“C’est mauvais mais ça soulage”
les paradoxes des effets psychotropes du cannabis en psychiatrie

Pr G Brousse
gbrousse@chu-clermontferrand.fr

BIARRITZ 2019

CIRCEA
Center for Interdisciplinary Research, Coordination of care & Education in Addictology

UNIVERSITÉ Clermont Auvergne & associés

Déclaration de liens d’intérêts

Aucun conflit d’intérêt	
Intérêts financiers dans une entreprise	
Propriétaire, dirigeant, employé, participation à un organe décisionnel d'une entreprise	
Autres activités régulières dans une entreprise	
Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude	
Interventions ponctuelles : rapports d'expertise	*Lundbeck, BMS, Astra Zeneca, Indivior*
Interventions ponctuelles : activités de conseil	*Lundbeck, Indivior, Bouchara Recordati*
Conférences : invitations en qualité d'intervenant	*Lundbeck, Indivior, Janssen*
Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise)	*Lundbeck, BMS, Astra Zeneca, Bouchara Recordati, Janssen*
Versements substantiels au budget d'une institution dont vous êtes responsable	
Autres (à préciser)	

Pour commencer: l'usage problématique de cannabis

Sujets à risque avec le cannabis

- En 2014 / 2017
  - *38% des jeunes de 17 ans étaient consommateurs dans l'année en 2014 (41.1% boys / 35.3% girls) vs 31% 2017*
- Parmi les utilisateurs actuels de cannabis:
  - ***21% sont des utilisateurs à faible risque***
  - ***20% à haut risque d'abus ou de dépendance***
- Rapporté à la population globale:
  - *2% des 15-64 ans présentent un risqué élevé d'usage problématique (2.7% of men and 0.8% of women)*

En 2012, le cannabis était perçu comme dangereux pour 15% des usagers

1. *OFDT January 2018*

Une consommation fréquente en population clinique

- La consommation de cannabis est très fréquente chez les patients souffrant de pathologies mentales[1]
- Mais ce n'est pas la seule substance consommée
- Auto soulagement?

- Cannabis et pharmacopée: utilisation retrouvée il y a plus de 3000 ans[2]

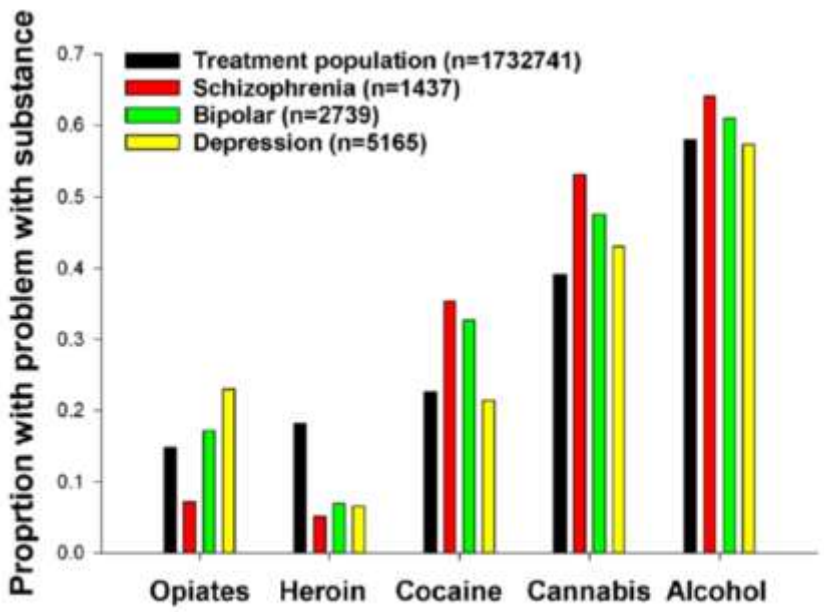


Fig. 1. Proportion of each patient group reported to have a problem with the identified substances in the 2011 TEDS-D dataset.

1. Chiapelli 2018; 2 Lise Manniche, An Ancient Egyptian Herbal, University of Texas Press, 1989

Cannabis à visée Thérapeutique en France

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST)

- Utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques pour les patients dans certaines situations cliniques et en cas de tolérance insuffisante ou faible de la substance thérapeutique accessible
  - *Dans les douleurs réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non): douleur neuropathique*
  - *Dans certaines formes d'épilepsie sévère et pharmaco-résistante;*
  - *Dans le cadre des soins de soutien en oncologie*
  - *En situation palliative*
  - *Dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques et d'autres pathologie neurologiques*

