévalorisation ou de culpabilité, idées de mort, perte d'appétit et troubles du sommeil.

Sur le plan clinique, cette symptomatologie permanente contraste avec l'humeur dépressive du manque, rythmée par les cycles consommation/manque. Il faut toutefois mentionner que d'après l'étude NESARC-III, la symptomatologie de sevrage, notamment les symptômes dépressifs, est plus sévère chez les sujets déprimés [8].

Les études NESARC et *National Survey on Drug Use and Health* ont retrouvé une augmentation du risque de consommation de cannabis chez les sujets présentant des troubles dépressifs caractérisés qui restait significative en tenant compte des autres addictions et/ou des troubles psychiatriques associés [15]. Une autre étude longitudinale a retrouvé que l'existence de troubles dépressifs à l'âge de 12-15 ans augmentait le risque de troubles liés à l'usage de cannabis à l'âge de 18 ans [23]. Une étude longitudinale suédoise a également retrouvé que l'existence de troubles dépressifs augmentait le risque de consommation de cannabis trois ans après le début de l'étude (RR = 1,62, IC95 % : 1,28-2,03) [12]. Comme pour les troubles anxieux, la symptomatologie des troubles dépressifs primaires et des troubles dépressifs induits par la consommation sont intriquées [9].

Les relations entre troubles dépressifs et addiction au cannabis sont bidirectionnelles [3,9].

Anxiété, dépression et cannabis à usage médical

Anxiété, dépression et THC à usage médical

Certains auteurs ont suggéré que le cannabis sous formes d'extraits végétaux ou sous forme de Δ -9-THC synthétique avec (nabiximols) ou sans cannabidiol, pouvait être utilisé dans le traitement des troubles anxieux ou dépressifs. Depuis sa légalisation, beaucoup de Canadiens utilisent le cannabis en automédication pour des troubles anxieux. Néanmoins, le niveau de preuve de l'efficacité du cannabis à usage médical, étudié uniquement dans l'anxiété sociale et le trouble de stress post-traumatique, reste faible, niveau 3 sur 4 dans les recommandations du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT), correspondant à des études randomisées avec petits échantillons ou des études non randomisées [24,25]. Certains sujets ont abandonné les traitements pharmacologiques prescrits pour leurs troubles, principalement des inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) et des benzodiazépines [24]. Certes, certaines études de cas ou études non contrôlées ont rapporté que le cannabis pouvait améliorer certains symptômes anxieux ou dépressifs, notamment chez des patients recevant du cannabis à visée thérapeutique dans la sclérose en plaques ou les douleurs chroniques [25,26]. Néanmoins, aucune étude scientifique à ce jour n'a pu prouver l'efficacité du cannabis dans les troubles anxieux et dépressifs caractérisés, notamment dans une méta-analyse de 31 études dans les troubles anxieux, dont 17 études randomisées contrôlées contre placebo, comprenant 605 patients, dans une méta-analyse de 12 études dans les troubles de stress post-traumatiques et dans une méta-analyse de 42 études dans les troubles dépressifs dont 23 études randomisées contrôlées contre placebo, comprenant 62 551 patients [26-28]. En outre, les études longitudinales à long terme ont retrouvé un effet aggravant l'évolution des troubles dépressifs et des troubles stress post-traumatiques par le cannabis [26-28]. Comme l'a souligné Hasin, les troubles anxieux ou dépressifs sont très fréquemment confondus dans les études préliminaires avec les symptômes anxieux ou dépressifs du sevrage au cannabis chez des consommateurs réguliers en réalité dépendants à cette substance [28].

Une explication du succès de l'utilisation du cannabis par les patients à des fins médicales tient dans la subjectivité. Une étude canadienne a comparé l'évaluation subjective des sujets qui automédiquaient leurs troubles anxieux, principalement des troubles anxieux généralisés, à une évaluation externe utilisant des instruments validés. Ils ont retrouvé que le cannabis diminuait l'intensité des troubles de façon subjective, mais de façon modérée lorsque des instruments validés étaient utilisés. En outre, les sujets qui avaient déclaré consommer plus de 3 g de cannabis par jour étaient aussi ceux qui rapportaient le plus de

soulagement de leurs symptômes, suggérant qu'en réalité, ils automédiquaient un manque de cannabis lié à une addiction à cette substance [25,29].

