Le cannabis et ses complications cardiovasculaires chez le sujet jeune

Soline Rampazzo

▶ **To cite this version:**

Soline Rampazzo. Le cannabis et ses complications cardiovasculaires chez le sujet jeune. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01393945

HAL Id: dumas-01393945

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01393945

Submitted on 8 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

UFR DE PHARMACIE

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 20 juin 2016

par

Soline RAMPAZZO

LE CANNABIS ET SES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES CHEZ LE SUJET JEUNE

JURY

Président : Monsieur le Professeur Guy CAVE

Directeur : Monsieur le Docteur Jean-Pierre ARNOULD
Maître de Conférences des Universités – HDR
Biologiste des Hôpitaux

Membre : Monsieur le Docteur Roland MOLINIE
Maître de Conférences des Universités

Année 2016 Thèse N°3077

Remerciements

A mon Directeur de Thèse, Monsieur Jean-Pierre Arnould, merci de m'avoir accompagnée tout au long de ma thèse. Merci pour votre disponibilité, pour votre gentillesse et pour vos corrections rapides malgré parfois de ma part, de longs silences. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur Guy Cavé, merci d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse. C'est vraiment avec grand plaisir que je vous compte parmi les membres de mon jury.

A Monsieur Roland Molinie, merci d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury.

A tous les membres de l'équipe de la pharmacie Bonnefoy. Merci Monsieur Bonnefoy d'avoir accepté que je réalise mon stage de pratique au sein de votre officine, et pour le temps que vous avez accordé à ma formation. Merci Corinne pour les premières ébauches de recherche de cette thèse que j'ai commencé avec toi… Merci Marc pour ta bonne humeur et toutes tes blagues pour me détendre quand je stressais, merci Claire pour toutes les fois où j'ai pu t'embêter avec mes commentaires d'ordonnances. Merci Catherine. Merci à Marion, pour tes conseils avec les reconnaissances, Juju et Mag. J'ai passé deux ans « super » au sein de votre équipe.

A mes parents, mes sponsors, merci de m'avoir supportée pendant mes études et de m'avoir motivée, encouragée et remontée le moral pendant ma première année qui fût une année des plus difficiles et d'avoir cru en moi. Si je suis Pharmacien aujourd'hui c'est grâce à vous. Merci pour l'amour et l'autorité que vous m'avez apportée. Je vous aime.

A mon petit frère, Valentin, qui a supporté mes « pétages de plombs » en première année, mes crises de nerfs pour le moindre bruit dans la maison.

A ma grand-mère maternelle, merci de pouvoir être là aujourd'hui…

A mes amis de toujours, ma Mimy, déjà 15 ans qu'on se connaît et ce n'est pas fini !!! Ma No' tellement de bons souvenirs avec toi et merci d'avoir été là dans les moments les plus difficiles, Mathilde merci pour tes longues explications sur le déchiffrage d'un ECG. Merci à Alexis pour les traductions d'anglais et merci à tous ceux qui m'ont permis de m'épanouir pendant ces années de fac.

A Céline, ma première rencontre Montpelliéraine, merci pour tous ces fous rires à la pharmacie, et qu'ils soient encore nombreux.

A Geneviève et Jean-Jacques, merci de si souvent avoir pris des nouvelles sur l'avancée de mes recherches, et merci Geneviève de m'avoir motivée et encouragée dans la lancée de mon travail. Merci tout simplement, c'est toujours un réel bonheur de vous voir tous les deux.

Merci à mon petit Hector, petit chatou, qui a contribué à l'élaboration de ce travail en marchant sur mon clavier d'ordinateur.

Mon Amour, Jeff.

Merci pour ce que tu m'apportes au quotidien.

Merci un million de fois de m'avoir autant motivée pour travailler cette thèse,
Malgré mon mécontentement certain à tes demandes réitérées.
Merci d'avoir énormément travaillé avec moi sur la mise en page de ce travail.

J'espère que nos projets vont se concrétiser.

Grand jour pour toi aussi aujourd'hui,
Fini la cigarette.

Je t'aime.

SOMMAIRE

INTRODUCTION **11**

I. LE CANNABIS **13**

I.1 Définition d'une drogue 14
I.2 Différents types d'usage d'une drogue 15
I.2.1 L'usage 15
I.2.2 L'usage à risque 15
I.2.3 L'abus ou l'usage nocif 15
I.2.4 La dépendance 16
I.3 Propriétés du cannabis 16
I.3.1 Botanique 16
I.3.2 Produits dérivés du cannabis 18
I.3.3 Différents modes de consommation 20
I.3.4 Le cannabis dans l'Histoire 23
I.3.5 Composition chimique du cannabis 26
I.3.6 Pharmacocinétique du cannabis 27
I.4 Données épidémiologiques 30
I.4.1 Consommation du cannabis en France 30

II. LES EFFETS DU CANNABIS **34**

II.1 Le système endocannabinoïde et cannabinoïde exogène 37
II.1.1 Les récepteurs aux cannabinoïdes 37
II.1.2 Les cannabinoïdes endogènes 39
II.1.3 Voies de signalisation 41
II.1.3.1 Voie de l'adénylate cyclase 41
II.1.3.2 Voie des canaux ioniques 42
II.1.3.3 Voie des Mitogen-Activated Protein kinases (MAP kinases) 43

II.2 Complications somatiques liées à l'intoxication aiguë 44
II.2.1 Manifestations cardiovasculaires 46
II.2.1.1 Variations hémodynamiques 46
II.2.2 Complications cardiovasculaires 47
II.2.2.1 Arythmies cardiaques 47
II.2.2.2 Infarctus du myocarde 53
II.2.2.3 Accident vasculaire cérébral 59
II.3 Complications somatiques liées à l'intoxication chronique 63
II.3.1 Manifestations cardiovasculaires 63
II.3.1.1 Diminution du débit cardiaque et hypoxie 63
II.3.1.2 Tolérance vasculaire au cannabis 64
II.3.2 Complications cardiovasculaires 65
II.3.2.1 Artériopathie oblitérante des membres inférieurs et thromboangéite oblitérante 65
II.4 Synthèse des cas de complications cardiovasculaires liés à une consommation de cannabis 73
II.4.1 Discussion générale 75

CONCLUSION 78

BIBLIOGRAPHIE 80

ANNEXE 1 86

Liste des abréviations

Δ^9-THC : Delta-9-tetrahydrocannabinol

2-AG : 2-arachidonoylglycerol

8-α-OH-THC : 8-α-hydroxy-tétrahydrocannabinol

8-β-OH-THC : 8-β-hydroxy-tétrahydrocannabinol

8-β,11-di-OH-THC : 8-β,11-dihydroxy-tétrahydrocannabinol

11-OH-THC : 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol

AEA : Anandamide

AI : Accident ischémique

AIT : Accident ischémique transitoire

AKT : Sérine-thréonine protéine kinase

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC : Accident vasculaire cérébral

CBD : Cannabidiol

CBN : Cannabinol

CEIP-A : Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CK-MB : Creatine-kinase myocardial band

CO : Monoxyde de carbone

ECG : Electrocardiogramme

ERK : Extracellular signal-related kinases

ESV : Extrasystole ventriculaire

ET : Ecart-type

Fig. : Figure

HbCO : Carboxyhémoglobine

HTA : Hypertension artérielle

IC : Infarctus cérébral

IDM : Infarctus du myocarde

IMC : Indice de masse corporelle

INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IP3 : Innositol-1,4,5-triphosphate

JNK : Jun aminoterminal kinases

Kg : Kilogramme

MAP kinase : Mitogene-Activated Protein kinase

mm : millimètre

mmHg : millimètre de mercure

mTOR : mammalian target of rapamycin

ng/ml : nanogramme par millilitre

NO : Monoxyde d'azote

NotS : Notifications spontanées

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation mondiale de la santé

PLC : Phospholipase C

PA : Pression artérielle

PKA : Protéine kinase A

PKB : Protéine kinase B

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

RCB : Récepteurs cannabinoïdes

RCB1 : Récepteurs cannabinoïdes de type 1

RCB2 : Récepteurs cannabinoïdes de type 2

RCPG : Récepteurs couplés aux protéines G

SCA : Syndrome coronarien aigu

Tab. : Tableau

TAO : Thromboangéite oblitérante

TDR : Trouble du rythme cardiaque

THC : Tétrahydrocannabinol

THC-COOH : 11-nor-9-carboxy-tétrahydrocannabinol

UE : Union européenne

Var. : Variété

Vs : Versus

Liste des figures

Figure 1 : Planche botanique de *Cannabis sativa* d'après O.W.Thomé

Figure 2 : a) Plante mâle b) Plante femelle stade avancé

Figure 3 : Herbe de cannabis

Figure 4 : Résine de cannabis

Figure 5 : Huile de cannabis

Figure 6 : États des législations sur l'usage et la détention de cannabis en Europe en 2012

Figure 7 : Structure chimique des principaux cannabinoïdes présents dans le *Cannabis sativa*

Figure 8 : Métabolisme du Δ^9-THC

Figure 9 : Usage du cannabis au cours des douze derniers mois parmi les 18-64 ans entre 1992 et 2010 (%)

Figure 10 : Usage récent de cannabis (au moins une fois au cours des 30 derniers jours), parmi les jeunes scolarisés de 16 ans, comparaison avec d'autres pays européens

Figure 11 : Évolution de l'expérimentation du cannabis à 17 ans, 1993-2011 (%)

Figure 12 : Structure moléculaire des récepteurs CB1 et CB2

Figure 13 : Distribution des récepteurs cannabinoïdes

Figure 14 : Structure chimique des principaux dérivés phytocannabinoïdes, synthétiques et endocannabinoïdes

Figure 15 : Signalisation intracellulaire des récepteurs cannabinoïdes de type 1

Figure 16 : Système nerveux sympathique et parasympathique (données personnelles)

Figure 17 : Enregistrement Holter ECG de 24 heures objectivant une tachycardie ventriculaire très rapide (300/mn) d'après Rbaibi *et al*.

Figure 18 : Risque relatif d'apparition d'un IDM dans les heures après consommation de cannabis d'après Mittleman *et al*.

Figure 19 : La plaque d'athérome

Figure 20 : Nécrose pulpaire du pouce droit d'après Rbaibi *et al*.

Figure 21 : Nécrose pulpaire des 2ème et 3ème doigt droit d'après Rbaibi *et al*.

Liste des Tableaux

Tableau I : Estimation du nombre de consommateurs de cannabis en France métropolitaine parmi les 11-64 ans en 2010 et en 2014

Tableau II : Usage de cannabis selon l'âge et le sexe parmi les 18-64 ans en 2010 (%)

Tableau III : Usage du cannabis à 17 ans par sexe en 2011 (%)

Tableau IV : Synthèse de trois cas d'arythmies cardiaques en rapport avec une consommation de cannabis

Tableau V : Caractéristiques de la population étudiée d'après Mittleman *et al*.

Tableau VI : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients

Tableau VII : Synthèse générale des cas de complications cardiovasculaires liés à une consommation de cannabis

Introduction

Aujourd'hui, le cannabis est une drogue largement répandue dans la population française et en particulier chez de jeunes sujets.

En 2014, l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) estimait à 4,6 millions le nombre de personnes ayant consommé du cannabis au cours de l'année, dont 1,4 millions étaient des consommateurs réguliers du cannabis. C'est la substance illicite la plus consommée en France.

Son utilisation s'est banalisée ; les premiers usages se font le plus souvent dans le cadre de pratiques festives et « initiatiques ».

Source de plaisir, la consommation de cannabis intervient à la fois comme facteur d'intégration, comme une prise de distance par rapport aux parents, et comme moyen de tentative d'autonomisation…

C'est un produit psychoactif, qui se place au cœur de l'actualité et au centre de nombreux enjeux actuellement. Tout d'abord il se place au centre des enjeux médicaux, de part le réel danger qu'il représente pour la santé physique et psychologique des usagers. Mais c'est une substance qui se place également au centre des enjeux économique en France. Le cannabis représente un marché illicite qui pèse plusieurs millions d'euros chaque année et qui échappe à l'Etat, alors que celui-ci en paye les conséquences en terme de prévention, de répression et de soins. C'est pourquoi, de nombreux débats politiques sur le sujet de la légalisation sont en cours actuellement. De plus, socialement, c'est une substance qui touche tous les milieux, tous les âges, que l'on retrouve aussi bien en milieu rural comme en milieu urbain. Les niveaux de consommation atteints en France au cours de la dernière décennie ont renforcé tous ces phénomènes.

L'utilisation de cannabis fumé, de manière ponctuelle ou au long cours, peut avoir un impact sur la santé physique et psychologique des individus. Malgré l'ancienneté de son

utilisation, les conséquences de l'usage du cannabis sur la santé n'ont commencé à être évaluées que récemment. L'impact sur la santé psychologique est maintenant bien connu : il s'agit de troubles anxieux le plus souvent, ainsi que de troubles de l'humeur et de syndrome amotivationnel[1].

Les complications somatiques sont bien moins connues mais elles ont fait l'objet de nombreuses recherches et de nombreuses observations cliniques sur ces dernières années [1].

L'objectif de ce travail de thèse est d'identifier les différents éléments qui nous permettent d'affirmer que le cannabis est responsable de complications cardiovasculaires.

Nous allons voir dans une première partie les propriétés du cannabis afin de mieux pouvoir appréhender la suite de ce travail. Nous aborderons dans une seconde partie le système endocannabinoïde, afin de comprendre le niveau d'action sur Δ^9-THC sur notre organisme et plus particulièrement au niveau de notre système cardiovasculaire. Nous verrons par la suite, les complications cardiovasculaires liées à l'utilisation du cannabis et nous ferons une synthèse des connaissances scientifiques actuelles, avec à l'appui de nombreuses observations cliniques.

[1] Désigne l'ensemble de manifestations psychiques, caractérisées par un désinvestissement existentiel.

Partie I : Le cannabis

Introduction :

Avant d'aborder les effets du cannabis sur le système cardiovasculaire, nous allons d'abord rappeler les propriétés du cannabis et de ses produits dérivés afin de mieux comprendre les termes qui pourraient être cités dans la suite de ce travail.

I.1 Définition d'une drogue [9]

Le terme de « drogue » a été défini par l'Académie de médecine, qui dans sa séance du 28 novembre 2006 a adopté le texte suivant :

« Substance naturelle ou de synthèse dont les effets psychotropes suscitent des sensations apparentées au plaisir, incitant à un usage répétitif qui conduit à instaurer la permanence de cet effet et à prévenir les troubles psychiques (dépendance psychique), voire même physiques (dépendance physique), survenant à l'arrêt de cette consommation qui, de ce fait, s'est muée en besoin. À un certain degré de ce besoin correspond un avertissement (une addiction) à la substance ; le drogué ou le toxicomane concentre alors sur elle ses préoccupations, en négligeant les conséquences sanitaires et sociales de sa consommation compulsive. En aucun cas le mot drogue ne doit être utilisé au sens de médicament ou de substance pharmacologiquement active ».