LE FIGARO.fr
santé

53 commentaires

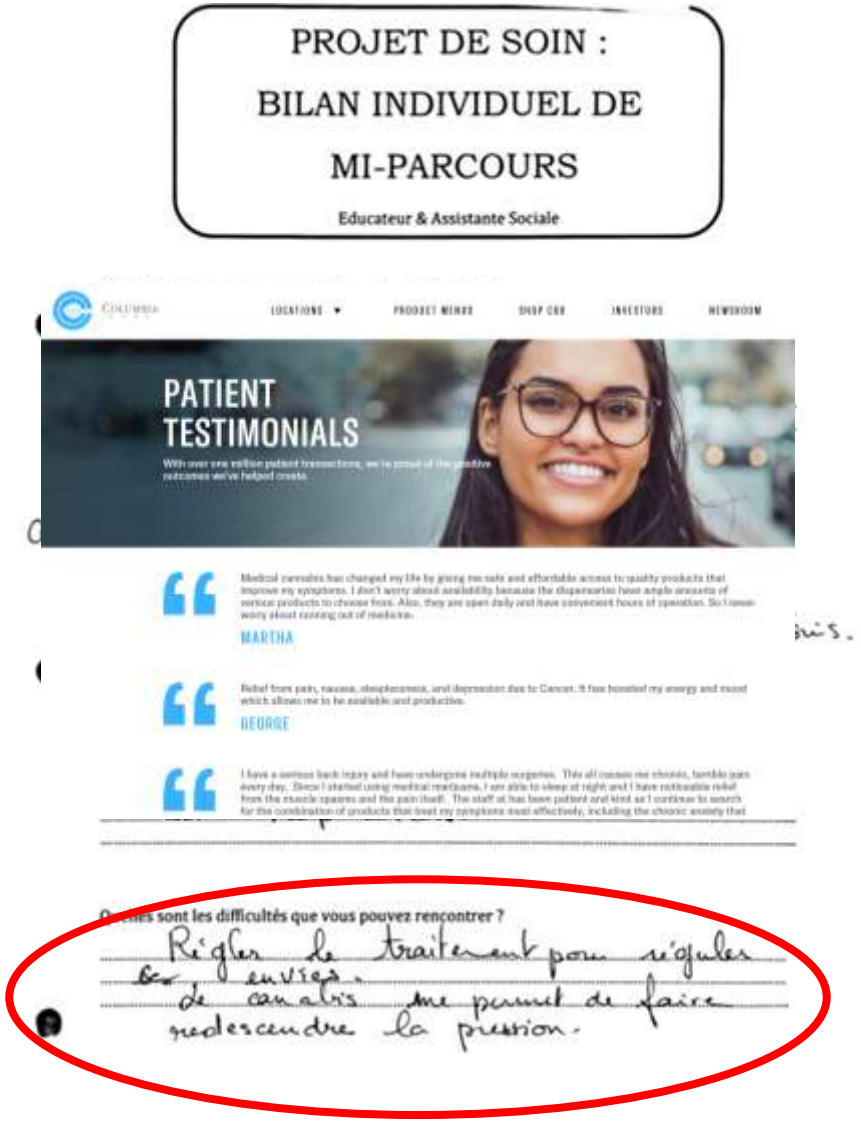
L'Agence nationale de sécurité du médicament plaide pour une expérimentation du cannabis thérapeutique, afin d'«ajuster le cadre» et «les modalités de prise en charge et de suivi des patients».

Un cadre juridique «plus léger» pour «gagner du temps», a plaidé jeudi Dominique Martin auprès de l'AFP: l'Agence nationale de sécurité des médicaments (Ansm), qu'il dirige, a approuvé les conclusions du comité d'experts indépendants favorables à l'autorisation du cannabis thérapeutique, et s'est prononcée pour la mise en place d'une expérimentation avant la fin 2019, signale l'AFP.

Et les pathologies mentales?

Le discours des patients

- Pierre 27 ans
- Episode psychotique aigu désinhibition psychique et comportementale, désorganisation
- Forte consommation de cocaïne basée
- Hospitalisation: arrêt de la cocaïne, acceptation d'un traitement neuroleptique atypique (olanzapine), apaisement
- Poursuite du cannabis à visée d'auto soulagement
- Comment les soignants peuvent-ils aborder avec les patients les risques et les bénéfices possibles de l'utilisation de cannabis?


PROJET DE SOIN :
BILAN INDIVIDUEL DE
MI-PARCOURS
Educateur & Assistante Sociale

PATIENT TESTIMONIALS

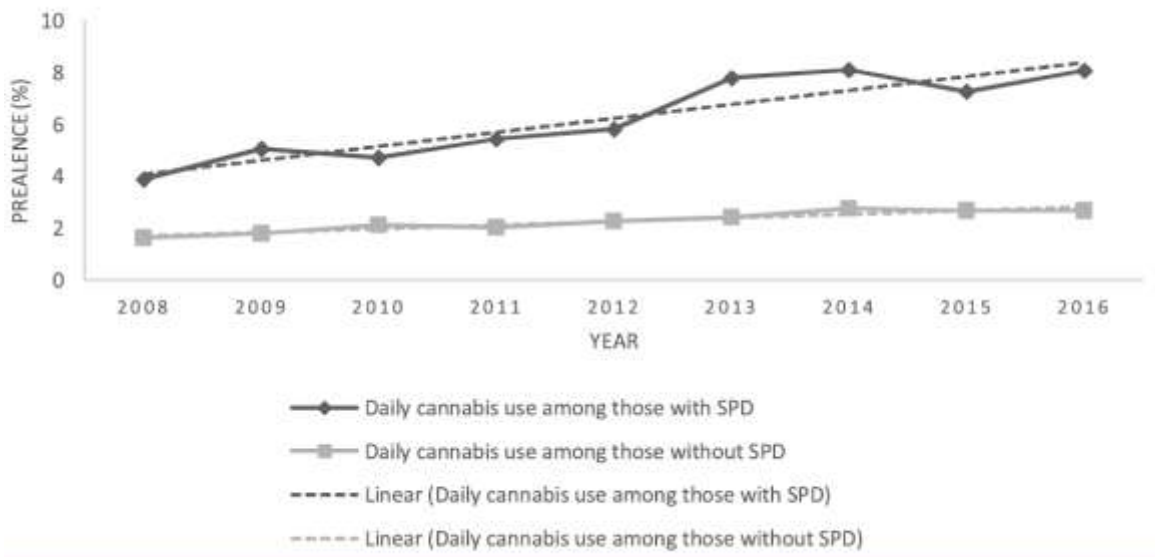
MARTHA

GEORGE

Quelles sont les difficultés que vous pouvez rencontrer ?
Régler le traitement pour réguler les envies de cannabis me permet de faire redescendre la pression.