Anxiété, dépression et cannabidiol

Deux essais cliniques randomisés en double aveugle contre placebo ($n = 44$), évaluant l'efficacité du CBD dans l'anxiété sociale n'ont pas retrouvé de supériorité du CBD par rapport au placebo [26]. La revue systématique récente de Black et al. n'a pas retrouvé d'étude évaluant l'efficacité du CBD dans la dépression [26].

Cannabis et conduites suicidaires

Plusieurs méta-analyses d'études longitudinales ont montré que la consommation de cannabis favorisait les conduites suicidaires et les tentatives de suicide [13,15]. Une méta-analyse récente de six études épidémiologiques longitudinales a retrouvé que la consommation de cannabis avant l'âge de 18 ans était associée à une augmentation de la survenue ultérieure de conduites suicidaires (OR : 1,50, IC95 % : 1,11-2,03) et de tentatives de suicide (OR : 3,46, IC95 % : 1,53-7,84) [10]. Le risque était augmenté en cas de consommation précoce, avant l'âge de 15 ans et chez les plus gros consommateurs [13].

Facteurs pouvant favoriser à la fois l'anxiété, la dépression, les conduites suicidaires et les troubles liés à la consommation de cannabis

La fréquence des comorbidités psychiatriques dans l'addiction au cannabis est élevée dans les études épidémiologiques, en particulier l'étude NESARC (*tableaux II-IV*). Comme l'augmentation du risque de troubles dépressifs par la consommation de cannabis reste relativement faible et que l'augmentation du risque d'addiction au cannabis chez les sujets anxieux et ou dépressifs est aussi relativement modérée, il est donc vraisemblable que d'autres facteurs entrent en ligne de compte, en particulier la dépendance tabagique, les troubles de personnalité, les maltraitances dans l'enfance ou d'autres facteurs.

Tabagisme associé

En France, le cannabis est très majoritairement fumé avec du tabac. Comme le tabagisme est associé à la survenue ultérieure de troubles dépressifs [30], il est possible que le tabac participe à l'augmentation de leur fréquence chez les consommateurs de cannabis [13,30,31]. La méta-analyse de Gobbi et al. a pris en compte ce facteur et effectivement retrouvé que le tabagisme était associé à la survenue ultérieure de dépression [13]. Cependant, la consommation de cannabis reste un facteur de risque indépendant de dépression [13,31]. Dans l'étude NESARC, la probabilité de présenter des troubles anxieux était plus élevée chez les sujets dépendants à la nicotine et au cannabis par rapport aux sujets seulement dépendants à la nicotine [31]. En revanche, il n'y avait pas de différences concernant la

dépression entre sujets dépendants à la nicotine et au cannabis par rapport aux sujets seulement dépendants à la nicotine [31]. Il faut souligner que l'intensité du sevrage au cannabis, donc des symptômes anxieux et dépressifs du manque, sont plus sévères chez les sujets aussi dépendants à la nicotine [31].

Troubles de personnalité

Les troubles de personnalité peuvent favoriser à la fois les troubles liés à l'usage de cannabis, les troubles dépressifs et les troubles anxieux. Or, les troubles de personnalité sont très fréquents dans la dépendance au cannabis, 61 %, dans l'étude NESARC [1]. Les troubles de personnalité pourraient donc être un facteur confondant. Néanmoins, dans le volet longitudinal de l'étude NESARC-III, il n'y avait pas de relation entre les troubles de personnalité, l'usage simple de cannabis et le développement de troubles anxieux ou dépressifs après trois ans [32]. Le trop faible nombre de sujets dépendants dans cette étude n'a malheureusement pas permis d'évaluer l'incidence de troubles psychiatriques chez les plus gros consommateurs avec ou sans troubles de personnalité.

