

Le cannabidiol dans le traitement de la schizophrénie: recension des écrits

Geneviève Paul-Hus R1 et Camille Provost R1
UMF Verdun, Université de Montréal

Objectifs de la présentation

- 1- Introduction
- 2-Méthodologie de notre revue de littérature
- 3-Résultats obtenus
- 4-Discussion et critique des articles
- 5-Conclusion

Introduction-Cannabis

- Légalisé en 2018 au Canada
- Cannabis
 - D9-tetrahydrocannabinol (THC): psychoactif
 - Cannabidiol (CBD): non-psychoactif
- Système endocannabinoïde [1]:
 - Récepteurs: CB1 (SNC) et CB2 (syst. immunitaire)
 - Cannabinoïdes endogènes: anandamide et 2-acyl-glycerol
 - Fonctions: Immunité, homéostasie, fonctions cognitives

Introduction-Schizophrénie

- 1% de la population canadienne [2]
- Traitement de 1ère ligne: antagonistes récepteurs D2 dopaminergiques
 - 1/3 résistants au traitement [3]
 - 2/3 amélioration des symptômes positifs [3]
 - Effets secondaires: symptômes extrapyramidaux (SEP), hyperprolactinémie, syndrome métabolique, dysfonction sexuelle, etc. [4]
- Altération du système endocannabinoïde [5]
 - Augmentation de l'anandamide dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)
 - CBD diminue la dégradation de l'anandamide
- Évaluer l'efficacité du CBD dans le traitement de la schizophrénie

Méthodologie

- MeSH « cannabidiol » AND « Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders » → 59 articles

Critères d'inclusion :

- Patients présentant des symptômes psychotiques
- Administration de CBD

Critères d'exclusion:

- Administration de THC
- Effet du CBD sur le THC

- 7 études publiées entre 2006 et 2018 ont été analysées

Tableau 1: Résumé des caractéristiques des études

	Article 1	Article 2	Article 3	Article 4	Article 5	Article 6	Article 7
Devis	ERC double aveugle, multicentrique	ERC double aveugle	ERC double aveugle	ERC double aveugle	Série de cas	Essai clinique ouvert	ERC double aveugle
Population étudiée	88 adultes Dx schizophrénie ou autre trouble psychotique	36 adultes Dx schizophrénie chronique et stable	42 adultes Dx schizophrénie paranoïde aiguë	28 adultes Dx schizophrénie stable	3 adultes Dx schizophrénie, résistants au tx, hospitalisés	6 adultes Dx Parkinson, avec Sx psychotiques actifs	33 adultes à haut risque de psychose
Intervention	CBD 500 mg po BID ajouté au traitement antipsychotique	CBD 300 mg po BID ajouté au traitement antipsychotique	CBD 200 mg po die ↑ ad 200 mg po QID	CBD 300 mg po x 1 ou CBD 600 mg po x1	CBD po BID de 40 à 1280 mg/jr, monothérapie	CBD 150 mg à 600 mg po die	CBD 600mg po x1
Contrôle	Placebo BID	Placebo BID	Amisulpride	Placebo	Aucun	Aucun	Placebo et Contrôle sans traitement
Durée	6 ou 8 semaines	6 semaines	4 semaines	1 dose	30 jours	4 semaines	1 dose

Tableau 2: Résumé des résultats

	Article 1	Article 2	Article 3	Article 4	Article 5	Article 6	Article 7
Résultats	PANSS: diminué CGI-I: augmenté GAF: inchangé BACS: inchangé	MCCB T score: amélioré pour placebo PANSS: inchangé	BPRS: augmenté dans les 2 groupes PANSS: diminué dans les 2 groupes	SCWT: Amélioré groupes placebo et CBD 300mg. Non-statistiquement significatif groupe CBD 600mg	BPRS: diminué pour 1 patient sur 3	BPRS: diminué UPDRS: diminué, non-statistiquement significatif PPQ: diminué MMSE: inchangé FAB: inchangé CGI-I: augmenté	Pendant l'encodage et le rappel: Activation cérébrale du groupe contrôle > groupe CBD > groupe placebo
Résultats globaux	↓ des Sx positifs et amélioration clinique groupe CBD, statistiquement significatif.	Pas d'amélioration au niveau des Sx psychotiques CBD par rapport au groupe placebo. Amélioration sur le plan cognitif dans le groupe placebo.	2 groupes ont une amélioration statistiquement significative des symptômes positifs, négatifs, totaux et généraux.	3 groupes ont une amélioration de l'attention sélective, non-statistiquement significatif pour le groupe CBD 600mg.	Légère ↓ des Sx psychotiques chez 1 patient sur 3, avec haute dose de CBD.	↓ rapide des Sx psychotiques, statistiquement significatif.	Normalisation partielle des fonctions d'encodage et de rappel chez les patients à haut risque de psychose grâce au CBD.
Effets secondaires	Sx GI	Sédation	Aucun	Sédation à haute dose	Aucun	Aucun	Aucun
Qualité de l'évidence	Bonne	Moyenne	Faible	Moyenne	Faible	Faible	Moyenne

Légende: vert: amélioration statistiquement significative, jaune: amélioration non-statistiquement significative, rouge: pas d'amélioration