Cannabis et pathologies mentales: données d'épidémiologie

- Relation consommation de THC aux états unis et santé mentale[1]
- Adultes de 18 ans et plus enquête nationale sur la consommation de drogues 2008-2016. n = 356 413
- En 2016, consommation quotidienne de cannabis (dernier mois) (p<0,01) plus fréquente chez individus avec désordre psychique (8,07%), comparé à ceux sans DP (2,66%)
- La consommation quotidienne de cannabis a augmenté de manière significative de 2008 à 2016 chez les personnes avec et sans DP bien que l'utilisation chez les personnes avec un DP ait été persistante et supérieure à celle des non-DP au cours de la période étudiée



1. Prevalence of daily cannabis use for those with and without serious psychological distress (SPD) from 2008 to 2016.

1 Weinberger et al 2019

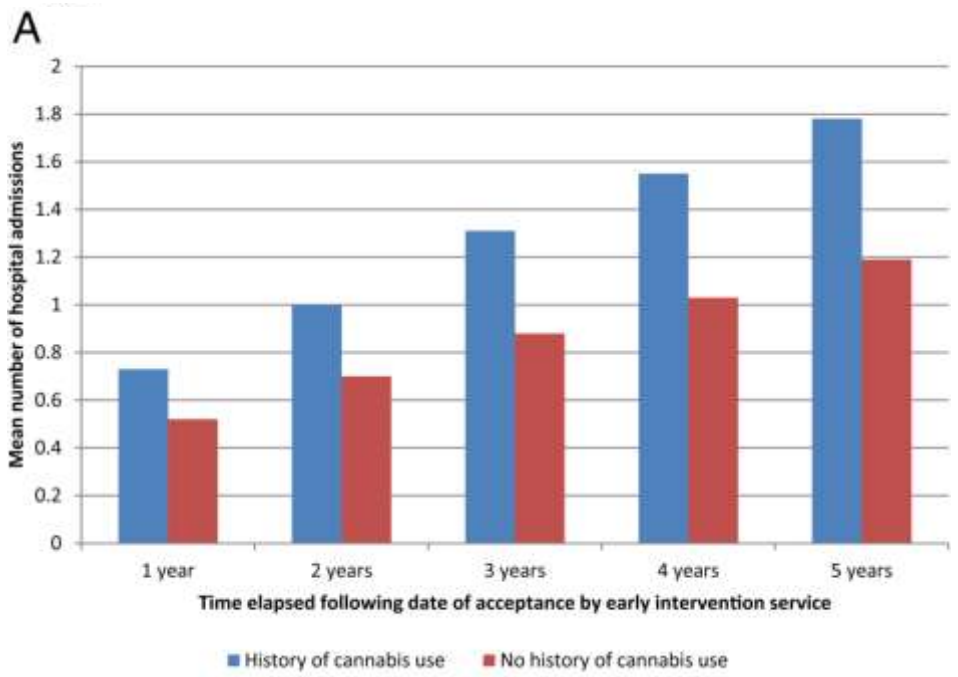
Les effets du cannabis sur la santé mentale: Schizophrénie?

- La consommation de cannabis est un facteur de risque de schizophrénie Une relation dose-effet est montrée (depuis 30 ans..) [1, 2,3]

- La précocité, la progression rapide de la consommation et son intensité accélèrent le développement des troubles (prodromes)

- *Hospitalisations plus fréquentes*[3]

Drug use	No of subjects	No (%) of subjects developing schizophrenia	Odds ratio (95% CI)	
			Crude	Adjusted*
Cannabis ever†	5391	73 (1.4)	2.2 (1.7 to 2.8)	1.5 (1.1 to 2.0)
Frequency of use of cannabis (ever):				
None	36 429	215 (0.6)	1.0†	1.0†
Once	608	2 (0.3)	0.6 (0.1 to 2.2)	0.6 (0.1 to 2.3)
2-4 times	1380	8 (0.6)	1.0 (0.5 to 2.0)	0.9 (0.4 to 1.9)
5-10 times	806	9 (1.1)	1.9 (1.0 to 3.7)	1.4 (0.7 to 2.8)
11-50 times	689	13 (1.9)	3.2 (1.8 to 5.7)	2.2 (1.2 to 4.0)
>50 times	731	28 (3.8)	6.7 (4.5 to 10.0)	3.1 (1.7 to 5.5)
Linear trend for frequency of use	—	—	1.4 (1.3 to 1.5)	1.2 (1.1 to 1.4)



1. Andreasson et al.1987; 2 Arseneault et al 2004; 3. Compton et al. 2009; 4. Patel et al., 2016

Effets du cannabis sur la santé mentale: anxiété, dépression et suicide?

- Association cannabis trouble anxieux: pas de données probantes; Cohorte du NESARC lien entre forte consommation et troubles anxieux (OR: 1.98) mais disparait après ajustement[1]
- Association cannabis et dépression (6900 sujets) plus fréquent dans adolescence [2]
- Augmentation du risque suicidaire chez les hommes déprimés (0R:1.91) [3]
- Effet de la consommation de cannabis sur la qualité de vie (SF-12) des sujets déprimés: (N:3416) non (3096), occasionnel (<semaine 176) et régulier (> semaine 144): femmes utilisatrices régulières moins bonne qualité de vie[4]