L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) propose la définition suivante pour le terme « drogue » :

« Produit psychoactif naturel ou synthétique, utilisé par une personne en vue de modifier son état de conscience ou d'améliorer ses performances, ayant un potentiel d'usage nocif, d'abus ou de dépendance et dont l'usage peut être légal ou non ».

I.2 Différents types d'usage d'une drogue [29, 9]

Il est important de préciser, de définir des termes et notions qui sont fréquemment utilisés dans le champ de la toxicomanie :

I.2.1 L'usage

C'est une consommation de substances psychoactives qui n'entraîne ni complications pour la santé, ni troubles du comportement. L'usage est souvent une consommation conviviale, faite pour s'amuser, se détendre, passer un bon moment avec les autres ou satisfaire sa curiosité. Le plus souvent l'usage ne conduit pas à une consommation pathologique. Néanmoins, même dans ce cas, des risques existent lors d'associations à d'autres toxiques : tabac, alcool, autres drogues.

I.2.2 L'usage à risque

Consommations dans lesquelles il n'y a pas de dépendance, mais une utilisation dangereuse d'une substance psychoactive. Nous pouvons distinguer deux catégories :

a) Le risque situationnel : c'est une consommation de produits pouvant altérer les réflexes ou modifier le comportement lors de tâches particulières (par exemple : conduite d'engins), ou pouvant augmenter l'agressivité du sujet ou les prises de risques.
b) Le risque quantitatif : recherche d'ivresse rapide, consommation excessive de psychotropes, d'alcool, de substances psychoactives.

I.2.3 L'abus ou l'usage nocif

Consommation répétée entraînant des dommages physiques, psychiques, sociaux, judiciaires pour le sujet lui même ou son environnement sans qu'il n'y ait dépendance. Le niveau et la fréquence de consommation ne sont pas les seuls indicateurs d'un usage nocif. L'usage problématique est la résultante de l'interaction entre trois séries de facteurs :

a) les risques liés au produit et à sa consommation

b) les facteurs individuels de vulnérabilité
c) les facteurs de risques environnementaux et sociaux

I.2.4 La dépendance

La place du produit devient prépondérante ou systématiquement nécessaire à l'accomplissement de certaines activités. Il devient difficile voire impossible pour la personne de s'en passer, bien que cette consommation soit source de difficultés. Dans certains cas, on peut même relever un besoin compulsif du produit *(craving)*, une augmentation des doses pour obtenir l'effet souhaité ou des signes de « *manque* » lors des tentatives d'arrêt.

I.3 Propriétés du cannabis

I.3.1 Botanique [6, 13, 18, 24, 48, 51, 66]

La classification botanique se décline comme suit :

- Embranchement : Phanérogames
- Sous-embranchement : Angiospermes
- Classe : Dicotylédones
- Ordre : Urticacées
- Famille : Cannabinacées
- Genre : Cannabis
- Espèces : *Cannabis sativa*

L'unique espèce du genre Cannabis a été décrite par Carl von Linné en 1753, sous le nom latin de *Cannabis sativa*. On distingue couramment le chanvre indien ou « type drogue » (*Cannabis sativa* var. *indica)* du chanvre textile ou « type fibre » *(Cannabis sativa* var. *sativa)* (Fig. 1) [66].

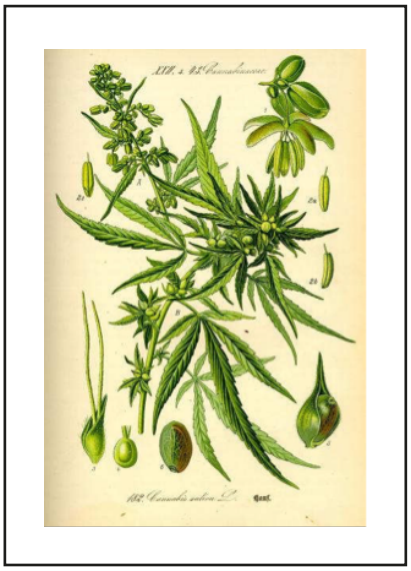

Figure 1 : Planche botanique de *Cannabis sativa* d'après O.W.Thomé [6].

Le chanvre textile est cultivé en Europe pour ses fibres (tissus et cordages) et pour ses graines oléagineuses ou chènevis. Le chanvre indien pousse de façon endémique dans les régions tropicales ou subtropicales mais il est aussi cultivé pour sa production de « résine » riche en principe actif psychotrope [24].

Le *Cannabis sativa* est une thérophyte[2] originaire d'Asie centrale pouvant atteindre deux mètres de hauteur [13].

C'est une plante dioïque, c'est à dire que les pieds mâles et femelles sont distincts (Fig. 2). Grâce au pollen du pied mâle, le pied femelle peut être fécondé et produire ainsi des graines. Ces dernières sont dépourvues en principe actif, tétrahydrocannabinol (THC), alors que les fleurs en sont riches. Donc en bloquant la fécondation, les pieds femelles peuvent maturer sans former de graine et ainsi produire de fort taux de THC [48]. Les fleurs verdâtres sont présentes de juin à septembre.
Les fleurs mâles sont les premières à fleurir, ce sont des panicules axiaux et terminaux.
Les fleurs femelles sont des cymes compactes mélangées de bractées foliacées. Sur les bractées sont présents des poils sécréteurs qui produisent une résine d'une couleur orange acajou qui se présente comme des fins cristaux. Cette substance protège les graines et les fleurs contre la chaleur et la sécheresse. Cette résine est riche en cannabinoïdes, le pied femelle en livrant plus que le pied mâle.

[2] Plante annuelle à cycle court et à développement rapide, survivant à la mauvaise saison sous forme de graines.

Le fruit est presque globuleux. Il est sec, et cet akène, nommé chènevis est brun-gris et luisant. Il ne contient qu'une seule graine qui renferme une plantule recourbée [18].

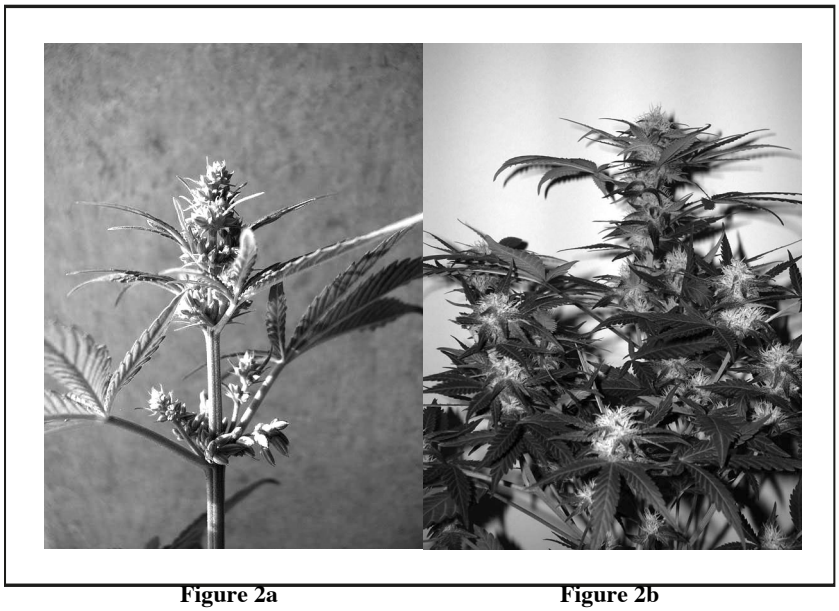

Figure 2a **Figure 2b**

Figure 2 : a) Plante mâle b) Plante femelle stade avancé [51].

I.3.2 Produits dérivés du cannabis [15, 17, 18, 24, 51].

Il existe différents produits dérivés du cannabis. L'herbe (marijuana), qui est un mélange de feuilles, tiges et fleurs de cannabis séchées. La résine (haschich) est sécrétée par les extrémités des fleurs. Une huile peut également être extraite à partir de la résine [18]. On les différencie selon leur teneur en THC, et sur leur méthode de préparation [51]. Nous allons donc détailler ces trois types de préparation qui peuvent être utilisés.

- L'herbe ou marijuana : Elle est composée des extrémités florales des plants femelles, qui sont souvent mêlées de feuilles, et éventuellement de tiges agglomérées sous pression. Le tout est séché à l'abri de la lumière et de l'humidité, et réduit en fines lamelles. Elle contient une plus faible teneur en THC que la résine ou l'huile, de 2 à 6% (Fig. 3).

  D'autres dénominations existent pour la marijuana : *kif* (Maroc), *Ganja* (Jamaïque), *beuh*, *marie-jeanne*, *yobi* [51].

Figure 3 : Herbe de cannabis [18].

- La résine de cannabis ou le haschich : sa préparation relève de deux méthodes bien distinctes. La première, très artisanale, consiste à frotter entre ses mains les parties résineuses de la plante encore sur pieds, et ensuite à récolter la pâte qui adhère à la peau et à la pétrir pour fermer les fissures et les pores du haschich.
  La seconde consiste à tamiser les feuilles et les extrémités fleuries de la plante, préalablement séchées. La poudre brunâtre ainsi obtenue est compressée sous la forme de « galettes » ou de « barrettes » (Fig. 4). Il faut environ 45 à 70 kilogrammes d'herbe pour produire un kilogramme de haschich [51]. Le haschich est cependant largement coupé par des substances inoffensives comme le henné, mais parfois moins anodines comme le cirage et l'huile de paraffine, voire carrément toxiques ; caoutchouc, huile de vidange [18]. Le haschich présente une teneur en THC de 5 à 40%, plus élevée que l'herbe.
  D'autres dénominations existent pour le haschich : *shit, teushi, teush, teuteu, chichon, hash* [51].

Figure 4 : Résine de cannabis [17].

- L'huile de cannabis : Après extraction de la résine par de l'alcool à 90 degrés, puis exposition au soleil pour évaporer l'alcool, l'huile de cannabis est ainsi obtenue. Elle est ensuite chauffée et solidifiée. L'huile se présente sous la forme d'un liquide visqueux de couleur verdâtre, noirâtre (Fig. 5).

  Sa teneur en THC peut s'élever jusqu'à 60%. Utilisée sous cette forme, elle possède de puissants effets hallucinogènes.

  L'huile de cannabis est essentiellement produite par l'Inde et le Pakistan, et se présente de par sa composition sous deux aspects différents qui sont l'extrait liquide (dit « Extrait ») ou le distillat (appelé « Essence ») [24].

Figure 5 : Huile de cannabis [17].

I.3.3 Différents modes de consommation [15, 24, 51].

Nous allons détailler les modes de consommation du cannabis qui sont multiples ; ils peuvent être regroupés en deux formes : l'inhalation et l'ingestion [15].

- Consommation sous forme d'inhalation

  - Joint

La façon la plus utilisée pour consommer du cannabis à l'heure actuelle est celle de le fumer. Le cannabis, qu'il soit sous forme d'herbe (marijuana) ou de résine (haschich) est mélangé à du tabac dans une cigarette ; on parle dans ce dernier cas de « *joint* », « *pétard* » ou « *bédo* ».

- *Stick* ou cigarette de marijuana pure

Un fragment de fleur de cannabis doit être prélevé et séché lentement quelques semaines dans un récipient fermé. Après cette période, le fragment doit être nettoyé et débarrassé des potentielles feuilles et graines, pour ne conserver que la fleur (riche en THC). Celle-ci est ensuite émiettée et roulée en une très fine cigarette : *le stick*.

- Pipe

La préparation est la même que pour le *stick*, sauf que la matière végétale pure ou mélangée est placée dans une pipe à petit foyer prévu à cet effet.
Nommées également *narguilé* ou encore *chicha*, les pipes à eau, présentent l'avantage de laver la fumée d'une grande partie de ses substances nocives pour les poumons.

Sous toutes ces formes, le THC parvient au poumon. Puis, à partir des alvéoles pulmonaires, il rejoint la circulation sanguine par l'intermédiaire de la paroi alvéo-capillaire qu'il franchit [24, 51]. Toutes les fumées contiennent des composés irritants voire toxiques pour l'appareil respiratoire.

- Vaporisateur

Un moyen apparu récemment pour l'inhalation du cannabis est le vaporisateur qui est une méthode alternative à celles évoquées précédemment. En général, les vaporisateurs sont très majoritairement destinés à un usage thérapeutique (phytothérapie et aromathérapie). Son principe consiste à chauffer des échantillons de cannabis à une température suffisante pour former des vapeurs chargées en cannabinoïdes actifs, mais inférieures au point de combustion du matériel végétal. La vapeur est ensuite refroidie et inhalée. La vaporisation est un procédé de délivrance du THC, sans les effets néfastes de la fumée induite par la combustion (hydrocarbures aromatiques polycycliques cancérogènes, etc..), d'où l'expression « *smokeless revolution* » [24, 51].
Cette vapeur est aussi absorbée au niveau des poumons et son action est aussi instantanée que la fumée.

➢ Consommation sous forme de boisson [15, 24, 51].

- Tisane ou décoction

La tisane de chanvre est par définition une décoction. Elle s'obtient en faisant bouillir un gramme de cannabis (séché) dans de l'eau, pendant 15 minutes. La tisane contient une faible teneur en THC, et est très peu utilisée. La métabolisation du THC per os est moins prévisible que l'inhalation, entraînant la formation de métabolites actifs d'action brève et même de composés sans activité psychotrope.

- Bhang

Le Bhang est une boisson rituelle et ancestrale originaire d'Inde. Préparation du bhang : une fraction de tête de chanvre frais est prélevée d'une plante sur pied. Dans un mortier, ce prélèvement est écrasé avec quelques graines de cardamome. La pâte ainsi obtenue est diluée avec du lait frais (un ou deux verres selon la force désirée), à ne pas confondre avec un bang qui est utilisé pour fumer.

➢ Consommation sous forme d'aliment solide

Le THC n'est pas soluble dans l'eau mais il est très liposoluble dans la matière grasse (huile, beurre). Ainsi la préparation de nourriture à base de chanvre, passe par la fabrication d'un extrait gras qui pourra être ensuite incorporé à des pâtisseries (« *spacecake* ») :

- Le majoun
- Le brownies au chanvre

I.3.4 Le cannabis dans l'Histoire [9, 13, 17, 51, 58].

Si le cannabis est indubitablement l'une des plantes la plus anciennement connue par l'Homme, il reste difficile de déterminer avec précision l'époque où ses propriétés furent découvertes. Les premiers témoignages de son usage remontent à plus de cinq mille ans avant notre ère. Des indices prouvant l'utilisation du cannabis sont datés de quatre mille ans en Chine, de trois mille ans av. J-C au Turkestan.