Maltraitements dans l'enfance

L'existence de maltraitements dans l'enfance peut favoriser à la fois les troubles anxieux ou dépressifs et l'addiction au cannabis et peut expliquer en partie leur fréquence dans les addictions au cannabis [31,33]. Les maltraitements sont associées à un âge de début de la consommation de cannabis plus précoce [33]. Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer la fréquence des maltraitements chez les sujets présentant des addictions aux drogues. Il existe des interactions Gènes × Environnement, le risque d'addictions et de troubles de l'humeur étant augmenté chez les sujets ayant subi des maltraitements précoces et porteurs de certains polymorphismes de gènes codant certains polymorphismes du promoteur du transporteur de la sérotonine [33]. Les altérations neurobiologiques du système de stress induits par les maltraitements peuvent également favoriser les addictions [33]. Les maltraitements dans l'enfance peuvent également favoriser des niveaux élevés d'impulsivité, facteur de risque connu des conduites addictives [33]. Enfin, il est également possible que, comme pour l'alcool, certains phénomènes inflammatoires induits par les maltraitements, favorisent à la fois les addictions et les troubles de l'humeur [33].

Prise en charge des patients à double diagnostic troubles anxieux, troubles dépressifs et addiction au cannabis

D'après l'étude NESARC, 13 % seulement des sujets présentant un trouble lié à l'usage de cannabis (24 % des sujets présentant un trouble lié à l'usage de cannabis sévère) ont eu recours à des professionnels de santé pour leur addiction [28]. Les comorbidités psychiatriques de l'addiction au cannabis sont relativement mal connues dans la population. Compte tenu de leur

fréquence, il est justifié de développer des actions d'information et de prévention sur ces comorbidités, notamment que le cannabis ne traite pas efficacement la dépression [28,29].

Il est également important de dépister les comorbidités anxieuses et dépressives chez les patients dépendants au cannabis et l'addiction au cannabis chez les patients anxieux et/ou dépressifs. La poursuite de la consommation de cannabis a un impact négatif sur l'évolution des troubles anxieux et dépressifs à long terme [34]. Ne pas traiter un trouble sans traiter l'autre expose à favoriser les rechutes des deux troubles. En outre, plus le dépistage et la prise en charge sont précoces, meilleure est l'évolution. Par exemple, le dépistage et le traitement précoce de phobies sociales chez un adolescent limite considérablement la pérennisation des deux troubles. Encore faut-il reconnaître la pathologie psychiatrique derrière une consommation régulière de cannabis souvent banalisée. On comprend aisément que l'arrêt de la consommation de cannabis arrêtera autant le trouble induit qu'il permettra de révéler le trouble psychiatrique comorbide.

La prise en charge « intégrée » des patients à double diagnostic consiste à traiter simultanément les deux troubles (*tableau VI*) [35]. En l'absence de traitement ayant fait la preuve de son efficacité dans l'addiction au cannabis, sa prise en charge est fondée sur les psychothérapies, en particulier les entretiens motivationnels et les thérapies cognitivo-comportementales : techniques d'affirmation de soi et approche socratique des biais cognitifs et des croyances dysfonctionnelles. Les pathologies anxieuses et dépressives sont généralement traitées sur le plan pharmacologique, en première intention par des inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) ou des inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) et par des psychothérapies cognitivo-comportementales, psychodynamiques ou familiales (*tableau VI*).

En pratique, la symptomatologie anxieuse et/ou dépressive induite par la consommation de cannabis est très intriquée avec celle des troubles anxieux et dépressifs primaires et se renforcent mutuellement. Les entretiens motivationnels ont, entre autres, pour but de clarifier avec les patients ce qui tient aux symptômes de manque de ce qui tient aux troubles anxieux ou dépressifs primaires pour qu'ils prennent conscience du cercle vicieux et l'intérêt de diminuer ou d'arrêter la consommation pour améliorer l'anxiété ou la dépression à long terme [9,10]. Pour les patients présentant des phobies sociales, des échelles telles que la *Marijuana use to cope with social anxiety scale* (MCSAS), échelle d'évaluation inspirée de l'échelle d'anxiété sociale de Liebowitz, peut être utilisée [35]. Ses scores sont d'autant plus élevés que la fréquence de la consommation est élevée. Comme la MCSAS n'est pas traduite en français, l'échelle de Liebowitz peut être utilisée en donnant la consigne aux patients d'indiquer s'ils consomment du cannabis pour gérer les situations sociales parmi les 24 exposées dans l'échelle et s'ils évitent ces situations en l'absence de cannabis.