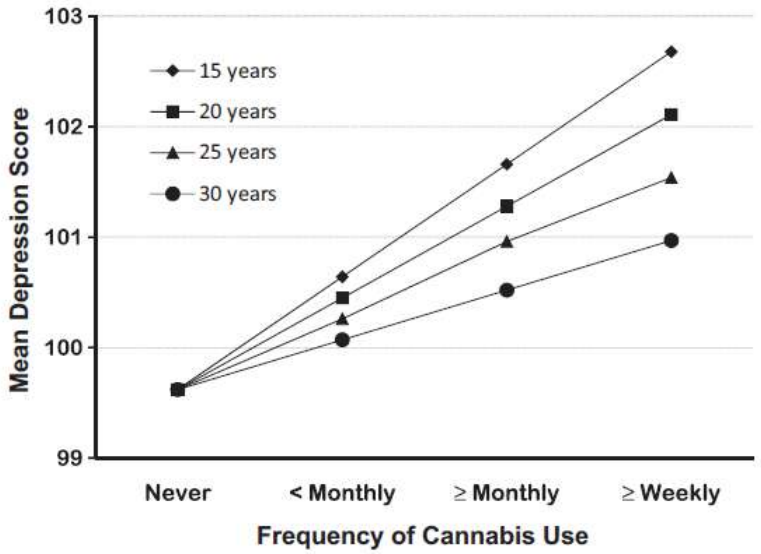


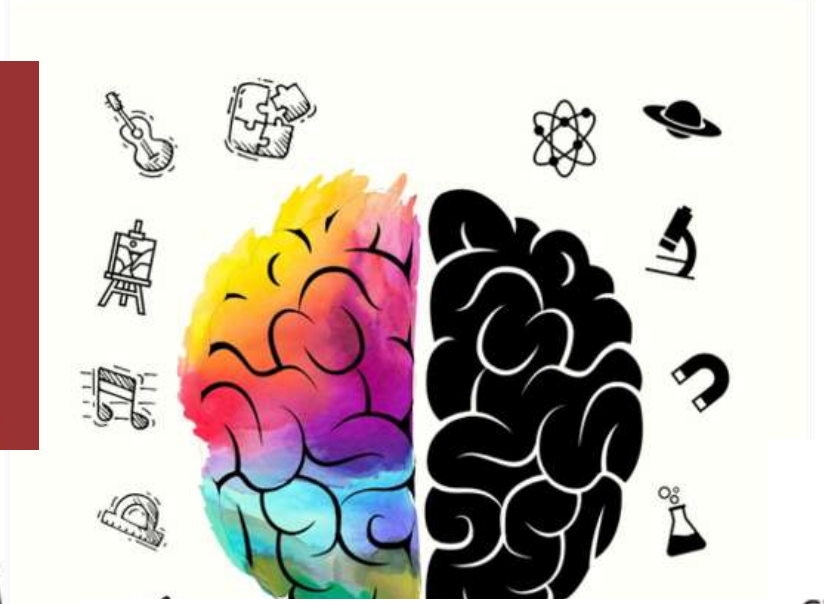
Fig. 1. Estimated associations between frequency of cannabis use and mean depression scores at selected ages (15, 20, 25, 30 years) after adjustment for fixed sources of confounding.

1. Feingold et al 2015; 2 Shalit et al 2016 3Horwood et al 2012 4 .Aspis et al 2015

Comment aborder cette relation ?

Rester binaire

Ou comprendre la complexité



Neuropsychopharmacology (2016) 41, 393–401
© 2016 American College of Neuropsychopharmacology. All rights reserved 0893-133X/16
www.neuropsychopharmacology.org

Circumspectives

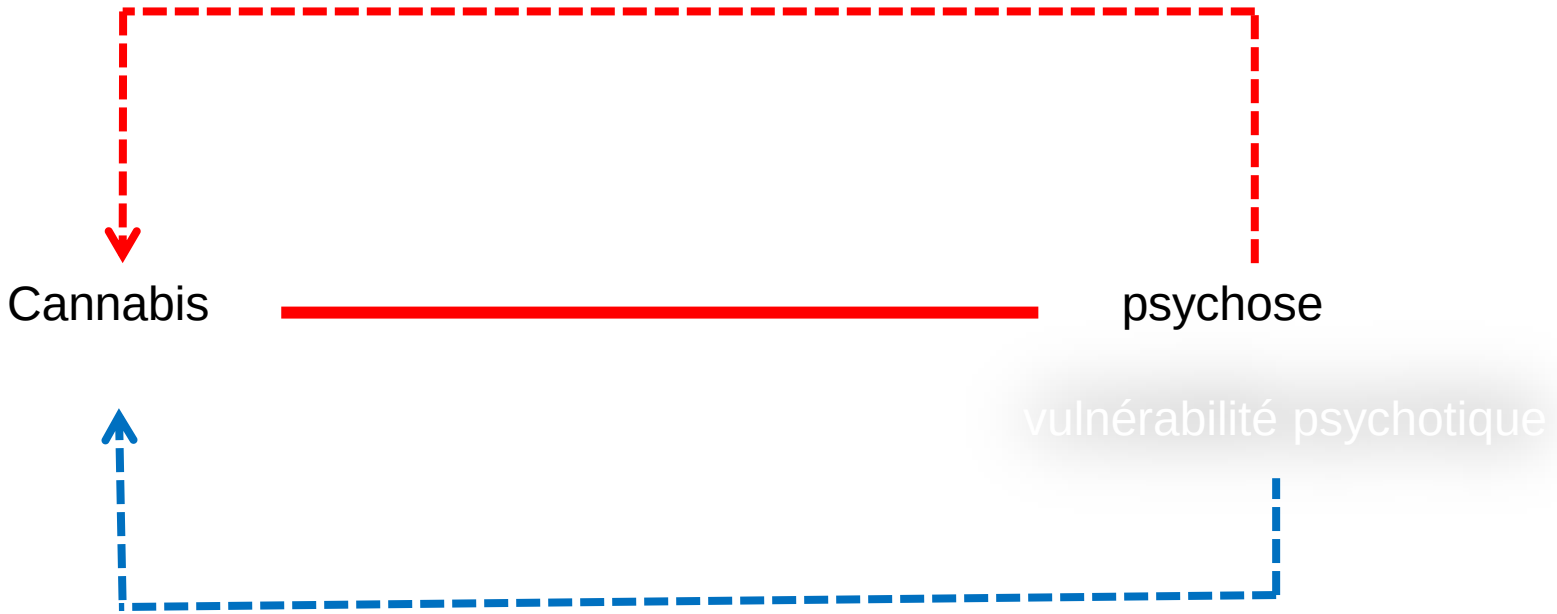
Does Cannabis Cause, Exacerbate or Ameliorate Psychiatric Disorders? An Oversimplified Debate Discussed

Margaret Haney[*,1] **and A Eden Evins**[2]

[1]*Division on Substance Abuse, Department of Psychiatry, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA;* [2]*Center for Addiction Medicine, Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA*