Originaire d'Asie centrale (des versants himalayens de l'Inde), la plante s'est par la suite répandue, d'une part vers l'est, vers la Chine et l'ensemble du subcontinent indien ; et d'autre part vers l'ouest vers les pays du Moyen-Orient et du Maghreb puis les pays occidentaux [58].

Dans un premier temps, l'homme en a récolté les graines pour se nourrir. Puis il a découvert qu'en brisant la tige, il pouvait en retirer des fibres pour faire des filets de pêche, du textile puis du papier [9].

- Utilisation des propriétés psychotropes

L'usage thérapeutique du cannabis aurait donc vu le jour, en Chine et en Inde, 4000 ans avant notre ère. Ainsi, l'empereur chinois Sheng-Nung préconisait l'emploi de chanvre pour soigner les rhumatismes, la constipation et le béribéri. Ses propriétés analgésiques ont également été exploitées. En Inde, le chanvre avait la vertu de soulager la détresse morale et physique.

Par la suite, au rythme des guerres et des conquêtes, la consommation de cannabis psychotropes va s'étendre d'Asie centrale en Afrique, en passant par le Moyen-Orient. L'arrivée du chanvre sur les territoires européens et américains n'aura lieu que bien plus tard.

Au XIX^{ème} siècle, en raison de ses vertus pharmaceutiques, mais également grâce à son activité psychotrope, le cannabis fut très apprécié dans les milieux intellectuels. Alexandre Dumas, Théophile Gautier et d'autres artistes, Gérard de Nerval et Eugène Delacroix, ouverts à de nouvelles aventures psychiques avaient ainsi fondé à Paris, le « *club des*

Haschischins », groupe voué particulièrement à l'étude et à l'expérience du haschich, c'est à dire la résine de cannabis.

En 1845, Jacques Joseph Moreau de Tours, médecin, écrit un ouvrage intitulé « Du haschich et de l'aliénation mentale », où il voit dans l'action du cannabis « un moyen puissant, unique, d'exploration en matière de pathologie mentale » ; Moreau de Tours recommande rapidement l'usage du cannabis comme traitement des troubles mentaux.

Entre 1850 et 1900, les salons fumoirs inaugurés à Paris par Théophile Gautier sont copiés partout en Europe et aux Etats-Unis où l'on voit se multiplier des « *salons turcs* » ou des « *haschish parlours* » [51].

En 1880, il existait dans la seule ville de New York plus de cinq cents salons où l'on consommait du haschich et ce jusqu'aux années 1930, période où le cannabis deviendra synonyme de fléau au plan mondial [51].

En France, la loi du 31 décembre 1970 constitue depuis près de 50 ans le cadre légal de la politique française de lutte contre la toxicomanie. Elle s'articule autour de trois axes :

- Répression sévère du trafic,
- Interdiction de l'usage et proposition d'une alternative thérapeutique à la répression de l'usage,
- Gratuité des soins et anonymat pour les usagers.

Les dispositions de cette loi distinguent nettement usage et trafic de produits stupéfiants, car elle cherche avant tout à punir les trafiquants et à soigner les toxicomanes. C'est pourquoi, le trafic tombe sous le coup du code pénal, tandis que l'usage est régi par le code de la santé publique [13, 17].

Aujourd'hui, dans tous les pays de l'Union Européenne, selon les conventions internationales, la détention et le trafic de cannabis sont interdits et illégaux. Mais on observe des variations importantes d'un pays à l'autre (Fig. 6).

Si l'usage de stupéfiants n'est explicitement autorisé dans aucun pays européen, il n'est pas pour autant interdit par la loi dans tous les pays de l'UE (Fig. 6) [13].

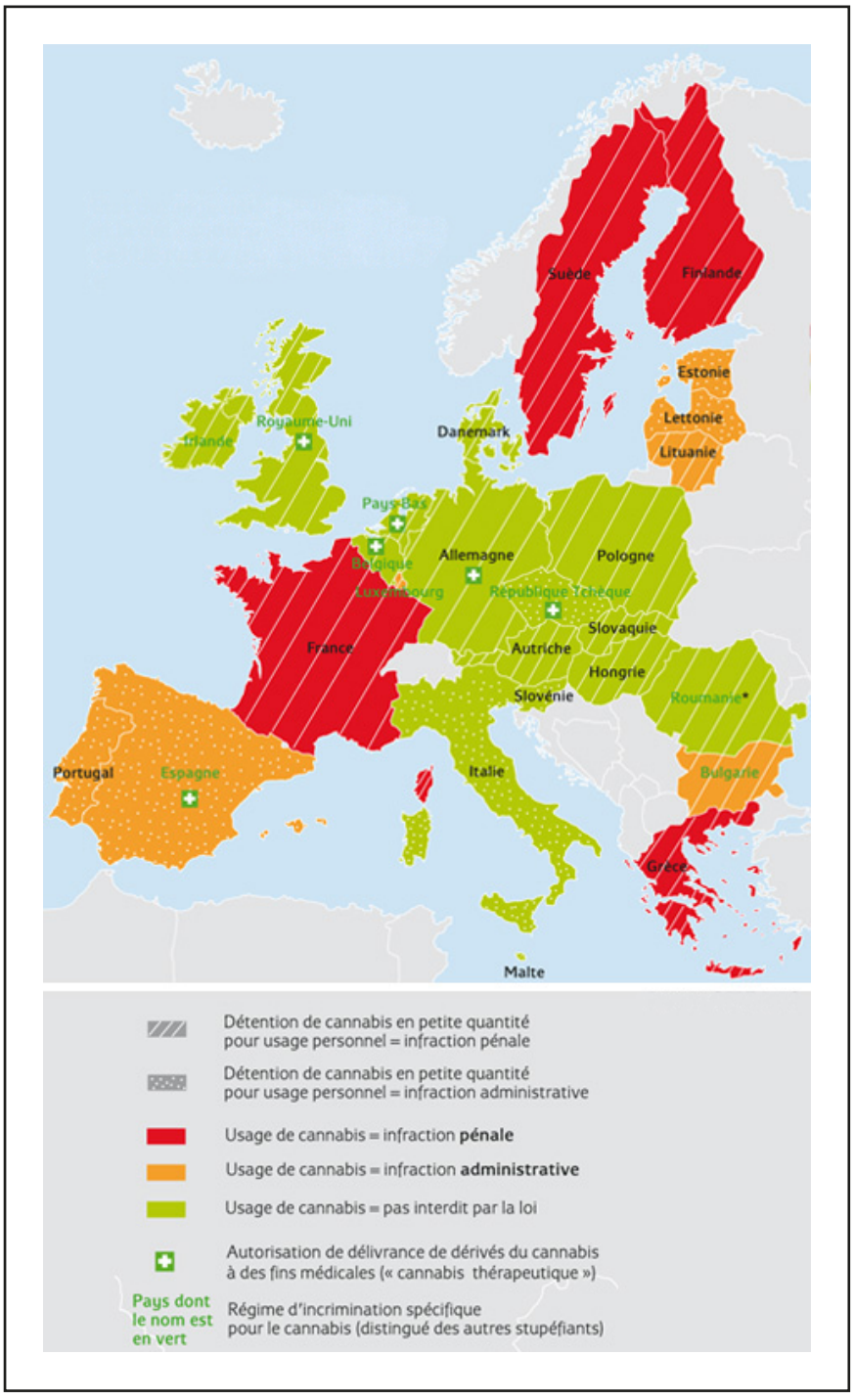

Figure 6 : États des législations sur l'usage et la détention de Cannabis en Europe en 2012 [13].

I.3.5 Composition chimique du cannabis [1, 13, 58].

Le cannabis doit ses propriétés psychotropes à sa résine qui contient plus de 400 composés chimiques dont environ 60 cannabinoïdes [13]. Nous citerons uniquement les quatre principaux cannabinoïdes recensés à ce jour (Fig. 7) :

- Δ^9-tétrahydrocannabinol (Δ^9-THC) qui constitue le principal produit psychoactif chez l'Homme,
- le Δ^8-THC, moins psychoactif que le précédent,
- le cannabidiol ou CBD,
- le cannabinol ou CBN [1].

Les autres cannabinoïdes ont moins d'intérêt. Il s'agit de substances inactives et présentes en faibles quantités dans la résine [58].

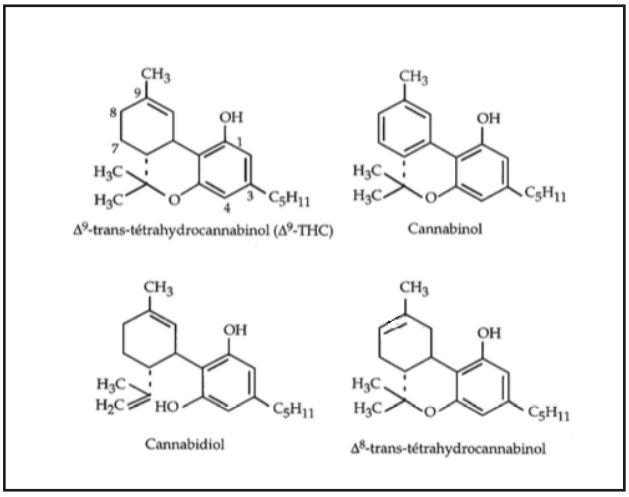

Figure 7 : Structure chimique des principaux cannabinoïdes présents dans le *Cannabis sativa* [1].

L'activité psychotrope du cannabis est liée à un seul composant : le Δ^9-THC. Il est considéré comme le principe actif du cannabis [13]. Sa proportion varie considérablement selon le cultivar[3] et les conditions de culture : n'excédant que rarement 2 à 3 % de la masse de la plante cultivée en extérieur, en climat tempéré elle atteint 20% dans les zones chaudes. La concentration en Δ^9-THC est fonction de facteurs génétiques et environnementaux (lumière, température, humidité, oxygène). Les cannabinoïdes sont

[3] Variété de plante obtenue en culture, généralement par sélection, pour ses caractéristiques réputées uniques.

concentrés dans les sommités fleuries, les feuilles, tiges et branches en contiennent moins [58].

I.3.6 Pharmacocinétique du cannabis

L'inhalation et l'ingestion sont les deux principales voies d'utilisation du cannabis. C'est pourquoi nous verrons succinctement la pharmacocinétique de celles-ci selon le schéma ADME : administration, distribution, métabolisation et élimination.

- Administration [6, 17, 38, 51]

L'inhalation est une méthode efficace et rapide de délivrance du THC aux poumons et au cerveau, contribuant à son potentiel abus. La biodisponibilité du THC après inhalation dynamique contribue à l'incertitude de la dose délivrée (nombre, durée et espacement des bouffées, le volume d'inhalation ainsi que le temps de rétention de la fumée).

L'absorption du THC se fait très rapidement. Le THC est détecté dans le plasma immédiatement après la première bouffée [51]. La concentration maximale dans le sang est atteinte en sept minutes environ [38]. Ces concentrations sanguines sont doses-dépendantes, elles atteignent 50 à 300 ng/ml après l'inhalation [17]. L'effet est ressenti dans les minutes qui suivent l'inhalation, et reste détectable pendant environ trois à quatre heures. On considère qu'une concentration sanguine supérieure à 1 ng/ml atteste d'une consommation récente de cannabis [38].

La biodisponibilité par voie orale ne serait que de 4 à 12 % en raison d'un effet de premier passage hépatique important. Le pic de THC est obtenu en soixante à cent-vingt minutes en moyenne et les concentrations sanguines maximales de THC observées n'atteignent que 10% de celles obtenues en fumant des doses équivalentes [6].

- Distribution [51]

Le THC est une molécule fortement lipophile ; il se distribue rapidement dans tous les tissus riches en lipides et hautement vascularisés, 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 [51].

Chez la femme enceinte, le THC passe facilement la barrière placentaire grâce à sa lipophilie et est retrouvé dans la circulation sanguine du fœtus. Les concentrations sanguines fœtales observées sont égales à celles mesurées chez la mère. Le THC se concentre également dans le lait maternel grâce à sa haute lipophilie, exposant ainsi le nouveau-né au THC consommé par la mère durant la période d'allaitement [51].

- Métabolisme [48, 51, 58]

Le cannabis est transformé dans le foie sous l'action de systèmes enzymatiques complexes et inductibles, les microsomes [58]. Le THC subit une hydroxylation microsomiale essentiellement hépatique par le cytochrome P-450 : plus d'une centaine de métabolites ont été identifiés pour le THC [48].

Les composés prédominants sont les suivants (Fig. 8) :

- 11-OH-THC, métabolite actif majeur fugace dont les propriétés psychotropes sont équivalentes à celles du THC ;
- 8-β-OH-THC, métabolite psychoactif, mais dont les effets sont négligeables, étant donné son métabolisme très rapide ;
- 8-β,11-di-OH-THC et 8-α-OH-THC, deux composés dérivant des précédents mais moins psychoactifs ; l'excrétion de ces deux métabolites dans l'urine est un bon marqueur de l'usage récent de cannabis ;
- THC-COOH, métabolite acide ne possédant aucune activité pharmacologique. Sa concentration devient supérieure à celle du THC 30 à 45 minutes après l'arrêt de l'inhalation. Le THC-COOH est l'un des deux produits de fin de biotransformation chez l'homme [48, 51].

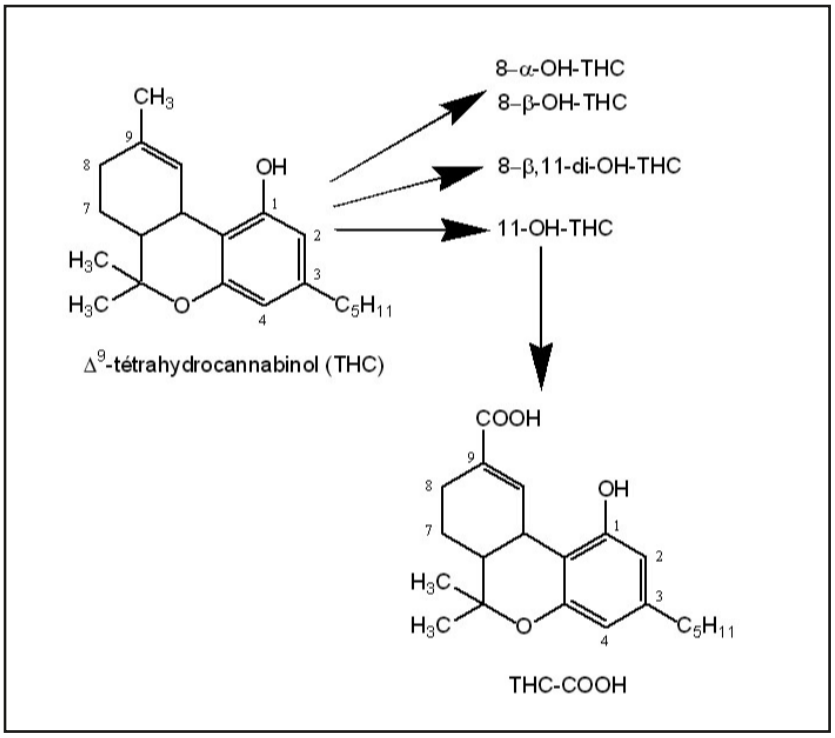

Figure 8 : Métabolisme du Δ^9-THC [51].