TABLEAU VI

Prise en charge intégrée des patients à double diagnostic en fonction des stades de motivation : addiction au cannabis, troubles anxieux et/ou dépressifs.

Stades de motivation	Prise en charge	
	Addictologique	Psychiatrique
Précontemplation: Les sujets n'ont pas l'intention de modifier leurs consommations Ils consultent en raison de l'aggravation de troubles anxieux et/ou dépressifs	Psychoéducation : information sur le produit et les conséquences. Entretiens motivationnels Repérage des obstacles à l'arrêt	Traitements pharmacologiques des troubles anxieux et dépressifs : IRS IRSNA
Contemplation: Les sujets sont conscients des problèmes induits par la consommation Mais ne souhaitent pas changer ou ne se sentent pas prêts au changement	Gestion du craving et de l'impulsivité Repérage et gestion des pensées automatiques Réduction des risques liés au tabac : traitements de substitution nicotinique	Thérapies cognitivo-comportementales : techniques de relaxation, affirmation de soi, stratégies de coping, gestion de l'ennui... Thérapies brèves.
Préparation: Les sujets demandent de l'aide	Ouvrir largement l'accès aux soins	Prévention du risque suicidaire.
Action: Les sujets sont dans un processus de changement	Traitement symptomatique de sevrage. Traitements de l'aide à l'arrêt ou la diminution du tabac	Prise en charge des troubles de personnalité
Consolidation: Les sujets ont arrêté ou fortement diminué leurs consommations	Prévention des rechutes (thérapies cognitivo-comportementales)	

En gras : stades de motivation

La prise en charge comprend également celle de la dépendance tabagique, celles des troubles de personnalité associés (notamment borderline et psychopathique) ainsi que celles des maltraitances dans l'enfance, notamment des abus sexuels.

Conclusions

Des études longitudinales sur de grands nombres de sujets telles que l'étude européenne IMAGEN et ABCD aux États-Unis vont permettre de mieux préciser les relations entre addictions au cannabis et troubles anxieux ou dépressifs et à mieux les caractériser sur les plans cliniques, évolutifs, cognitifs,

génétiques, morphologiques et fonctionnels en imagerie cérébrale. Mieux distinguer ce qui tient aux troubles psychiatriques et ce qui tient aux addictions au cannabis permettra de proposer des approches thérapeutiques plus personnalisées qu'actuellement. La part du tabac très souvent associé devrait être plus systématiquement étudiée et prise en compte dans la prise en charge des patients à double diagnostic.

Déclaration de liens d'intérêts : AD déclare avoir reçu des honoraires pour des conférences de Indivior, Janssen, Lundbeck, et Otsuka. OC déclare avoir reçu des honoraires pour des conférences de Indivior, Bouchara Recordati, Janssen-Cilag et Celgène.

Références

- [1] Stinson FS, Ruan WJ, Pickering R, Grant BF. Cannabis use disorders in the USA : prevalence, correlates and co-morbidity. *Psychol Med* 2006;36(10):1447-60. doi: 10.1017/S0033291706008361.
- [2] Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry* 2006;67(2):247-57. doi: 10.4088/jcp.v67n0211.
- [3] Womack SR, Shaw DS, Weaver CM, Forbes EE. Bidirectional associations between cannabis use and depressive symptoms from adolescence through early adulthood among at-risk young men. *J Stud Alcohol Drugs* 2016;77(2):287-97. doi: 10.15288/jsad.2016.77.287.
- [4] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical

- appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008. doi: [10.1136/bmj.j4008](https://doi.org/10.1136/bmj.j4008).
- [5] Hasin DS, Kerridge BT, Saha TD, Huang B, Pickering R, Smith SM, et al. Prevalence and correlates of DSM-5 cannabis use disorder, 2012-2013: Findings from the National epidemiologic survey on alcohol and related conditions-III. *Am J Psychiatry* 2016;173(6):588-99. doi: [10.1176/appi.ajp.2015.15070907](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15070907).
- [6] Lev-Ran S, Imtiaz S, Taylor BJ, Shield KD, Rehm J, Le Foll B. Gender differences in health-related quality of life among cannabis users: results from the National epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Drug Alcohol Depend* 2012;123(1-3):190-200. doi: [10.1016/j.drugalcdep.2011.11.010](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.11.010).
- [7] Dervaux A, Krebs MO, Bourdel MC, Laqueille X. Patients with cannabis dependence seeking treatment: gender differences. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27(Suppl. 4):S1075.
- [8] Livne O, Shmulewitz D, Lev-Ran S, Hasin DS. DSM-5 cannabis withdrawal syndrome: demographic and clinical correlates in U.S. adults. *Drug Alcohol Depend* 2019;195:170-7. doi: [10.1016/j.drugalcdep.2018.09.005](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.09.005).
- [9] Dervaux A. Consommation de cannabis et comorbidités psychiatriques. *Rev Prat* 2018; (6):670-4.
- [10] Dervaux A, Laqueille X. Cannabis et comorbidités psychiatriques. In: Reynaud M, Karila L, Benyamina A, Aubin HJ, editors. *Traité d'Addictologie*. Paris: Coll Médecine Sciences, Éd. Lavoisier; 2016. p. 651-9.
- [11] Akram H, Mokrysz C, Curran HV. What are the psychological effects of using synthetic cannabinoids? A systematic review. *J Psychopharmacol* 2019;33(3):271-83. doi: [10.1177/0269881119826592](https://doi.org/10.1177/0269881119826592).
- [12] Danielsson AK, Lundin A, Agardh E, Allebeck P, Forsell Y. Cannabis use, depression and anxiety: a 3-year prospective population-based study. *J Affect Disord* 2016;193:103-8. doi: [10.1016/j.jad.2015.12.045](https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.045).
- [13] Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J, et al. Association of cannabis use in adolescence and risk of depression, anxiety, and suicidality in young adulthood: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019;76(4):426-34. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2018.4500](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4500).
- [14] Hines LA, Freeman TP, Gage SH, Zammit S, Hickman M, Cannon M, et al. Association of high-potency cannabis use with mental health and substance use in adolescence. *JAMA Psychiatry* 2020. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2020.1035](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.1035).
- [15] Sideli L, Quigley H, La Cascia C, Murray RM. Cannabis use and the risk for psychosis and affective disorders. *J Dual Diagn* 2020;16(1):22-42. doi: [10.1080/15504263.2019.1674991](https://doi.org/10.1080/15504263.2019.1674991).
- [16] Buckner JD, Zvolensky MJ. Cannabis and related impairment: the unique roles of cannabis use to cope with social anxiety and social avoidance. *Am J Addict* 2014;23(6):598-603. doi: [10.1111/j.1521-0391.2014.12150.x](https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2014.12150.x).
- [17] Campeny E, López-Pelayo H, Nutt D, Blithikioti C, Oliveras C, Nuño L, et al. The blind men and the elephant: systematic review of systematic reviews of cannabis use related health harms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;33:1-35. doi: [10.1016/j.euroneuro.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.02.003).
- [18] Dervaux A, Krebs MO, Laqueille X. Les troubles cognitifs et psychiatriques liés à la consommation de cannabis. *Bull Acad Natl Med* 2015;198(3):559-74.
- [19] Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370(9584):319-28. doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61162-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61162-3).