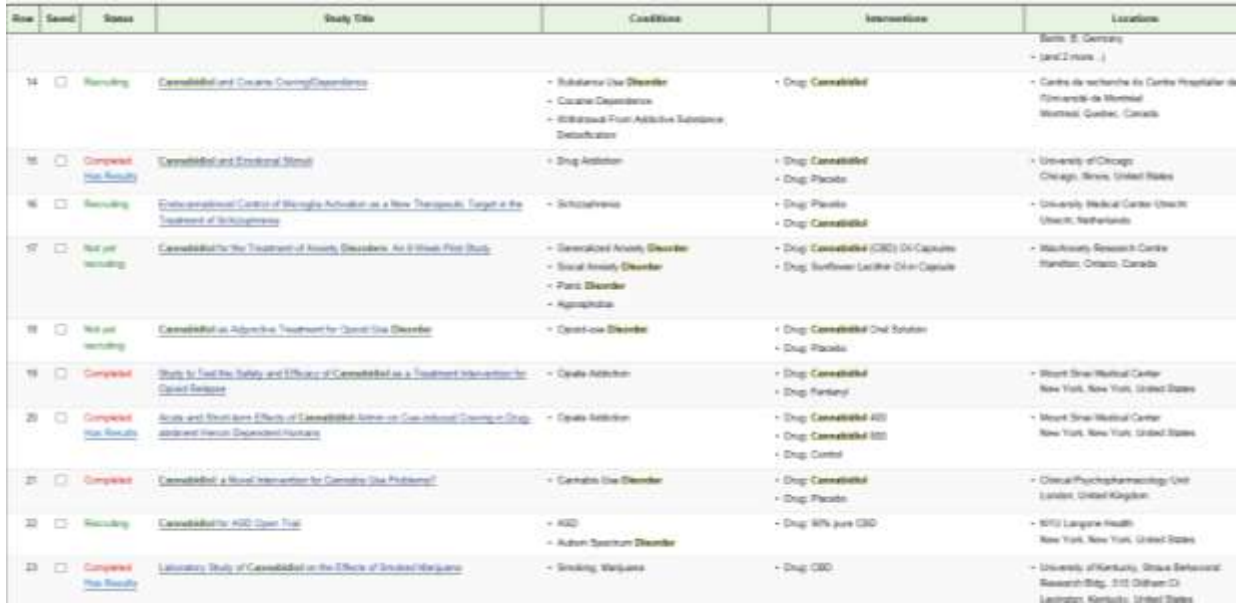
Les effets du cannabis « négatifs »sur la santé mentale

Les effets du cannabis « négatifs »sur la santé mentale



Les effets du cannabis « positifs »sur la santé mentale

- Clinical trials: 67 études cannabidiol et santé mentale
- 134 études sur dronabinol et troubles mentaux
- 207 études sur cannabidiol et santé



cannabinoides	
Cannabis	100 composés différents: CBD, THC…
Cannabidiol (CBD)	
THC	
Nabilone Dronabinol	Cannabinoide de synthese analogue du THC
Nabiximol (Sativex)	THC + CBD
Beaucoup de composés associant CBD:THC	50/50 30/70 70/30

Les effets du cannabis et crise des opioïdes aux USA

- La mortalité liée aux opioïdes a augmenté de 15,6% de 2014 à 2015 et a augmenté près de 320% entre 2000 et 2015[1].
- l'utilisation de tous les médicaments (opioïdes et non opioïdes collectivement) diminuent dans les populations lorsque les États approuvent les lois sur le cannabis à des fins médicales.
- Ordonnances pour tous les opioïdes ont diminué de 2,11 millions doses/jour annuelles (sur une base de 23,08 millions dose/jour/an) dans les états ayant institué une loi sur le cannabis médical.
- Diminution de 3,74 millions de doses/j/an à l'ouverture des dispensaires de cannabis médical

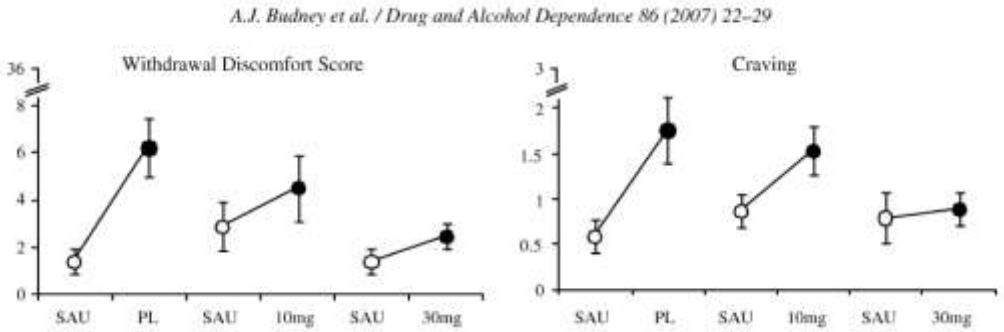
Table 2. Daily Doses Prescribed for Opioids Using "Any Medical Cannabis Law" (MCL) Policy Variable, by Opioid Type[a]

Opioid Type, With MCL in Effect	Coefficient (95% CI)	Percentage Change	*P* Value
Hydrocodone	−1.404 (−2.895 to 0.087)	−10.5	.06
Oxycodone	0.039 (−0.105 to 0.182)	4.4	.59
Fentanyl	−0.133 (−0.272 to 0.006)	−8.5	.06
Morphine	−0.246 (−0.478 to −0.015)	−14.1	.04
Methadone	0.006 (−0.063 to 0.075)	0.8	.87
Other opioid	−0.472 (−1.241 to 0.296)	−6.0	.22

1. Bradford and al, 2018

Effets « positifs »/santé mentale: les addictions

- Implication des endocannibinoides dans l'acquisition et maintenance des comportements addictifs[1]
- THC (dronabinol) per os soulage conditions de sevrage[2]: substitution?
- Deux revues des RCT[2,3]
  - Marshall: efficacité des traitements pour la dépendance au cannabis: deux études pour THC (Levin et al 2011; Allsop et al 2014)
  - Prud'homme: des études à mener alcool, opiacés
- Cannabidiol: alternative opiacés



études	type	Sujets	TTT	Resultats
Levin et al 2011	RCT DB	Cannabis dépendants n=77 vs 77	Dronabinol vs PCB 8 semaines + Therapie motiva	Retention: 77 %GT p=0.02 : 61%PCB Sevrage « plus rapide » GT rechute identique deux groupes à 8 S (18% vs 16)
Allsop et al 2014	RCT DB	Cannabis dépendants n=27 / 24	Hospitalisation Nabiximols 6J ou PCB	Effet + sur symptômes de sevrage GT p=0.01 rechute identique deux groupes
Morgan et al 2013	RCT PCB	Cigarette smokers n=12 vs 12	Cannabidiol vs PCB	Meilleure réduction dans groupe traité non significatif