Nous avons vu ici une infime partie du devenir du cannabis et de ses métabolites.

Lorsque le cannabis est consommé par ingestion, la quasi-totalité du THC est métabolisée (principalement en 11-OH-THC) au niveau de la muqueuse intestinale ; cela se traduit par une concentration sanguine en 11-OH-THC supérieure à celle du THC, contrairement à ce qui est observé lorsque le cannabis est inhalé [51].

- Élimination [51]

Dans les cinq jours suivant la consommation, 80 à 90% de la dose de THC sont excrétés, majoritairement sous forme de métabolites, soit dans les fèces, soit dans l'urine. En dépit du rapide déclin de la concentration sanguine de THC suite à l'arrêt de l'inhalation, l'élimination complète du THC est très lente en raison de sa persistance dans les tissus graisseux d'où il est lentement libéré [51].

I.4 Données épidémiologiques

I.4.1 Consommation du cannabis en France [1, 19, 31, 32, 37, 44].

En 2010, on estime qu'environ 13,4 millions de personnes ont déjà consommé du cannabis au moins une fois dans leur vie, soit un cinquième de la population (Tab. I). Les usagers actuels en 2010 étaient 3,8 millions (contre 4,6 millions en 2014 selon les dernières données de l'OFDT) et les usagers réguliers étaient 1,2 millions en 2010 (contre 1,4 millions en 2014) (Tab. I) [1].

Tableau I : Estimation du nombre de consommateurs de cannabis en France métropolitaine parmi les 11-64 ans en 2010 et en 2014 [1].

	Nombre de consommateurs en 2010	Nombre de consommateurs en 2014
Expérimentateurs	13,4 M	/
dont actuels	3,8 M	4,6 M
dont réguliers	1,2 M	1,4 M
dont quotidiens	550 000	/

M = millions
Expérimentateurs : personnes ayant déclarés avoir consommé au moins une fois au cours de leur vie

- Actuels : consommateurs dans l'année
- Réguliers : au moins dix consommations de cannabis dans le mois
- Quotidiens : consommation au moins une fois par jour

En 2010, par rapport à 2005, davantage de personnes avaient déjà fumé du cannabis (Tab. II) ; 32,9% contre 29% ; 8% déclarent en avoir consommé au cours de l'année, 4,4% au cours du dernier mois. Ces usages étant principalement le fait des plus jeunes générations : 13,2% des 18-25 ans ont fumé du cannabis au cours du dernier mois ; 6,3% sont des usagers réguliers et 3,1% des usagers journaliers.

Les hommes se déclarent proportionnellement nettement plus souvent consommateurs de cannabis que les femmes et cet écart à tendance à s'accentuer pour les niveaux d'usage élevés (Tab. II).

Tableau II : Usage du cannabis selon l'âge et le sexe parmi les 18-64 ans en 2010 (%) [1].

%	Ensemble	18-25 ans	26-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	Hommes	Femmes
Expérimentation	32,9	47,3	51,8	38	22,6	10,1	40,6	25,4
Usage au cours de l'année	8	22,8	13,8	5,1	2,4	0,8	11,5	4,7
Usage au cours du mois	4,4	13,2	7,5	2,8	1	0,2	6,6	2,2
Usage régulier	2,1	6,3	4,1	1,2	0,5	0,1	3,4	0,9
Usage quotidien	1,1	3,1	2,1	0,7	0,3	0,1	1,7	0,5

Lecture : 47,3% des personnes de 18 à 25 ans ont déjà consommé du cannabis au cours de leur vie

Après avoir presque doublé au cours des années 1990, l'usage de cannabis s'est stabilisé dans les années 2000. En 2010, il s'établit à 8% (11,5% parmi les hommes, 4,7% parmi les femmes) (Fig. 9) [1].

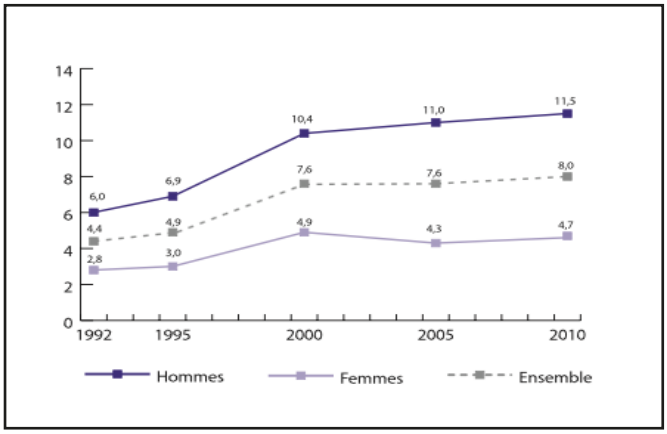

Figure 9 : Usage du cannabis au cours des douze derniers mois parmi les 18-64 ans entre 1992 et 2010 (%) [1].

Cependant, il aurait été intéressant de pouvoir disposer de données plus récentes, car la stabilisation de l'usage du cannabis n'est plus d'actualité aujourd'hui. L'utilisation du cannabis semble être un problème majeur de notre société, car cette hausse de consommation s'inscrit dans un contexte de net accroissement de l'offre de cannabis en France, avec des saisies de plus en plus importantes [1].

Alors que le cannabis est le produit illicite le plus consommé en Europe, la France est l'un des pays où les niveaux d'usages sont les plus élevés, notamment parmi les adolescents (Fig. 10).

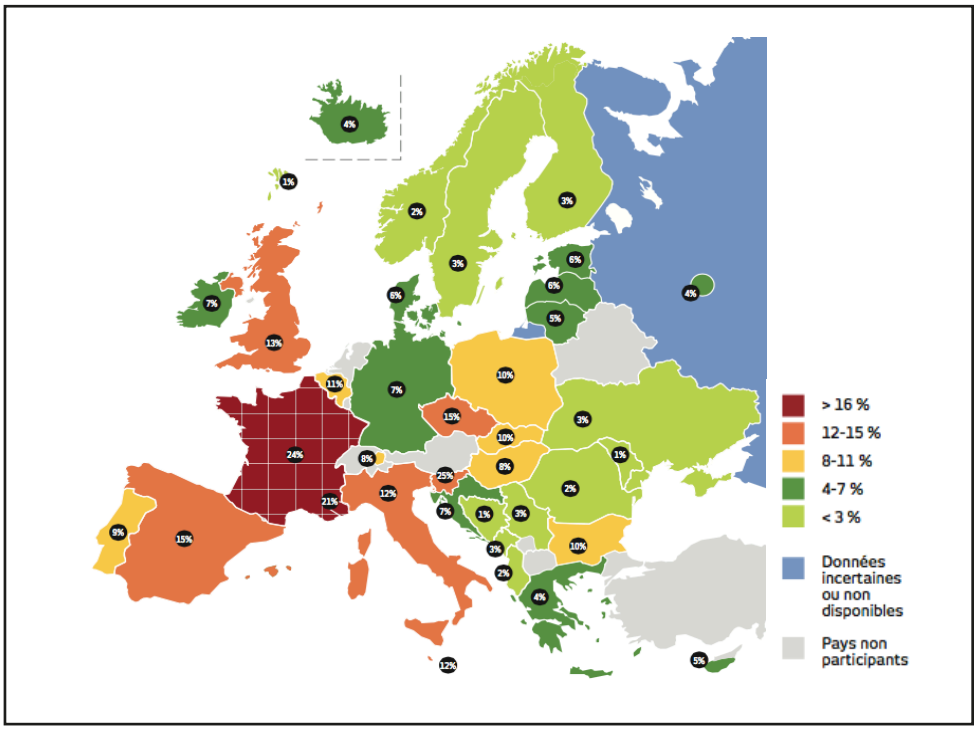

Figure 10 : Usage récent de cannabis (au moins une fois au cours des 30 derniers jours), parmi les jeunes scolarisés de 16 ans, comparaison avec d'autres pays européens [27].

Le cannabis est la première substance illicite consommée en France par les adultes et les adolescents.

En 2010 comme en 2006, un collégien sur dix en a déjà fumé et l'expérimentation progresse rapidement durant les « *années collège* ». À la fin de l'adolescence, en 2011

comme en 2008, 41,5% des jeunes de 17 ans déclarent avoir déjà fumé du cannabis (Fig. 11).

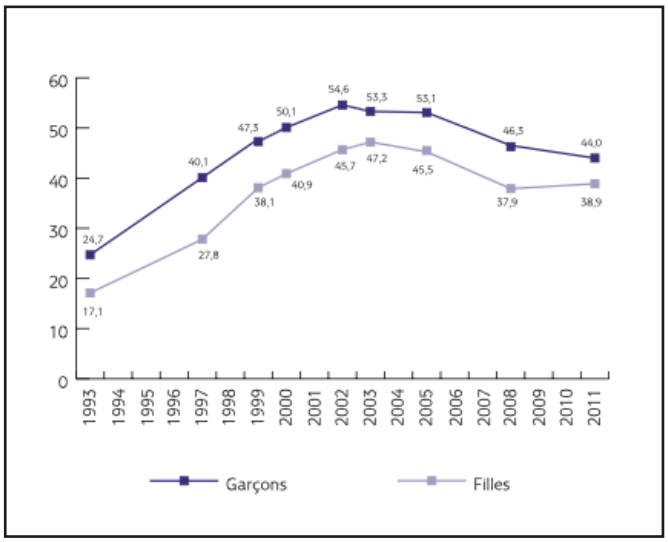

Figure 11 : Évolution de l'expérimentation du cannabis à 17 ans, 1993-2011 (%) [1].

Les garçons expérimentent le cannabis plus souvent que les filles, mais l'écart se réduit depuis 2008. En 2011, alors que 39% des filles de 17 ans en ont déjà consommé, cette proportion atteint 44% pour les garçons (Fig. 11). Par contre, les garçons sont presque trois fois plus nombreux que les filles à consommer régulièrement du cannabis (Tab. III).

Tableau III : Usage du cannabis à 17 ans par sexe en 2011 (%) [1].

	Expérimentation (1)	Usage dans l'année	Usage dans le mois	Usage régulier (2)	Usage quotidien
Filles	38,9	31,2	18,5	3,4	1,4
Garçons	44	37,8	26,3	9,5	4,5
Total	41,5	34,6	22,4	6,5	3

(1) au moins un usage au cours de la vie
(2) 10 usages ou plus au cours des 30 derniers jours
Note : Attention, les chiffres ne s'additionnent pas en ligne. Par exemple, les 1,4% de filles qui consomment quotidiennement du cannabis font partie des 3,4% qui ont un usage régulier. Elles-mêmes sont incluses dans les 18,5% qui déclarent un usage récent, etc.

Partie II : Les effets du cannabis

Introduction :

L'utilisation de cannabis fumé, de manière ponctuelle ou au long cours, peut avoir un impact sur la santé physique des individus.

Nous commencerons cette seconde partie par une description du système endocannabinoïde afin de mieux comprendre le niveau d'action du Δ^9-THC sur notre organisme ainsi que ses conséquences sur le système cardiovasculaire.

Nous aborderons par la suite, les complications somatiques rencontrées lors d'une consommation aiguë et chronique de cannabis. Ces deux types d'intoxication par le cannabis sont essentiellement dus aux effets du Δ^9-THC, principe actif psychotrope.

Une utilisation très épisodique est suivie de signes identiques à une première expérience et les effets en découlant seront liés à une intoxication aiguë. En revanche, si les intervalles d'usage du cannabis sont rapprochés, les symptômes d'imprégnation présenteront des caractéristiques et une intensité différente de l'intoxication aiguë qu'on appellera : l'intoxication chronique [1].

Par la suite, nous verrons les manifestations cardiovasculaires provoquées par l'usage du cannabis. En quelques mots, le cannabis aurait une action biphasique sur notre système végétatif. Lors d'une intoxication aiguë, il activerait le système sympathique et bloquerait le système parasympathique, entraînant une tachycardie, une élévation de la pression artérielle et une augmentation du débit cardiaque. Cette action s'inverserait à forte dose ou en cas de consommation chronique, avec inhibition du système sympathique et activation du système parasympathique causant hypotension, bradycardie [54].

Enfin, nous terminerons cette partie par les complications cardiovasculaires provoquées par l'usage du cannabis, décrites depuis les années 1970, et qui commencent aujourd'hui à être prises en compte. Nous verrons qu'il y a un risque cardiovasculaire certain pour les

usagers de cannabis. De nombreux cas d'arythmies, d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux, d'artériopathies oblitérantes des membres inférieurs et des thromboangéites oblitérantes seront relatés et détaillés dans ce travail.

Notre travail s'appuiera essentiellement sur les dernières recherches pharmacologiques ainsi que sur de nombreuses observations cliniques.

II.1 Le système endocannabinoïde et cannabinoïde exogène

Le Δ^9-THC est le cannabinoïde le plus abondant et le plus présent dans la plante de cannabis. Il est doté de la plus forte activité pharmacologique parmi les composants du cannabis, c'est pourquoi dans la suite de ce travail nous parlerons essentiellement de cette molécule.

En raison de sa forte lipophilie, les chercheurs pensaient que le Δ^9-THC agissait en influençant la fluidité de la membrane des neurones, et non pas en se fixant à des récepteurs spécifiques. Cette opinion a prévalu jusqu'en 1980, puis le développement d'analogues structuraux du Δ^9-THC a permis de cloner deux récepteurs cannabinoïdes : le récepteur CB1 (RCB1) en 1990 et le récepteur CB2 (RCB2) en 1993 [1].

L'identification du Δ^9-THC ainsi que de nombreuses recherches ont abouti par la suite à la découverte de tout un système cannabinoïde endogène [36].

Ce système cannabinoïde endogène est constitué de récepteurs cannabinoïdes (RCB) spécifiques, de substances neurochimiques (ligands endogènes, ligands exogènes et ligands synthétiques), de transporteurs membranaires et des enzymes impliquées dans le métabolisme (dégradation et synthèse) des ligands endogènes [1, 32].