Résultats hétérogènes

- Stade de la maladie qui diffère (aiguë vs chronique)
 - Résultats statistiquement significatifs en phase aiguë/subaiguë (article 3 et 6) et résultats statistiquement significatifs en phase chronique (article 1)
- Inclusion d'études portant sur des patients parkinsoniens (article 6) et à haut risque de développer une psychose (article 7)
- Posologie et durée du traitement
 - Relation dose-dépendante
 - Article 1 efficacité démontrée à une dose de 1000 mg die vs article 2 pas d'efficacité démontrée à une dose de 600 mg die
 - Durée du traitement avant d'avoir une réponse clinique
 - Antipsychotiques prennent entre 4-6 semaines avant d'avoir un effet

Innocuité du CBD

- Effets secondaires :
 - Symptômes digestifs (diarrhée et nausée);
 - Sédation.
- Avantages notés à utiliser du CBD par rapport aux antipsychotiques
 - Diminution des SEP ($p=0,006$);
 - Moins de gain de poids ($p=0,010$);
 - Moins grande augmentation de la prolactine ($p < 0,001$) [6].
- Ø détérioration de la fonction motrice ni de déclin des fonctions cognitives chez les patients parkinsoniens[7].
- Ø détérioration au niveau des symptômes psychotiques, de l'humeur et/ou de la suicidalité [8].

Limites

- Absence de groupe de comparaison
 - Article 5 (série de cas) et article 6 (essai clinique ouvert)
- Puissance faible
 - n entre 3 - 88 patients
 - Possible facteur de confusion dans l'article 2 (essai clinique randomisé)
 - plus de patients avec multiples antipsychotiques dans le groupe placebo ainsi qu'une plus grande utilisation d'antipsychotiques de 2e génération et d'antipsychotiques injectables de manière non-statistiquement significatif.
 - Augmenter le nombre de participants par groupe de 18 → 46 (réalisable)

Biais

- Biais de détection
 - Scores basés sur des échelles de symptômes comprenant entre autres les symptômes psychotiques + plusieurs autres symptômes (humeur, somatisation, etc.)
 - Scores validés, standardisés et retrouvés dans plusieurs études
 - 5/7 articles sont en double aveugle donc réduit considérablement le biais d'évaluation
- Biais de sélection
 - Modified intention to treat «mITT» (Article 3)
 - LOCF utilisé pour 30% des données manquantes → favorisent le traitement avec CBD?

Conflits d'intérêts

- Article 1 : Dr Robson est cosignataire pour un brevet pour l'utilisation du cannabis avec l'aripiprazole
- Article 2 : Dr Ranganathan et Dr D'Souza ont tous deux reçus du financement de la part de Pfizer inc. Rôle dans l'élaboration de l'étude également.
- Articles 5 et 6 : Compagnies pharmaceutiques de CBD ont fourni gratuitement le CBD pour leurs études.

Conclusion

- Données conflictuelles sur l'efficacité du CBD dans le traitement de la schizophrénie pour réduire les symptômes psychotiques et améliorer les fonctions cognitives
- Limites du traitement actuel avec antipsychotiques
 - Proportion des patients schizophrènes qui ont une réponse sous-optimale;
 - Effets secondaires importants;
 - Adhérence limitée
- CBD
 - Profil d'innocuité sécuritaire
 - Estimons une bonne acceptabilité
- Inclure un plus grand nombre de participants dans les études à venir
- Rôle du médecin de famille

Bibliographie

1. Hui-Chen Lu, Ken Mackie, An introduction to the endocannabinoid system, *Biol Psychiatry*, Avril 2016, 516-525
2. ARCHIVÉ : Chapitre 3 : Rapport sur les maladies mentales au Canada – Schizophrénie
3. Stone JM, RaffinM, Morrison P, et al: Review: the biological basis of antipsychotic response in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2010; 24:953–964
4. Leweke FM, Mueller JK, Lange B, et al. Role of the endocannabinoid system in the pathophysiology of schizophrenia: implications for pharmacological intervention. *CNS Drugs* 2018; 32: 605–619.
5. Fernandez-Espejo E, Viveros MP, N..ez L, et al. Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 206: 531–549.
6. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012;2(3):e94. Published 2012 Mar 20. doi:10.1038/tp.2012.15 = article 3
7. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*. 2009;23(8):979-983. doi:10.1177/0269881108096519
8. Boggs DL, Surti T, Gupta A, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(7):1923-1932. doi:10.1007/s00213-018-4885-9

Bibliographie - Articles

Article 1: McGuire P, Robson P, Cubala WJ, et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2018;175(3):225-231. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17030325

Article 2: Boggs DL, Surti T, Gupta A, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(7):1923-1932. doi:10.1007/s00213-018-4885-9

Article 3: Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012;2(3):e94. Published 2012 Mar 20. doi:10.1038/tp.2012.15

Article 4: Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Crippa JA, et al. Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). *Braz J Psychiatry*. 2010;32(1):56-61. doi:10.1590/s1516-44462010000100011

Article 5: Zuardi AW, Hallak JEC, Dursun SM, et al. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 683–686.

Article 6: Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*. 2009;23(8):979-983. doi:10.1177/0269881108096519

Article 7: Bhattacharyya S, Wilson R, Appiah-Kusi E, et al. Effect of Cannabidiol on Medial Temporal, Midbrain, and Striatal Dysfunction in People at Clinical High Risk of Psychosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(11):1107-1117. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.2309