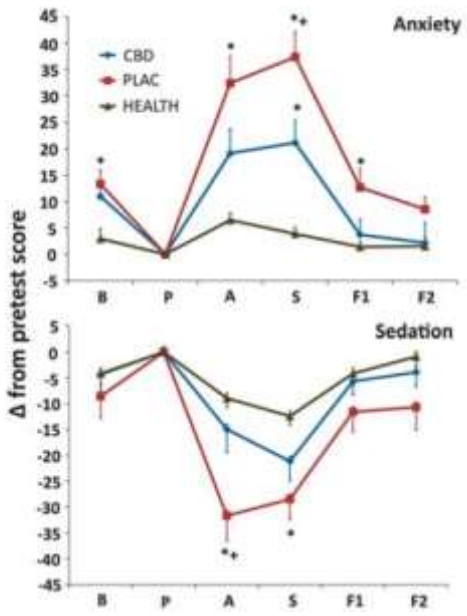
RCT:Randomized Controlled Trial; Double Blind, PCB:Placebo; GT: Groupe Traité

1. Gardner 2005; 2 Budeney et al, 2004; 3 Marshall et al 2014; 4 Prud'homme et al 2015; 5 Harrison et al 2019

Effets « positifs »/santé mentale: les troubles anxieux

- Review Whiting et al 2015
- Plusieurs études sur l'utilisation des cannabinoides dans le traitement des troubles anxieux
- Beaucoup de biais méthodologiques
- 232 sujets anxiété/douleur sur 4 études (dronabibol 10/20 mg/j; Nabilone 2mg/j; nabiximol 27spays/j)
- Effet positif à court terme

études	type	Sujets	TTT	Resultats
Bergamashi et al 2011	RCT PCB	Trouble anxieux généralisé n=12 vs n=12	Cannabidiol 600mg vs PCB	Amélioration du trouble anxieux sur EVA



Research

Original Investigation

Cannabinoids for Medical Use
A Systematic Review and Meta-analysis

Penny F. Whiting, PhD; Robert F. Wolff, MD; Sohan Deshpande, MSc; Marcello Di Nisio, PhD; Steven Duffy, PgD; Adrian V. Hernandez, MD, PhD; J. Christiaan Keurentjes, MD, PhD; Shona Lang, PhD; Kate Misso, MSc; Steve Ryder, MSc; Simone Schmidlkofer, MSc; Marie Westwood, PhD; Jos Kleijnen, MD, PhD

RCT:Randomized Controlled Trial; Double Blind, PCB:Placebo; GT: Groupe Traité

1. *Whiting* et al 2015

Effets « positifs »/santé mentale: le PTSD

- Utilisation du cannabis par les soldats : fréquente +++

études	type	Sujets	TTT	Resultats
Jetly et al 2015	RCT PCB Cross over	Militaires canadien PTSD cauchemars n=10 v	Nabilone 3 mg/j 7 semaines	Amélioration des cauchemars de l'état clinique global amélioré / nabilone P<0.005

TABLE 2 | CBD and PTSD: "...to confirmation in human trials."

References in chronological order	Subjects/test(s) used	Effective dose/route of administration	Effect	Possible mechanisms of action
Passie et al., 2012.	19 year-old male with PTSD (case report)	CBD + THC (cannabis resin from Turkey – 1/1 proportion)/smoked	Patient experienced reduced stress, less involvement with flashbacks and a significant decrease of anxiety.	Not shown
Das et al., 2013.	Healthy humans/Pavlovian fear-conditioning paradigm	CBD 32 mg inhaled	Enhanced consolidation of explicit fear extinction	Not shown
Greer et al., 2014.	80 patients with PTSD	CBD + THC (cannabis – unknown proportion)/smoked	Cannabis (CBD + THC) is associated with PTSD symptom reduction.	Not shown
Shannon and Opila-Lehman, 2016.	10 year-old girl with PTSD (case report)	CBD oil at least 25 mg daily for 5 months/oral capsules	Maintained decrease in anxiety and a steady improvement in the quality and quantity of the patient's sleep.	Not shown

CBD, cannabidiol; THC, tetrahydrocannabinol.

Table 1 Change from baseline for both periods.

		Nabilone $n=10$	Placebo $n=9$	p-value[a]
CAPS[b]	Mean ± SD Median (P25, P75)	−3.6 ± 2.4 −3.5 (−6.0, −2.0)	−1.0 ± 2.1 0.0 (−2.0, 0.0)	0.03
CGI-C[c]	Mean ± SD Median (P25, P75)	1.9 ± 1.1 1.5 (1.0, 3.0)	3.2 ± 1.2 3.0 (3.0, 4.0)	0.05
WBQ[d]	Mean ± SD Median (P25, P75)	20.8 ± 22.1 18.0 (8.0, 24.0)	−0.4 ± 20.6 −4.0 (−8.0, 4.0)	0.04

[a] Wilcoxon Rank-Sum test.
[b] Clinician-Administered PTSD Scale (DSM-IV). Recurring and Distressing Dream Item, Frequency • Intensity.
[c] Clinical Global Impression of Change.
[d] General Well Being Questionnaire.

RCT:Randomized Controlled Trial; Double Blind, PCB:Placebo; GT: Groupe Traité

1. *Whiting* et al 2015; 2 Bitencourt and Takahashi 2018 3 Jetly et al 2015

Effets « positifs » /santé mentale: dépression

- Review Whiting et al 2015
- 5 études (634 patients) dépression associée à une autre condition (douleur, SEP)
  - Pas d'effet spécifiques de Dronabinol, nabiximols ou nabilone sur paramètres thymiques
  - Les fortes doses de nabiximols (11-14 sparays/j) augmenteraient le risque de manifestations dépressives
  - Pas d'efficacité sur la réduction des symptômes thymiques (National Academy of science