II.1.1 Les récepteurs aux cannabinoïdes

Le système endocannabinoïde est constitué de récepteurs spécifiques : les récepteurs cannabinoïdes (RCB), sur lesquels vont venir se fixer les ligands. A ce jour, deux récepteurs ont été identifiés (Fig. 12) : CB1, isolé en 1990 à partir du cerveau d'un rat (Matsuda et coll., 1990) et CB2, isolé en 1993 à partir de cellules myélocytaires HL60 (Munro et coll., 1993) et qui présente 44% d'homologie avec CB1 [1, 9, 34].

Il s'agit de récepteurs à sept hélices transmembranaires couplés aux protéines G (RCPG) de type Gi/Go. Le récepteur CB1 peut se coupler aux deux types de protéines Gi et Go, alors que CB2 se couplerait préférentiellement à Go. Cette différence de couplage permet d'expliquer la variation d'efficacité du Δ^9-THC à activer ces récepteurs. En effet, bien que le Δ^9-THC se lie avec la même affinité aux deux récepteurs CB1 et CB2, il active CB1, et seulement de façon partielle CB2 [1, 13, 34].

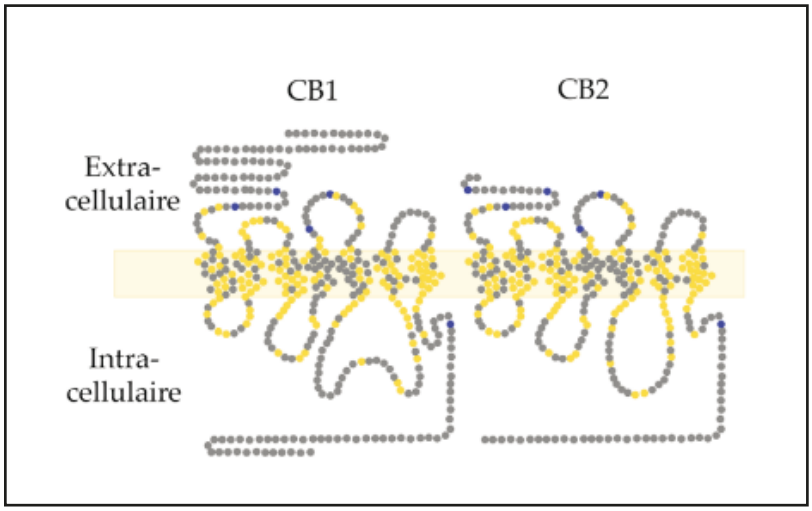

Figure 12 : Structure moléculaire des récepteurs CB1 et CB2 [1].

Le récepteur CB1 est en majorité exprimé dans le système nerveux central (cerveau, cervelet, cortex, hypophyse). On trouve également les récepteurs CB1 dans les tissus périphériques tels que le cœur, les cellules musculaires lisses vasculaires, l'utérus, le système immunitaire, l'intestin, la vessie, les cellules de la rétine, etc.
Ainsi, CB1 sera majoritairement responsable des effets cardiovasculaires de part sa localisation (Fig. 13) [1, 61].

CB2, en revanche, est exprimé essentiellement dans les cellules du système immunitaire, bien que le messager CB2 soit détectable dans d'autres tissus (utérus, rate...) (Fig. 13) [1].

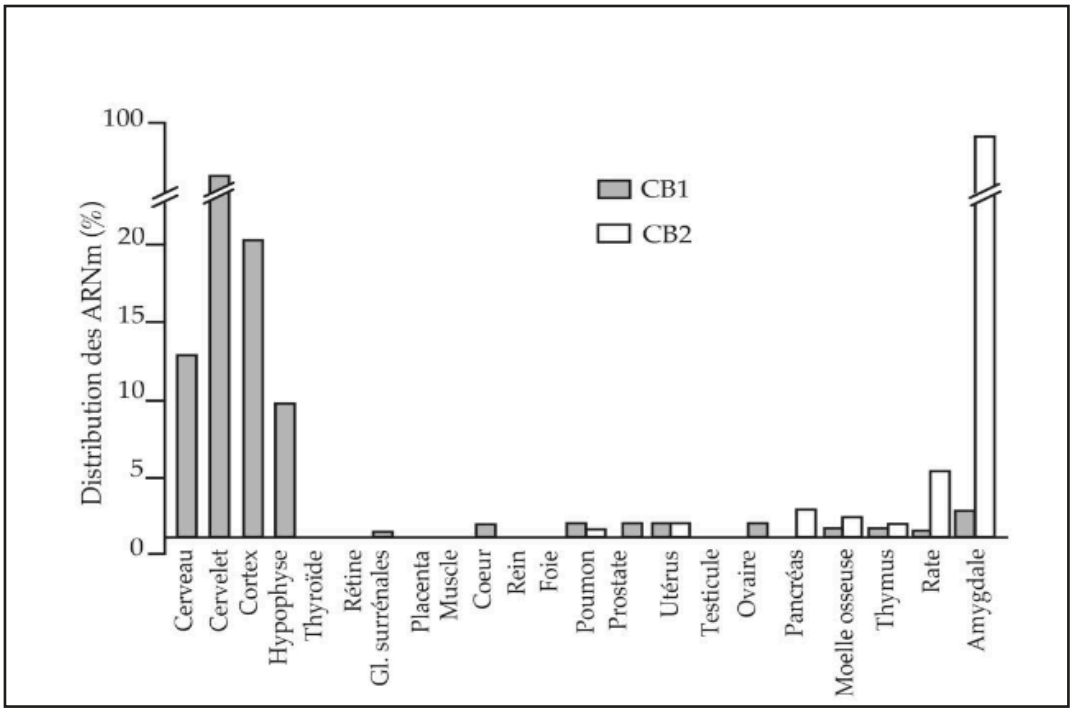

Figure 13 : Distribution des récepteurs cannabinoïdes [1].

II.1.2 Les cannabinoïdes endogènes [1, 34].

La découverte des récepteurs aux cannabinoïdes a conduit par la suite à la mise en évidence de ligands endogènes pour ces récepteurs, appelés endocannabinoïdes.

Tous les endocannabinoïdes identifiés sont des dérivés (amide, ester, éther) d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne. Leur structure chimique diffère totalement de celle du THC [1].

Ils sont considérés comme de véritables neurotransmetteurs à l'exception qu'ils ne sont pas stockés dans des vésicules pré-synaptiques, mais élaborés exclusivement « *à la demande* » dans les neurones et les astrocytes, après stimulation de récepteurs conduisant à l'hydrolyse de leur précurseur. Leur niveau de base est à peine détectable puisqu'ils sont produits quand cela est nécessaire et aussitôt inactivés par les enzymes hydrolytiques [1, 34].

Les ligands cannabinoïdes peuvent-être classés en trois familles (Fig. 14) [1, 34] :

- Ligands endogènes : substances élaborées naturellement par notre organisme ; l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycerol (2-AG).

- Ligands exogènes naturels : il s'agit de tous les composés produits par la plante *Cannabis sativa*. On en compte plus d'une soixantaine, dont le plus abondant est le Δ^9-THC. D'autres, moins importants, sont représentés par le Δ^8-THC, ainsi que le cannabinol et le cannabidiol.

- Ligands synthétiques : parmi ces molécules modifiées chimiquement en laboratoire, on retrouve trois classes de familles chimiques : HU-210 et CP-55940, qui dérivent du Δ^9-THC ; WIN-55212-2, un aminoalkylindol ; SR 141716A et SR 144528, dérivés pyrazols, qui sont des antagonistes cannabinoïdes ou agonistes inverses [1]. Les ligands synthétiques sont aujourd'hui élaborés dans un but essentiellement thérapeutique.

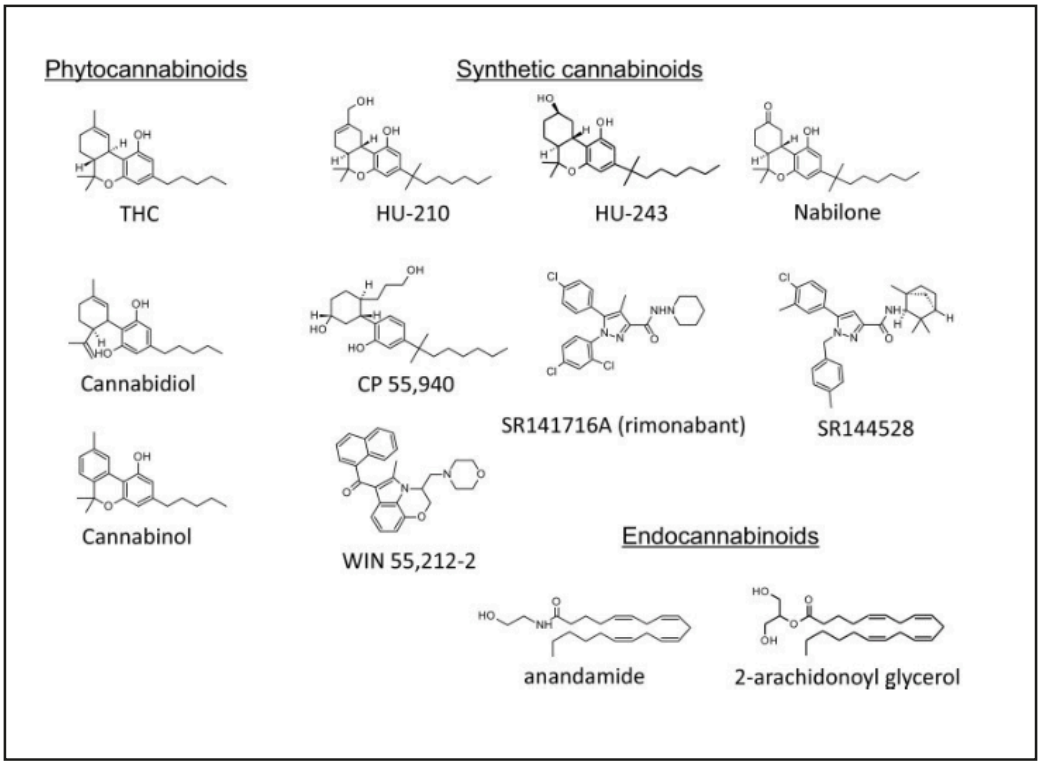

Figure 14 : Structure chimique des principaux dérivés phytocannabinoïdes, synthétiques et endocannabinoïdes [34].

II.1.3 Voies de signalisation

L'activation des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 entraînent l'activation de trois grandes voies de signalisation intracellulaire : la voie de l'adénylate cyclase, la voie des canaux ioniques voltage-dépendants et la voie des Mitogene-Activated Protein kinases (MAP kinases) [13, 33].

II.1.3.1 Voie de l'adénylate cyclase

Les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 sont couplés négativement à l'adénylate cyclase. Cette inhibition est réversible, dose-dépendante et stéréosélective par le biais de la protéine Gi/Go (Fig. 15) [1].

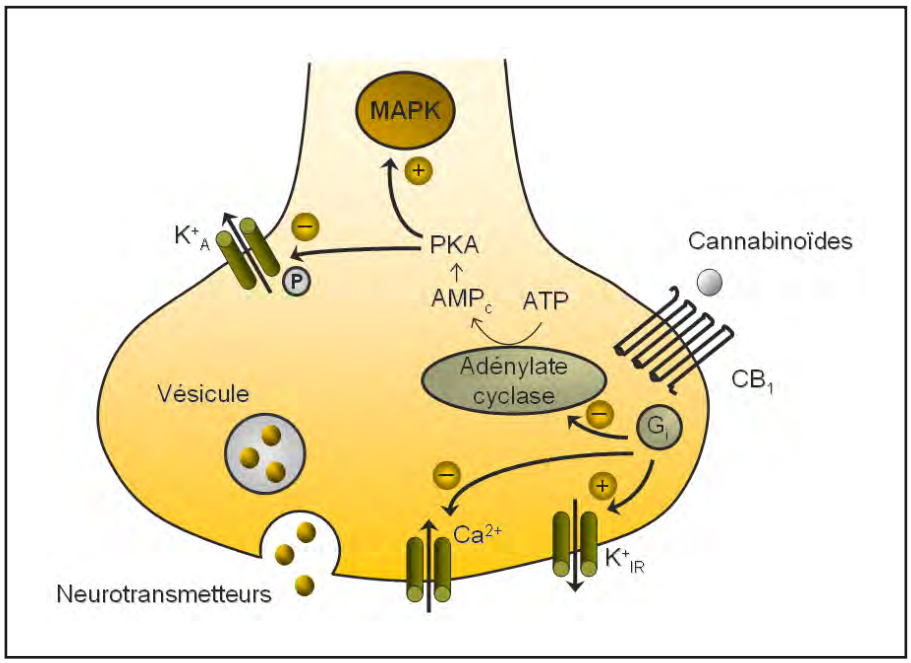

Figure 15 : Signalisation intracellulaire des récepteurs cannabinoïdes de type 1 [33].

L'adénylate cyclase est une enzyme responsable de la transformation de l'adénosine-5'-triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique (AMPc). La diminution de l'AMPc (principaux second messager intracellulaire) à l'intérieur de la cellule, a pour conséquence l'inhibition de la protéine kinase A (PKA) (Fig. 15), ce qui au terme de la cascade de signalisation, aboutit à la diminution de la synthèse de monoxyde d'azote (NO) [42]. Michel *et al*. ont publié en 2005 une étude dans laquelle ils expliquent le rôle du

monoxyde d'azote en pathologie cardiovasculaire. Ils ont pu mettre en évidence que de l'implication physiologique du monoxyde d'azote en découlait un rôle physiopathologique dans un certain nombre de pathologies cardiovasculaires. L'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque sont deux pathologies qui vont être impliquées lorsque un défaut de monoxyde d'azote est observé [40].

Les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 sont donc couplés négativement à l'adénylate cyclase par une protéine Gi/Go. Lorsque cette protéine n'est pas exprimée ou n'est pas fonctionnelle, la situation s'inverse et les cannabinoïdes stimulent l'adénylate cyclase par le biais d'une protéine Gs (Howlett 2002). Le signal qui en résulte consiste alors au contraire en une augmentation de la synthèse de NO [13, 33].

L'inhibition de l'adénylate cyclase par le biais des CB2 induit un signal conduisant à l'altération des fonctions immunitaires [33].

II.1.3.2 Voie des canaux ioniques

Les cannabinoïdes modulent l'activation de certains canaux voltage-dépendants : ils vont avoir une action sur la perméabilité des canaux ioniques. Les canaux potassiques de type A et de type K_{ir} (pour « *inward rectifyers* ») ainsi que les canaux calciques de types N, L et P/Q seront impliqués dans cette modulation.