- [20] Lev-Ran S, Roerecke M, Le Foll B, George TP, McKenzie K, Rehm J. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Med* 2014;44(4):797-810. doi: [10.1017/S0033291713001438](https://doi.org/10.1017/S0033291713001438).
- [21] Schoeler T, Theobald D, Pingault JB, Farrington DP, Coid JW, Bhattacharyya S. Developmental sensitivity to cannabis use patterns and risk for major depressive disorder in mid-life: findings from 40 years of follow-up. *Psychol Med* 2018;48(13):2169-76. doi: [10.1017/S0033291717003658](https://doi.org/10.1017/S0033291717003658).
- [22] Guttmanova K, Kosterman R, White HR, Bailey JA, Lee JO, Epstein M, et al. The association between regular marijuana use and adult mental health outcomes. *Drug Alcohol Depend* 2017;179:109-16. doi: [10.1016/j.drugalcdep.2017.06.016](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.06.016).
- [23] Rhew IC, Fleming CB, Vander Stoep A, Nicodimos S, Zheng C, McCauley E. Examination of cumulative effects of early adolescent depression on cannabis and alcohol use disorder in late adolescence in a community-based cohort. *Addiction* 2017;112(11):1952-60. doi: [10.1111/add.13907](https://doi.org/10.1111/add.13907).
- [24] Turna J, Simpson W, Patterson B, Lucas P, Van Ameringen M. Cannabis use behaviors and prevalence of anxiety and depressive symptoms in a cohort of Canadian medicinal cannabis users. *J Psychiatr Res* 2019;111:134-9. doi: [10.1016/j.jpsychires.2019.01.024](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.01.024).
- [25] Turna J, Patterson B, Van Ameringen M. Is cannabis treatment for anxiety, mood, and related disorders ready for prime time? *Depress Anxiety* 2017;34(11):1006-17. doi: [10.1002/da.22664](https://doi.org/10.1002/da.22664).
- [26] Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;6(12):995-1010. doi: [10.1016/S2215-0366\(19\)30401-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30401-8).
- [27] National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. *The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research*. Washington, DC: The National Academies Press; 2017.
- [28] Hasin DS. US Epidemiology of cannabis use and associated problems. *Neuropsychopharmacology* 2018;43(1):195-212. doi: [10.1038/npp.2017.198](https://doi.org/10.1038/npp.2017.198).
- [29] Gorfinkel LR, Stohl M, Hasin D. Association of depression with past-month cannabis use among US adults aged 20 to 59 years, 2005 to 2016. *JAMA Netw Open* 2020;3(8):e2013802. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.13802](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13802).
- [30] Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, Munafò MR. The association of cigarette smoking with depression and anxiety: a systematic review. *Nicotine Tob Res* 2017;19(1):3-13. doi: [10.1093/ntr/ntw140](https://doi.org/10.1093/ntr/ntw140).
- [31] 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;134:228-34. doi: [10.1016/j.drugalcdep.2013.10.003](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.10.003).
- [32] Shalit N, Rehm J, Lev-Ran S. The association between cannabis use and psychiatric comorbidity in people with personality disorders: a population-based longitudinal study. *Psychiatry Res* 2019;278:70-7. doi: [10.1016/j.psychres.2019.05.041](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.05.041).
- [33] Lippard ETC, Nemeroff CB. The devastating clinical consequences of child abuse and neglect: increased disease vulnerability and poor treatment response in mood disorders. *Am J Psychiatry* 2020;177(1):20-36. doi: [10.1176/appi.ajp.2019.19010020](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010020).
- [34] Mammen G, Rueda S, Roerecke M, Bonato S, Lev-Ran S, Rehm J. Association of cannabis with long-term clinical symptoms in anxiety and mood disorders: a systematic review of prospective studies. *J Clin Psychiatry* 2018;79(4):17r11839. doi: [10.4088/JCP.17r11839](https://doi.org/10.4088/JCP.17r11839).
- [35] Buckner JD, Zvolensky MJ, Ecker AH, Schmidt NB, Lewis EM, Paulus DJ, et al. Integrated cognitive behavioral therapy for comorbid cannabis use and anxiety disorders: a pilot randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2019;115:38-45. doi: [10.1016/j.brat.2018.10.014](https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.10.014).