Research

Original Investigation

Cannabinoids for Medical Use
A Systematic Review and Meta-analysis

Penny F. Whiting, PhD; Robert F. Wolff, MD; Sohan Deshpande, MSc; Marcello Di Nisio, PhD; Steven Duffy, PgD; Adrian V. Hernandez, MD, PhD; J. Christiaan Keurentjes, MD, PhD; Shona Lang, PhD; Kate Misso, MSc; Steve Ryder, MSc; Simone Schmidlkofer, MSc; Marie Westwood, PhD; Jos Kleijnen, MD, PhD

1. *Whiting* et al 2015

Effets « positifs »/santé mentale: les schizophrénies

- 2 revues: McLoughlin et Whiting[1,2,3,4,5]
- Un case report historique
- 3 RCT
  - 2 études comparent cannabidiol (800mg/j) à amisulpride (800mg/j) ou PCB: avec une étude pas de différence à 4 S BPRS
  - Add : on McGuire

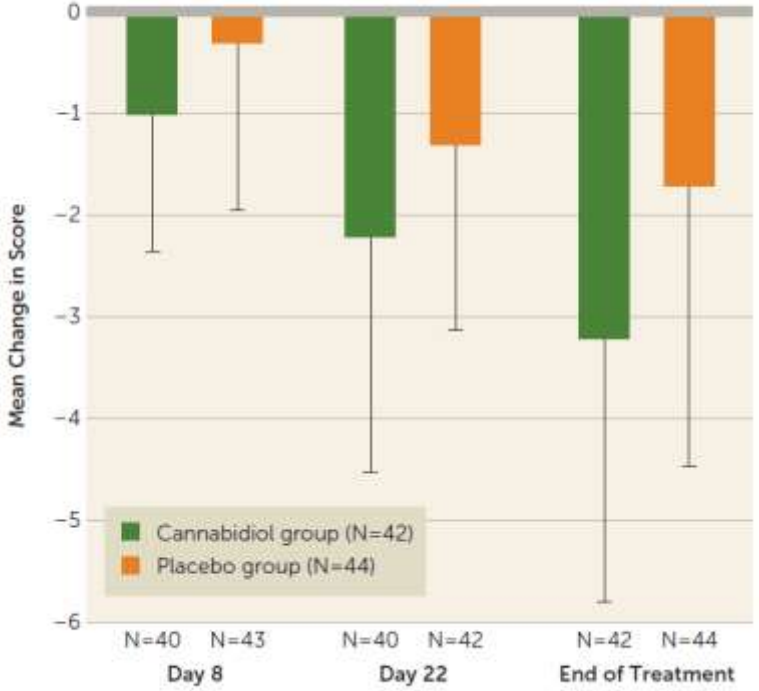
43 vs 45 patients Schizophrènes
CBD (1000mg/d) ADD ON
RCT, 8 SEMAINES
Amélioration PANSS

Table 4
Studies with CBD administration to patients with psychotic symptoms.

Study	Assessment	Oral CBD administration	N[a]	Main findings
Zuardi et al. (1995)	BPRS	Up to 1500 mg/day for 26 days	1	Improvement of symptomatology, no side effects
Zuardi et al. (2006)	BPRS	Up to 1280 mg/day for 4 weeks	3	Mild improvement of symptomatology of 1 patient, no side effects
Zuardi et al. (2009)	BPRS, Parkinson Psychosis Questionnaire (PPQ)	Up to 600 mg/day for 4 weeks	6	Improvement of symptomatology, no side effects
Hallak et al. (2010)	Stroop Colour Word Test, BPRS, PANSS	Single doses of 300 or 600 mg	28[b]	Performance ↑ after placebo and CBD 300 mg compared to CBD 600 mg; no effects on symptomatology
Leweke et al. (2012)	BPRS, PANSS	Up to 800 mg/day for 4 weeks	39[c]	CBD as effective as amisulpride in terms of improvement of symptomatology; CBD displayed superior side-effect profile

BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; CBD, cannabidiol; PANSS, Positive And Negative Syndrome Scale.
[a] All schizophrenia patients apart from Zuardi et al. (2009), which includes patients with Parkinson's disease who experience psychotic symptoms.
[b] All patients attended two experimental sessions, the first one without the administration of drugs and the second after oral administration of either placebo (N = 10), 300 mg CBD (N = 9) or 600 mg CBD (N = 9).
[c] 20 patients assigned to CBD and 19 patients to the conventional antipsychotic compound amisulpride.

FIGURE 1. Change in PANSS Positive Scores From Baseline to End of Treatment in a Study of Adjunctive Cannabidiol in Schizophrenia (Intention-to-Treat Analysis Set)[a]

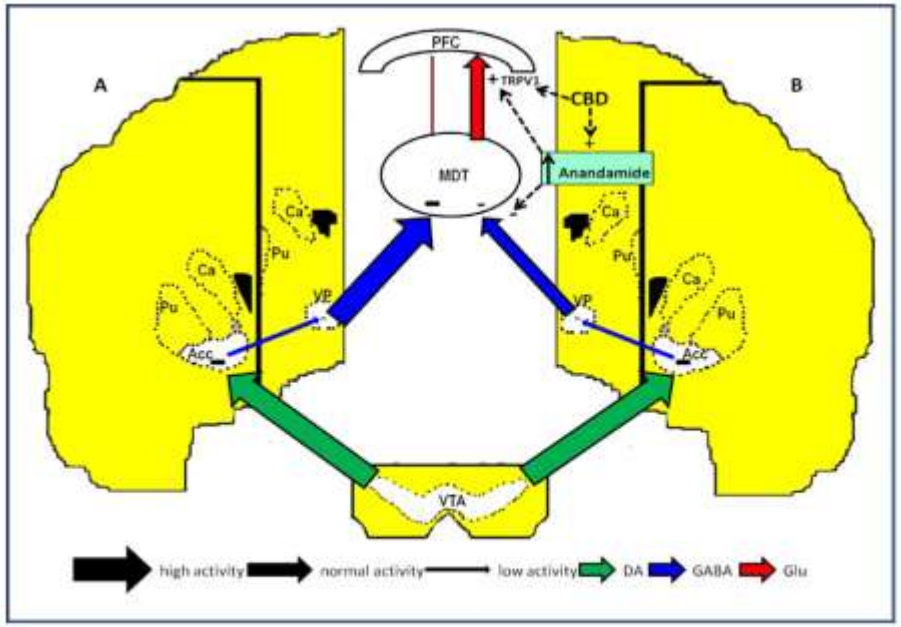


[a] PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale.