- Canaux potassiques

Le contrôle des canaux potassiques de type A est la conséquence d'une série de réactions impliquant la protéine Gi/Go (Fig. 15). Il en résulte d'une inhibition de la PKA, l'enzyme responsable de la phosphorylation des canaux ioniques membranaires. Ainsi, au niveau central, l'activation des CB1 a pour effet d'inactiver les canaux potassiques membranaires voltage-dépendants de type A. A l'inverse, la protéine Gi/Go active directement les canaux potassiques voltage-dépendants de type K_{ir}, dont le rôle est de maintenir le potentiel de membrane. Ce mécanisme a pour effet de réduire la durée du potentiel d'action et ainsi de limiter la transmission synaptique [24]. En d'autre terme, ce mécanisme aboutit à une réduction de la synapse. Ce mécanisme ne concerne pas les récepteurs cannabinoïdes de type 2.

- Canaux calciques

Le signal induit par les dérivés cannabinoïdes implique également les canaux calciques voltage-dépendants de type L, N et P/Q (Fig. 15). L'inhibition des canaux calciques de type L se traduit par une relaxation des cellules musculaires lisses des artères cérébrales. L'inhibition des canaux calciques de type N et P/Q se répercute sur d'autres systèmes de neurotransmetteurs, en particulier les systèmes cholinergiques (système parasympathique), adrénergiques (système sympathique), glutamatergiques et GABAergiques. Cette modulation des canaux calciques va entraîner un déséquilibre de la balance de notre système sympathique/parasympathique qui va ainsi contribuer à une partie des manifestations cardiovasculaires observées à la suite de l'utilisation du cannabis. Cette modulation des canaux calciques contribue aux effets hypotenseur ou hypertenseur (et à l'accélération ou à la diminution de la fréquence cardiaque) du cannabis décrit au niveau neurologique et cardiovasculaire. Cette voie est exclusivement le fait des CB1 [13, 33].

II.1.3.3 Voie des Mitogen-Activated Protein kinases (MAP kinases)

La liaison des agonistes cannabinoïdes aux récepteurs CB1 et CB2 déclenche la voie des MAP kinases (Fig. 15), une voie complexe dans laquelle interviennent de nombreux facteurs de transcription. Il s'agit notamment de l'une des principales voies de transmission des signaux de prolifération déclenchés par les facteurs de transcription [33].

Les MAP kinases sont abondamment représentées dans le système nerveux central où diverses situations physiopathologiques telles que l'épilepsie ou l'ischémie cérébrale. La famille des MAP kinases comprend de nombreuses protéines dont le rôle est de coordonner la régulation de fonctions cellulaires fondamentales telles que l'expression génique, la division, la survie et l'apoptose[4], la motilité, le métabolisme et la différenciation cellulaire [33].

Les MAP kinases les plus répandues et qui interviennent sous l'effet des cannabinoïdes sont les extracellular signal-related kinases (ERK), les jun aminoterminal kinases (JNK), la p-38 kinase, la protéine kinase B (PKB), la sérine-thréonine protéine kinase (AKT) et la mammalian target of rapamycin (mTOR). La protéine Ras est l'élément déclencheur d'une

[4] Mort cellulaire

cascade de signalisation aboutissant, par l'intermédiaire de ces MAP kinases, à l'activation de divers facteurs de transcription, dont le facteur Krox 24, les facteurs Fos ou le NF-κB (Howlett 2002). Ce dernier a une action anti-apoptotique et anti-inflammatoire. Par ailleurs, l'activation de cette voie par la protéine kinase A induit la transcription du gène codant pour la NO synthase ; de ce fait, le NF-κB contribue aux effets cardiovasculaires du cannabis, en particulier pour ses effets vasodilatateurs. L'utilisation d'antagoniste (ligand synthétique) des récepteurs CB1 pourrait contribuer à un effet anti-athérosclérotique [33].

Enfin, la cascade MAPK/ERK1/2 joue un rôle clé dans la plasticité neuronale. D'un point de vue physiopathologique, l'adaptation homéostatique de cette cascade se produit après exposition chronique aux dérivés cannabinoïdes exogènes [33].

Nous venons ici de citer une infime partie de ce système qui est en réalité très complexe. Le système endocannabinoïde module de nombreuses fonctions physiologiques essentielles au bon état de santé chez l'Homme.

A ce jour, tous les rôles et modes d'actions de ce système n'ont pas encore été totalement élucidés et de nombreuses recherches sont en cours, notamment sur l'hypothèse d'un troisième récepteur cannabinoïde.

II.2 Complications somatiques liées à l'intoxication aiguë

Les dommages sanitaires aigus liés au cannabis sont principalement cardiovasculaires et sont potentiellement graves lorsqu'ils surviennent chez des sujets jeunes [37].

Nous avons décidé dans ce travail d'étudier les complications cardiovasculaires survenant chez le sujet jeune. Il est donc important de définir le terme « *sujet jeune* ». La définition du sujet jeune varie selon les études pouvant aller de 40 à 55 ans [36]. Nous avons choisi de retenir comme définition du « *sujet jeune* » l'âge auquel la survenue : d'arythmie, d'ischémie cérébrale, d'artérite au cannabis, d'IDM est un âge inférieur à 55 ans. Car, au delà de cet âge, les facteurs de risques sont nombreux (athérosclérose, pathologie sous jacente, diabète, HTA..).

L'intoxication aiguë au cannabis appelée encore « *ivresse cannabique* » se définit par l'apparition d'effets centraux et périphériques [13].

Les effets centraux se caractérisent par les symptômes suivants :

- Sensation de bien-être et de satisfaction
- Stimulation de l'humeur, levée des inhibitions
- Détente, relaxation
- Loquacité
- Gaieté allant jusqu'à l'hilarité
- Insouciance
- Sociabilité
- Augmentation de la confiance en soi
- Altération de la perception du temps, de l'espace et de l'image de soi
- Accentuation des perceptions sensorielles
- Troubles mnésiques de la capacité à accomplir des tâches complexes
- Troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements (conduite automobile)
- Augmentation de l'appétit

Ces effets sont variables d'un individu à l'autre. En effet, si certains ressentent rapidement une euphorie, certains vont tomber dans un état de sédation voire de léthargie. Des troubles thymiques tels que l'anxiété peuvent survenir. Cependant, dans la majorité des cas on retrouve une sensation d'apaisement et de bien être. Dans quelques cas, des attaques de panique sont observées; et dans de plus rares cas, le cannabis peut entraîner une décompensation psychotique aiguë, caractérisée par l'apparition d'épisodes délirants associés à des hallucinations visuelles et des troubles du comportement [8].

Les effets périphériques se caractérisent par les symptômes suivants [13] :

- Tachycardie
- Hyperhémie conjonctivale
- Sécheresse buccale
- Vasoconstriction périphérique

II.2.1 Manifestations cardiovasculaires [1, 3, 19, 20, 32, 37, 41, 43, 62, 73]

Les manifestations cardiovasculaires varient en fonction de la concentration en Δ^9-THC inhalées, du type d'intoxication (aiguë ou chronique) et également en fonction de la variabilité inter et intra-individuelle.

II.2.1.1 Variations hémodynamiques

Après une intoxication aiguë, le système nerveux sympathique va être activé. Le système nerveux sympathique, est responsable du contrôle d'une grande partie des activités inconscientes (autonomes) du corps, comme par exemple le rythme cardiaque et la contraction des muscles lisses [1]. Les deux principaux neurotransmetteurs libérés lorsque ce système est activé sont la noradrénaline, et l'adrénaline (Fig. 16).

Après stimulation des récepteurs β_1, au niveau du cœur (Fig. 16), on observera une élévation de la fréquence cardiaque qui sera à l'origine d'une tachycardie. Cette tachycardie débute dix à quinze minutes après la prise de cannabis de façon inhalée et peut persister jusqu'à deux à trois heures après la dernière prise de cannabis. Elle est responsable d'un grand nombre de palpitations ressenties par les usagers du cannabis ainsi que d'une réduction de la tolérance à l'effort chez les sujets présentant une fragilité coronarienne. L'augmentation du débit cardiaque, pouvant aller de 20 à 50%, est dose-dépendante. Celle-ci provoque une augmentation de la carboxyhémoglobine qui, associée à l'accélération du travail cardiaque entraîne un déficit en oxygène du myocarde [1, 3].

La stimulation des récepteurs α_1 et α_2, aux niveaux des vaisseaux, sera à l'origine d'une vasoconstriction, qui sera elle même la cause d'une élévation de la pression artérielle. En position allongée, cette pression artérielle pourrait également être plus élevée. Cette vasoconstriction est due à des variations hémodynamiques par inhibition vagale ou vasodilatation directe (excepté pour les vaisseaux des pieds et mains) [19].

Toutes ces variations cardiovasculaires sont réversibles et disparaissent rapidement dans les heures suivant l'arrêt de consommation du cannabis [1].

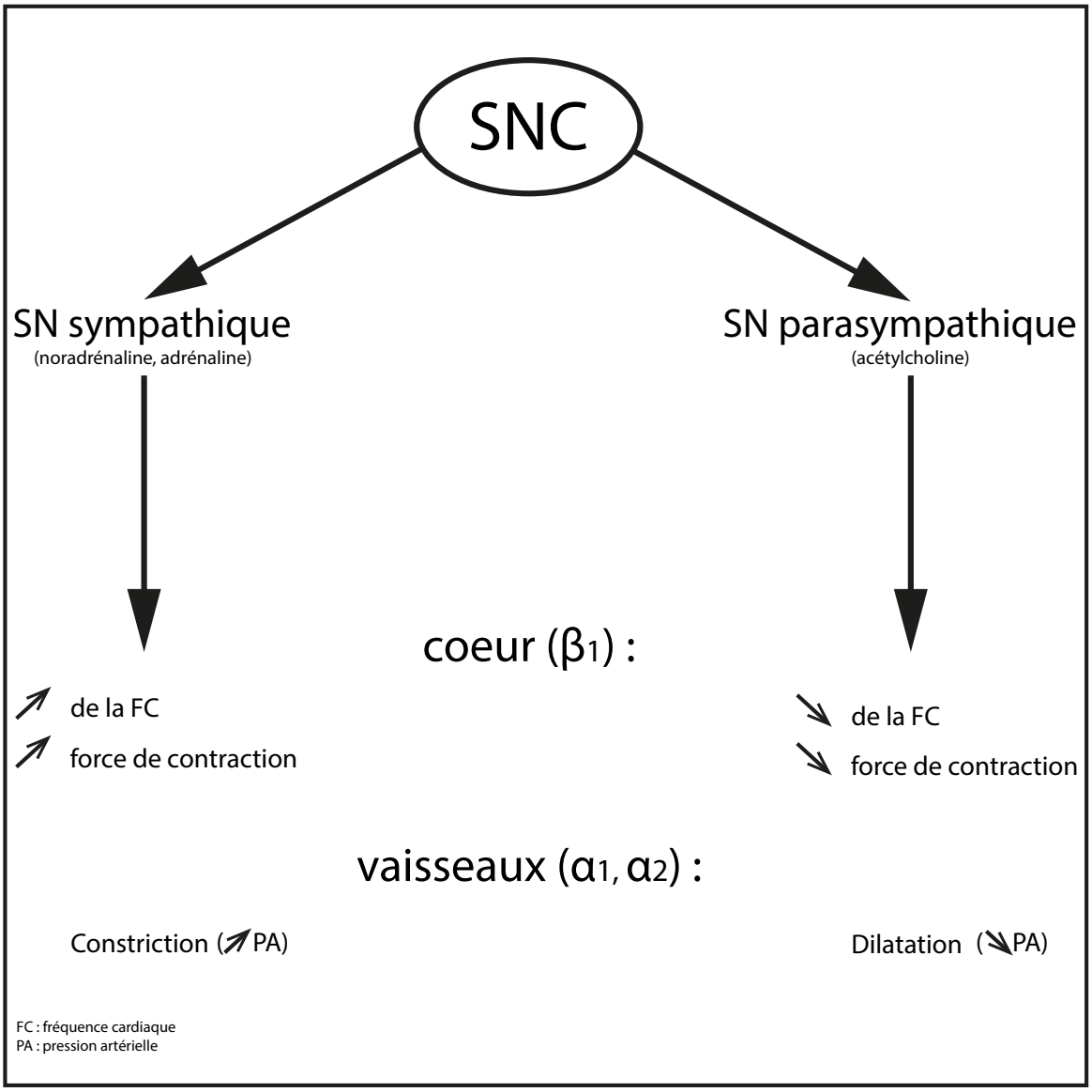

Figure 16 : Système nerveux sympathique et parasympathique (données personnelles).

II.2.2 Complications cardiovasculaires

II.2.2.1 Arythmies cardiaques

La survenue d'arythmies cardiaques serait liée à l'augmentation des catécholamines circulantes (noradrénaline, adrénaline) en amont provoquée par un déséquilibre de la balance sympathique/parasympathique.

Les arythmies cardiaques peuvent aussi bien survenir lors d'une intoxication aiguë que lors d'une intoxication chronique. Comme il a été vu précédemment, le cannabis aurait une action biphasique sur notre système végétatif. Ainsi, les arythmies seront différentes selon le type d'intoxication.

La manifestation rythmique la plus fréquemment rapportée est la tachycardie sinusale dose-dépendante, qui se manifeste à un moment proche de la prise de cannabis [54], à l'origine de la plus grande prévalence des palpitations ressenties chez les utilisateurs du cannabis. La tachycardie n'étant pas considérée comme une arythmie mais comme une accélération du rythme cardiaque.

Cependant, de nombreux cas d'arythmies sont rapportés incluant la fibrillation auriculaire paroxystique, des extrasystoles ventriculaires, voire des tachycardies ventriculaires sur cœur sain ou pathologique ; ces effets pouvant aboutir au décès [4, 32, 54, 55].

Nous avons réalisé une revue de la littérature, concernant des cas d'arythmies récents relevés sur des adultes jeunes.

Rezkalla *et al*. [30]. ont publié en 2015 le cas d'un homme de 34 ans qui avait présenté une tachycardie ventriculaire associée à une syncope après consommation de cannabis. La coronographie a montré des artères coronaires normales avec une réduction significative du débit coronaire. Après l'arrêt du cannabis, le débit coronaire est revenu à la normal. Ce cas suggère un éventuel effet du cannabis sur la circulation coronaire [30]. De plus, le cas d'un adolescent de 14 ans, ayant présenté une fibrillation auriculaire dans un contexte de consommation aiguë de cannabis, a également été rapporté [3].

Charbonney *et al*. [16] ont rapporté en 2005 le cas d'une femme de 22 ans qui avait présenté une fibrillation auriculaire paroxystique, associée à des vertiges et ayant fait une syncope, après une forte consommation de cannabis. Tous les examens étaient normaux et l'ECG confirmait la fibrillation auriculaire. Aucune autre explication étiologique hormis la consommation massive de cannabis ne pouvait expliquer cet épisode arythmique. De plus la résolution a été spontanée à l'hôpital, et la patiente mise sous surveillance n'a pas représenté d'épisodes de rechutes après arrêt du cannabis [16].