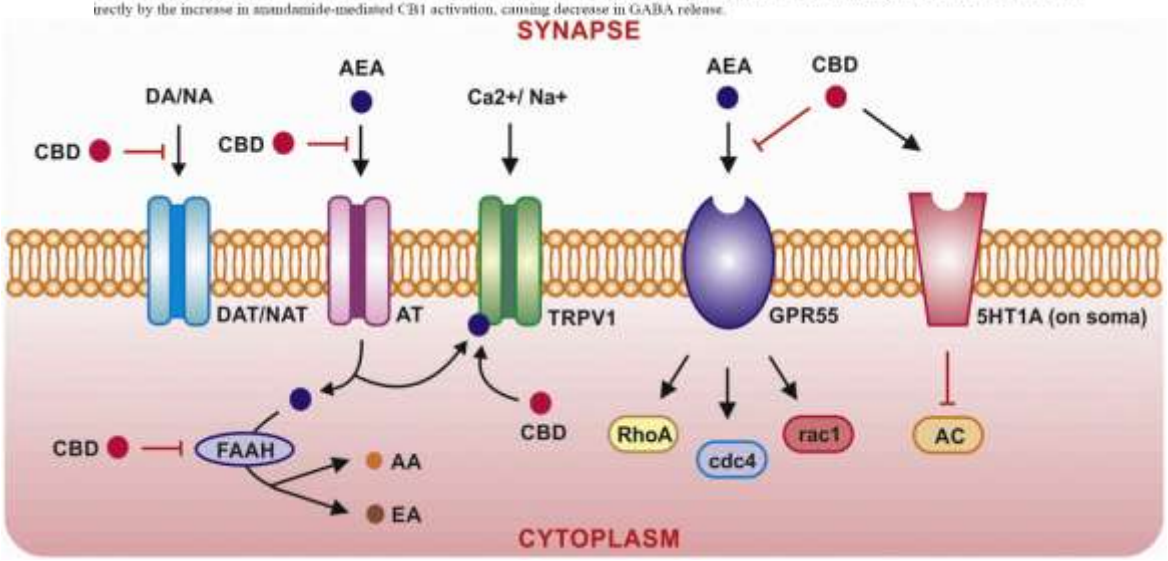
1 McLoughlin et al, 2014; 2 Whiting et al 2015 3 Iseger et al, 2015; 4 Mc Guire et al 2018; 5 Van Amsterdam et al 2018

Effets « positifs »/santé mentale: les schizophrénies

- Evidence pour une hypothèse ethiopathogénique de la schizophrénie impliquant les endocannabinoides en particulier anandamide et expression des récepteurs CB
- Certaines des actions des cannabinoïdes sont médiées par des récepteurs non-CB1 / CB2 tels que le TRPV1 vanilloïde (activation)
- CBD inhibe recapture anandamide et son hydrolyse le THC augmente cet effet
- CBD ligand 5HT1A et 5HT2A
- Action antipsychotique



. (2). Illustration of a hypothetical neural circuit involved in the antipsychotic effect of CBD. (A)- Changes in the ventral tegmental area (VTA) – nucleus umbens (Acc) – ventral pallidum (VP) – mediodorsal thalamus (MDT) –prefrontal cortex (PFC) sub-circuit mediating psychotic symptoms. (B) – Normali-on of these changes by the CBD action counterbalancing the decrease of the glutamate activity in the frontal cortex, directly through TRPV1 agonism and irectly by the increase in anandamide-mediated CB1 activation, causing decrease in GABA release.



1 Gururajan and Malone 2016, Zuardi et al 2012

Poursuivre, réduire ou arrêter?

DSM-IV and DSM-5 Criteria

	DSM-IV Abuse		DSM-IV Dependence		DSM-5 Substance Use Disorder	
Hazardous Use	X	≥ 1 criterion			X	
Social/Interpersonal Problems	X				X	
Neglected Major Roles	X				X	
Legal Problems	X				-	
Withdrawal	-		X		X	
Tolerance	-		X		X	≥ 2 criterion
Use larger amounts longer	-		X		X	
Repeated attempts to quit	-		X	≥ 3 criterion	X	
Much time spent using	-		X		X	
Physical/psychological problems related to use	-		X		X	
Activities given up to use	-		X		X	
Craving					X	

Pourquoi changer?

- Contrainte (légale, famille…)
- Difficulté d'accès à la substance
- Difficulté avec certains symptômes (sevrage, effet « parano », isolement,
- Motivation
- Apport auto soulagement

H	Coc	A	T	cann
+++	+++	++	+	++
++	++	0	0	0
+++	++	++	+	+
++	++	++	+++	0
sub	+	+/_	+	+++

Public health recommendations that should be useful for professionals

1. *The most effective way to avoid any risks of cannabis use* ***is to abstain from use***
2. *Prevention messages should emphasize that,* ***the later cannabis use is initiated, the lower the risks will be for adverse effects on the user's general health***
3. ***High THC-content products are generally associated with higher risks*** *of various (acute and chronic) mental and behavioral problem outcomes.*
4. *Users should* ***be aware and vigilant to keep their own cannabis use occasional*** *(e.g., use only on 1 day/week, weekend use only, etc.)*
5. *It is recommended that users categorically* ***refrain from driving for at least 6 hours after using cannabis***
6. ***There are some populations at probable higher risk for cannabis-related adverse effects who should refrain from using cannabis. These include individuals with predisposition for, or a first-degree family history of, psychosis and substance use disorders, as well as pregnant women. These recommendations, in part, <u>are based on precautionary principles</u>.***
7. ***Early-onset use involving frequent use of high-potency cannabis is likely to disproportionately increase the risks of experiencing acute or chronic problems. Preventing these combined high-risk patterns of use should be avoided by the user and a policy focus.***
8. ***Dual disorders require coordinated care***

1. *Fischer et al (2017)*

Merci pour votre attention