L'intoxication aiguë au cannabis peut également entraîner des anomalies de segments ST imitant un syndrome de Brugada[5] [30, 53, 54].

Romero *et al*. [57] ont observé en 2012 un homme de 42 ans se présentant deux fois aux urgences en trois mois pour des épisodes de palpitations dans les suites d'une consommation modérée de cannabis. L'électrocardiogramme révèle de fréquentes extrasystoles ventriculaires imitant un syndrome de Brugada. Après arrêt définitif du cannabis, les consultations régulières ne montraient aucune manifestation clinique anormale et les ECG étaient redevenus normaux.

La bradycardie sinusale et le bloc auriculo-ventriculaire de second degré sont rapportés lors des intoxications aiguës à des doses plus élevées ou lors des intoxications chroniques [46].

Nous avons comparé sous la forme d'un tableau (Tab. IV), une série de trois cas cliniques observés au sein du service de cardiologie et des maladies vasculaires, à l'Hôpital d'Instruction des Armées BEGIN à Saint Mandé en France et également réalisés au service de cardiologie, à l'Hôpital d'Instruction des Armées PERCY à Clamart en 2014 [54].

Ces observations rapportent un cas de tachycardie atriale, un cas de tachycardie ventriculaire et un cas de bradycardie sinusale associée à un bloc auriculo-ventriculaire de second degré, survenant chez des adultes jeunes.

[5] Maladie génétique rare, associée à un risque élevé d'arythmie ventriculaire pouvant entraîner syncope et mort subite.

Tableau IV : Synthèse de trois cas d'arythmies cardiaques en rapport avec une consommation de cannabis.

Caractéristiques patients / Arythmies	Cas n°1 : tachycardie atriale	Cas n°2 : tachycardie ventriculaire	Cas n°3 : bradycardie sinusale BAV
Patients	♂, 37 ans, pas d'ATCD pathologique	♂, 20 ans, pas d'ATCD pathologique	♂, 18 ans, pas d'ATCD pathologique
Motif de l'hospitalisation	Palpitations avec tachycardie	Palpitations et malaise	Syncope
Contexte	alcool + cannabis	fumeur régulier cannabis	forte consommation : cannabis et alcool
Examens cliniques	TA 150/70 Pouls 150/min	N	N
Autres examens : échocardiographie, bilan biologique[6], radiographie thoracique	N N N	ESV non ressenties par le patient N N	N N N
ECG	Tachycardie régulière à QRS fins	Continu ambulatoire Tachycardie ventriculaire	Bradycardie sinusale associé à un BAV 2nd degré
Traitement et évolution	Arrêt du cannabis et injection de stryadine ; Tachycardie de résolution spontanée	Arrêt du cannabis et évolution non communiquée	Non communiqué

BAV : bloc auriculo-ventriculaire ; ATCD : antécédent ; TA : tension artérielle ; N : normal ; ESV : extrasystole ventriculaire

[6] Comprends NFS, ionogramme, hémogramme, TSH.

Lors de l'interrogatoire du cas numéro 1, le sujet a avoué avoir déjà présenté auparavant d'autres épisodes de palpitations cardiaques dans des contextes similaires d'usage de cannabis. Après l'arrêt total du cannabis et l'injection de stryadine[7], la tachycardie a été de résolution spontanée et cet homme n'a pas eu d'épisodes récidivants, ce qui nous laisse penser que le mode de déclenchement de ces épisodes de palpitations est étroitement lié avec l'usage du cannabis [54].

Une différence est notable pour le cas numéro 2. L'examen électrocardiographique révèle des ESV non ressenties par le patient ce qui lui a valu un ECG continu ambulatoire (Fig. 17). Au cours de cet enregistrement continu, ce sujet avait fumé de la résine de cannabis. Il a été constaté sur le tracé de nombreux épisodes de tachycardie ventriculaire très rapide (300/mn) (Fig. 17) dont les complexes étaient de morphologie superposables aux ESV connues à l'état basal. L'apparition, soit trente minutes après la prise, et la disparition, soit quatre heures après l'arrêt, est compatible avec le métabolisme du Δ^9-THC, ce qui une fois de plus permet d'évoquer dans ce cas le lien entre l'apparition des épisodes de tachycardie ventriculaire et la consommation de cannabis [54].

Figure 17 : Enregistrement Holter ECG de 24 heures objectivant une tachycardie ventriculaire très rapide (300/mn) d'après Rbaibi *et al.* [54].

Le troisième sujet présentait une bradycardie permanente associée à des ondes P bloquées. Une épreuve d'effort a été réalisée. Elle s'est révélée négative cliniquement et électriquement. Tous les autres examens complémentaires se sont révélés normaux. L'équipe en a conclu à une complication du cannabis.

[7] Antiarythmique

Ces trois observations concernent des hommes jeunes, voire deux très jeunes (18 et 20 ans), sans antécédents pathologiques connus. Les divers examens complémentaires étaient réalisés dans le but d'écarter toute malformation atriale ou autre pathologie sous-jacente qui aurait pu être ignorée jusqu'à ce jour, et qui aurait pu être la cause de ces épisodes arythmiques. Ainsi, ces examens étaient nécessaires afin d'écarter tout autre facteur pouvant être la cause de ces épisodes arythmiques.

Toutes ces observations soulèvent la question d'un lien probable entre le cannabis et l'apparition d'arythmie cardiaque. Les mécanismes exacts et précis de déclenchement des arythmies en rapport avec l'utilisation de cannabis sont encore incertains et sont basés sur des hypothèses (rôle pro-arythmique des catécholamines circulantes). La majorité des recherches dans ce domaine s'appuie sur des études de cas.

Grâce à toutes ces observations isolées, on peut mettre en évidence que la majorité des épisodes d'arythmies survient dans les heures suivant la consommation de cannabis et l'évolution est étroitement liée avec l'utilisation de cette substance. Lors du sevrage total du cannabis, nous observons que les résolutions se font spontanément et qu'il n'y a pas de récidives d'épisodes d'arythmies. Ces épisodes d'arythmies sont donc réversibles dés lors qu'un sevrage cannabique est mis en place. Cependant il est important de noter et de préciser que des épisodes de tachycardies ventriculaires peuvent conduire au décès du patient.

Ces phénomènes restent pour le moment assez rare, bien que la prévalence de ces événements chez des sujets jeunes soit très certainement sous-estimée. La sous-estimation serait le résultat d'un oubli volontaire du patient à l'interrogatoire sur sa consommation de cannabis, compte tenu de l'illégalité de cette substance, ou bien un oubli du personnel de santé de réaliser des tests toxicologiques chez des sujets jeunes présentant un tableau clinique atypique sur des pathologies survenant habituellement à un âge plus avancé.

II.2.2.2 Infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde (IDM) pose un problème majeur de santé publique et continue d'être une cause majeure de mortalité et de morbidité dans le monde. La principale cause de l'IDM est liée à l'athérosclérose.

Un IDM survenant chez de jeunes patients, n'est pas exclusivement lié à des facteurs de risques cardiovasculaires habituels, tel que l'athérosclérose.., mais d'autres mécanismes peuvent être impliqués [21].

Nous avons d'abord réalisé dans cette partie, une brève revue de la littérature sur des cas récents impliquant la survenue d'un infarctus du myocarde, en lien avec une consommation de cannabis. A la suite de cette revue, nous évoquerons les différents mécanismes pouvant être impliqués dans la physiopathologie à l'origine de la survenue d'un infarctus.

Casier *et al*. [14] ont observé en 2014, trois cas de syndrome coronarien aigu survenant chez des hommes de 23, 28 et 52 ans dont le lien avec le cannabis a été clairement établi. Deux de ces observations ont conduit à un décès.

Deharo *et al*. [21] ont rapporté en 2013, le cas d'un IDM survenant chez un jeune footballeur de 24 ans, ne présentant pas de facteur de risque cardiovasculaire mais une consommation de cannabis ancienne et massive. Pour ce sujet, il en a été déduit que le cannabis était une substance très athérogène.

Yigit *et al*. [77] ont observé en 2011 à Istanbul la survenue d'un IDM, dans les deux heures suivant la consommation de cannabis, chez un homme de 28 ans. Ce sujet fumait régulièrement du cannabis à raison de trois fois par semaine depuis six ans, ainsi qu'un paquet de cigarettes par jour. Pour Yigit et ses collaborateurs le mécanisme est différent de ceux évoqués jusqu'ici. Ce mécanisme serait à l'origine d'une plaque instable d'athérosclérose. Un facteur aigu serait à l'origine de la rupture de cette plaque et de la cascade de coagulation à l'origine d'un thrombus. Dans ce cas, il y aurait eu une apparition précoce de la maladie coronarienne déclenchée par le seul facteur de risque : la cigarette.

Le cannabis étant considéré comme un risque aigu et aurait déclenché la rupture de la plaque et induit le phénomène ischémique aigu [77].

Mais c'est surtout Mittleman *et al*. [44] qui ont permis de montrer l'existence d'un lien entre la consommation de cannabis et l'apparition d'IDM. Ils ont pour cela réalisé et publié une étude sur la relation entre le cannabis et l'infarctus du myocarde et les résultats ont été publiés en 2001 dans la revue scientifique *«Circulation »* [44]. Cette étude prospective, en cross-over multicentrique (64 centres médicaux aux Etats-Unis) comprenait 3882 patients dont 1258 femmes, âgés de 20 à 92 ans qui avaient été hospitalisés entre août 1989 et septembre 1996 pour un infarctus du myocarde. Les patients étaient interrogés sur leur consommation en cannabis dans les jours précédents leur IDM.

Les critères d'inclusions étaient les suivants : une créatininémie normale, des enzymes CK-MB[8] positives, une douleur thoracique typique d'IDM et une capacité mentale permettant de répondre aux questions. Le comité d'éthique de chaque centre participant a approuvé le protocole, et le consentement éclairé a été obtenu à partir de chaque patient.

Sur les 3882 patients, 124 patients (soit 3,2%) avaient consommé du cannabis dans l'année précédant leur IDM.

[8] Enzymes libérées en cas d'infarctus du myocarde

Les caractéristiques des patients interrogés sont présentées dans le tableau ci-dessous (Tab. V) :

Tableau V : Caractéristiques de la population étudiée d'après Mittleman *et al.* [44].

Caractéristiques	Fumeur cannabis (n=124)	Non fumeur (n= 3758)
Âge		
Âge moyen	43,7	62
<50	96 (77)	672 (18)
50-69	28 (23)	1952 (52)
70 +	0 (0)	1134 (30)
Sexe		
Homme	116 (94)	2508 (67)
Femme	8 (6)	1250 (33)
Historique médical		
IDM	29 (23)	1038 (28)
Angor	15 (12)	935 (25)
HTA	37 (30)	1659 (44)
Diabète	9 (7)	723 (19)
Obésité	53 (43)	1184 (32)
Tabac	84 (68)	1196 (32)
Historique médicamenteux		
Aspirine	43 (35)	1414 (38)
Inhibiteur calcique	16 (13)	911 (24)
β-Bloquants	16 (13)	817 (22)
IEC	10 (8)	505 (13)

Les valeurs (n) sont indiquées en %.

- La fréquence à fumer du cannabis était significativement liée à l'âge, avec 77% des patients de moins de cinquante ans ayant déclaré fumer du cannabis dans la dernière année. L'âge moyen des fumeurs est de 43,7 ans comparativement à 62 ans pour les non fumeurs de cannabis.
- Sexe : Les hommes sont plus consommateurs que les femmes : Cent seize hommes et huit femmes, soit 94% d'homme.

- Antécédents : IDM chez vingt-neuf fumeurs (23% *versus* 28% chez les non fumeurs), angor chez quinze (12% *vs* 25%), hypertension chez trente-sept (30% *vs* 44%), diabète insulinodépendant chez neuf (7% *vs* 19%), obésité chez cinquante-trois (43% *vs* 32%), et intoxication tabagique chez quatre-vingt quatre (68% *vs* 32%).

La fréquence habituelle de consommation de cannabis chez les cent-vingt-quatre patients est la suivante :

- Une fois par jour : vingt-deux (soit 17,7%)
- Une fois ou plus d'une fois par semaine mais moins d'une fois par jour : trente (soit 2,4%)
- Une fois ou plus d'une fois par mois mais moins d'une fois par semaine : trente-deux (soit 25,8%)
- Moins d'une fois par mois : quarante (soit 32,3%)

La majorité des patients ont déclaré avoir fumé au moins une fois dans le mois (67,7%), dont 41,2% au moins une fois par semaine.

Chez cent-vingt-quatre fumeurs de cannabis ayant fait un IDM, trente-sept (soit 29,8%) avaient fumé du cannabis entre deux et vingt-quatre heures avant leur IDM et neuf (soit 7,2%) une heure avant l'apparition de leur douleur thoracique.
Chez trente-sept fumeurs, seulement cinq (soit 13,5%) fumaient une fois par mois ou moins, et vingt-huit (soit 76%) ont déclaré fumer au moins chaque semaine.
Chez les neuf autres fumeurs, sept (soit 78%) fumaient au moins une fois par semaine.

L'analyse statistique cas/croisé montre que le risque relatif de déclencher un infarctus du myocarde une heure après avoir fumé du cannabis est de 4,8 par rapport au non fumeur de la même catégorie d'âge et de sexe. Le risque diminue à 1,7 deux heures après avoir fumé du cannabis. Cette différence importante entre les deux risques relatifs pourrait s'expliquer par le fait qu'il y ait une diminution rapide des effets du cannabis sur le système cardiovasculaire (Fig. 18).

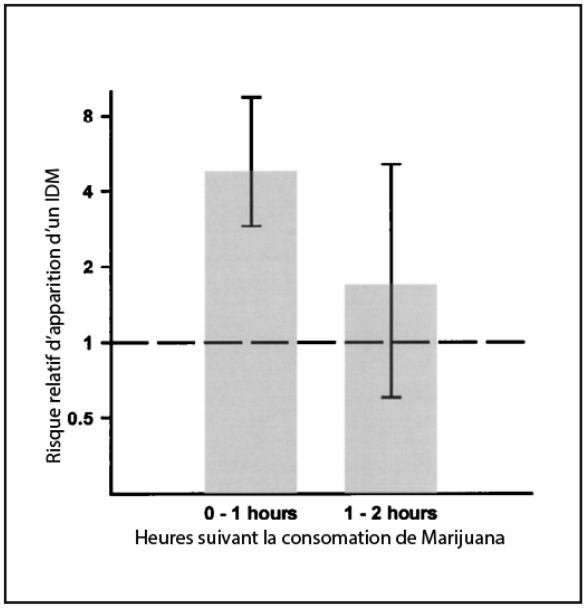

Figure 18 : Risque relatif d'apparition d'un IDM dans les heures après consommation de cannabis d'après Mittleman *et al.* [44].

Cependant, parmi les neuf patients qui avaient fumé un joint une heure avant leur IDM, trois avaient pris d'autres substances pouvant favoriser la survenue d'un IDM ou avaient fait un effort physique. Le premier patient avait pris de la cocaïne en plus du cannabis une heure avant les douleurs thoraciques, le deuxième avait eu une relation sexuelle et le troisième avait également eu une relation sexuelle et avait pris de la cocaïne. Si on fait abstraction de ces trois patients sur les neuf qui avaient fumé du cannabis une heure avant leur IDM, le risque relatif n'est plus que de 3,2 mais il demeure tout de même significatif (Fig. 18).

Pour Mittleman *et al*. [44], fumer du cannabis est un facteur de risque pouvant déclencher un IDM même s'il reste rare. Le risque est multiplié par presque cinq dans la première heure suivant la consommation de cannabis. Le risque relatif diminue rapidement et n'est plus significatif au delà de la première heure [12, 44].

La physiopathologie exacte du mode de déclenchement de l'IDM liée à la consommation de toxiques est polyfactorielle. Pour Sydney S. et Jones RT. [12, 44], la combustion du THC entraîne une augmentation des taux sanguins d'HbCO (et fait notable, les taux sanguins de carboxyhémoglobine relevés sont plus élevés que les taux associés à une consommation de tabac seul [14]) et diminue l'oxygène disponible pour les tissus. L'augmentation de la contractilité cardiaque et la tachycardie sont responsables d'une demande accrue d'oxygène par le myocarde. Ces deux phénomènes sont à l'origine d'une

ischémie myocardique secondaire à une augmentation du débit cardiaque et à un manque d'oxygène circulant. Ainsi certains IDM, liés à l'utilisation du cannabis, peuvent être causés par une diminution de l'alimentation en oxygène du myocarde. Cette alimentation devient insuffisante par rapport aux besoins en oxygène accrus qui se produisent à la suite de la consommation du cannabis [14].

De plus, il semble exister une toxicité directe du THC sur les vaisseaux sanguins [19]:

- D'une part en raison d'un effet oxydatif (montré *in vitro*) à l'origine des lésions de l'endothélium (l'activation des RCB1 et RCB2 inhiberait la NO synthase, enzyme anti-oxydante) ; cet effet oxydatif activerait les plaquettes et serait ainsi responsable de troubles de l'hémostase agissant essentiellement sur le facteur VII de la cascade de coagulation.
- D'autre part, par l'action vasoconstrictrice du THC sur les vaisseaux, qui pourrait provoquer un spasme coronarien et favoriser la formation de thrombus.

En résumé, le cannabis serait responsable de quatre mécanismes pouvant entraîner une ischémie myocardique [12] :

- Une augmentation du travail cardiaque avec une augmentation de la consommation d'oxygène par les cellules myocardiques.
- Un vasospasme coronarien.
- Des troubles de l'hémostase avec formation de thrombus.
- Une augmentation du taux d'HbCO dans le sang avec une diminution du taux d'oxygène circulant, induite par les gaz de combustion du cannabis.

De part l'observation de ces cas cliniques, on retrouve des similarités dans la survenue de l'infarctus chez ces patients. Deharo *et al*. observent que les IDM survenant chez de jeunes sujets sont dus à une lésion unique d'une artère coronaire. Il existerait de plus dans tous les cas observés un lien temporel entre la survenue de ces épisodes aigus et la consommation de cannabis, ce qui serait en parfaite corrélation avec l'étude publiée de Mittelman *et al*. sur le risque cinq fois plus élevé d'apparition de complications cardiaques dans l'heure suivant la consommation de cannabis.

De plus, ces cas d'IDM survenant chez des sujets jeunes, sont difficiles à identifier en l'absence de lésions athérosclérotiques significatives. Dans le cas de Yigit *et al*. le patient a alerté les secours 12 heures après le début des douleurs thoraciques, ainsi des dommages irréversibles au myocarde peuvent apparaître, et ces dommages peuvent être la cause de la détérioration de la perception liée à la consommation de marijuana [76].

En conclusion, malgré l'observation de nombreux cas cliniques de sujets jeunes ayant consommé du cannabis conjointement avec l'apparition d'un IDM, il reste difficile pour les scientifiques de prouver le lien causal du cannabis dans l'apparition de ces syndromes coronariens aigus. Généralement, les scientifiques parlent de la relation entre le cannabis et l'IDM lorsque tous les autres facteurs de risques, malformations, maladies sous jacentes et aucune autre explication possible a été trouvée.

II.2.2.3 Accident vasculaire cérébral

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont une incidence de 150 000 nouveaux cas par an en France et représentent la première cause de handicap acquis de l'adulte et la troisième cause de mortalité mondiale, après les maladies cardiovasculaires et les cancers [3].

La majorité des AVC (85%) est d'origine ischémique (AI), c'est-à-dire provoqué par une occlusion artérielle (thrombus) responsable d'une ischémie : on parle alors d'infarctus cérébral (IC), ou d'accident ischémique transitoire (AIT) en l'absence de séquelle clinique et de lésion visible en imagerie [3].

En France, un quart des AVC survient chez les moins de 55 ans. Cette population de patients jeunes présente des étiologies d'AVC différentes et plus variées que chez leurs ainés, nécessitant un bilan étiologique plus exhaustif et plus complet [3].

Les effets neuro-vasculaires des stupéfiants et toxiques apparentés sont étudiés depuis 1969. L'OMS a dressé un constat alarmant : 6% des IC seraient liés à la prise de stupéfiants [3].

Sur le même modèle que précédemment, nous avons réalisé une brève revue de la littérature, afin d'évoquer les derniers cas de complications neuro-vasculaires publiés en rapport avec une consommation de cannabis.

Oyinloye *et al*. [47] ont observé en 2014 le cas d'un homme de 26 ans, qui a présenté un AVC ischémique quelques heures après la consommation de trois joints de cannabis. La conclusion de cette équipe pour cet homme a été une vasculopathie induite par la consommation de cannabis.

Yalo *et al*. [76] ont pu observer le cas d'un homme de 32 ans se présentant aux urgences de Strasbourg en 2012 pour migraine inhabituelle. Dans les antécédents médicaux de cet homme étaient retrouvés, migraine avec aura ophtalmique et un infarctus cérébral de l'artère cérébrale postérieure droite un an plus tôt. Ce patient avait une consommation tabagique de 10 paquets/année[9] et de six joints de cannabis par jour, dont il n'y a eu aucun sevrage après cet épisode ischémique. L'IRM montrait l'apparition d'une occlusion des artères cérébrales droites. L'angio-scanner montrait des irrégularités très marquées des parois des différentes artères cérébrales ainsi qu'une occlusion courte segmentaire de M1 à droite. Un sevrage cannabique fut mis en place ainsi qu'un suivi régulier. Depuis l'arrêt du cannabis, l'évolution six mois plus tard était favorable. L'imagerie de contrôle révélait une régression partielle des sténoses. Ce cas est particulièrement intéressant car le retard diagnostic étiologique a permis à cette équipe de suivre l'évolution clinico-radiologique d'une angiopathie au cannabis en l'absence de sevrage.

Barbieux [5] a réalisé en 2011, une étude au sein de la clinique de neurologie du CHU de Grenoble. L'objectif de son étude a été de déterminer la prévalence de la consommation de toxiques au sein de la population victime d'accident ischémique (AI) de sujets jeunes de moins de 55 ans hospitalisés, avec des critères d'inclusion et d'exclusion bien précis. L'étude a été menée pendant deux ans, avec réalisation d'un dépistage urinaire de toxiques (cannabis, cocaïne, amphétamines et opiacés), parmi les jeunes patients victimes d'accident ischémique (AI), c'est-à-dire infarctus cérébral ou accident ischémique transitoire.

[9] Correspond à une consommation tabagique de un paquet par jour pendant dix ans

Les résultats de cette étude ont montré une prévalence de la consommation de toxiques de 13,8% chez les patients de moins de 55 ans victimes d'AI. Cette prévalence était statistiquement plus élevée chez les patients victimes d'AI âgés de moins de 45 ans, par rapport aux 46-55 ans. Le premier toxique consommé retrouvé était le cannabis (11,3% des moins de 55 ans) [5].

Mateo *et al*. [39] ont observé en 2005 le cas d'un homme de 36 ans, sans facteurs de risques vasculaires connus (ni d'antécédents de migraines) qui a présenté sur deux ans et demi, trois épisodes ischémiques cérébraux.
Tout d'abord il avait présenté une aphasie suite à une consommation importante de cannabis lors d'une soirée. L'IRM avait révélé deux infarctus ischémiques aigus dont un en rapport avec le déficit neurologique. L'angiographie par résonance magnétique (ARM) de la vascularisation intracrânienne avait révélé une diminution du calibre des branches temporales distales de l'artère cérébrale gauche. Tous les examens et bilans ont été réalisés, et a pu être écartée une maladie athéroscléreuse et tout autres causes étiologiques. Malgré le traitement et les conseils sur l'arrêt du cannabis, un an plus tard ce patient a représenté un épisode d'aphasie, immédiatement après avoir fumé de la résine de cannabis. Entre ces deux épisodes, cet homme nie avoir consommé du cannabis. La diminution du calibre des branches temporales avait également été retrouvée la seconde fois. Le patient a été traité sous clopidogrel[10] et a stoppé sa consommation de cannabis. Chez ce patient, les données sont très pertinentes et ce cas est exceptionnel, car il a présenté à plusieurs années d'intervalles trois AVC avec une relation temporelle étroite d'une consommation de cannabis et l'absence de maladie athéroscléreuse et de tout autre facteur de risques. De plus après son troisième épisode, ce patient s'est enfin décidé à stopper sa consommation et il n'y a pas eu d'épisode récidivant.

Nous avons rapporté uniquement quelques-uns des cas observés car en réalité à ce jour un nombre croissant de rapports de cas cérébrovasculaires en lien avec la consommation de cannabis sont publiés [28].

Le mécanisme physiopathologique de l'apparition d'un AVC en rapport avec la consommation de cannabis est discuté.

[10] Antiagrégant plaquettaire

Il est vraisemblablement polyfactoriel [40] : les mécanismes les plus fréquemment décrits à l'origine d'un AVC provoqués par la consommation de cannabis seraient :

- Des sténoses multifocales intracrâniennes,
- Une altération des fonctions de régulation du débit sanguin liée à l'hypotension orthostatique et/ou à l'hypertension artérielle au repos,
- Un cardio-embolisme associé à des arythmies cardiaques (FA),
- Une vasculopathie,
- Un vasospasme associé à des modifications des débits sanguins cérébraux,
- Un syndrome de vasoconstriction réversible de l'artère cérébrale [3, 33, 39, 40].

L'établissement d'un lien de causalité entre la consommation de cannabis et la survenue d'un AVC n'est pas facile. Cette relation entre cannabis et AVC est basée sur :

- L'absence d'autres facteurs de risque vasculaire chez des sujets jeunes,
- La relation temporelle de l'apparition des symptômes et l'exposition au cannabis,
- La récurrence des symptômes chez les patients avec une nouvelle exposition [39, 47].

De nombreux scientifiques pensent que le cannabis est un facteur de risque de déclenchement d'une ischémie cérébrale, et que son utilisation devrait être stoppée. Cette perspective est basée sur de nombreux rapports de cas reliant l'exposition au cannabis à un accident ischémique cérébral [28]. Ces accidents surviennent essentiellement chez des hommes jeunes comme nous venons de le voir, donc a priori sans facteur de risque. Il s'agit d'AVC ischémique, qui touche la circulation antérieure le plus souvent. Ces accidents surviennent dans les heures suivant la consommation de cannabis [28].

Dans l'ensemble, il semble clair que les données physiologiques, cliniques, épidémiologiques, convergent sur un risque certain d'accident vasculaire cérébral après exposition au cannabis [28].

Cependant, ce risque a une prévalence assez faible au regard de la consommation massive actuelle de cette substance. Il est tout de même étonnant de constater que malgré la nette augmentation de consommation de cannabis, ces accidents ne surviennent pas d'avantage

chez les consommateurs de cannabis. Il est possible que la consommation ne soit pas mentionnée par les patients ou que tout simplement cette exposition soit négligée par le personnel soignant [28].

II.3 Complications somatiques liées à l'intoxication chronique [12, 17, 19]

Après l'expérimentation du cannabis, le consommateur chronique recherche les effets ressentis la première fois. Les effets agréables et certains effets indésirables éventuels surviennent alors avec une intensité variable, qui sont fonction de la quantité de substances inhalées et résorbées (Δ^9-THC), de la fréquence des prises et de la pharmacocinétique des différentes substances psychoactives du cannabis. Les phénomènes de tolérance pharmacodynamique (« *accoutumance* », ou diminution de l'effet lors de la ré-administration d'une même dose de Δ^9-THC), vont atténuer les effets agréables ainsi que certaines manifestations indésirables [1].

Le « *cannabisme chronique* » rassemble donc des signes rencontrés au cours de l'intoxication cannabique aiguë, avec toutefois une intensité diminuée en raison de la tolérance pharmacodynamique [1].

II.3.1 Manifestations cardiovasculaires

Les effets cardiovasculaires étudiés concernent le plus souvent le Δ^9-THC que les produits de combustion, les autres cannabinoïdes et les toxiques associés, mais les mécanismes d'action sur le système cardiovasculaire sont complexes [19]. Ici à l'inverse de l'intoxication aiguë, le Δ^9-THC va provoquer l'inhibition du système sympathique et l'activation du système parasympathique responsable des phénomènes suivants :

II.3.1.1 Diminution du débit cardiaque et hypoxie

Suite à la réduction du tonus sympathique central et l'activation du système parasympathique, on observe une diminution du débit cardiaque et une hypoxie avec diminution de la fraction d'éjection systolique liée au Δ^9-THC et à l'augmentation de la carboxyhémoglobine (HbCO) [19, 41]. Dans ce cas, l'hypotension et la bradycardie seront observées.

L'hypoxie étant le résultat de la présence du monoxyde de carbone (CO) dans la fumée de cannabis, comme dans la fumée de tabac. Le CO, ayant une affinité plus forte que l'oxygène à l'hémoglobine, crée une hypoxie relative [3, 19].

On note aussi une diminution de performance à l'effort. La durée du test d'effort au niveau maximal est raccourcie chez le sujet sain qui vient de fumer du cannabis, et sa fréquence cardiaque est augmentée à un niveau d'effort sous-maximal. Chez des patients ayant un angor instable, le temps d'exercice jusqu'à l'apparition de signes ischémiques est réduit de 50% après une cigarette de cannabis [3].

II.3.1.2 Tolérance vasculaire au cannabis

La tolérance cardiovasculaire se développe rapidement, pouvant apparaître dés quelques jours de consommation, selon la dose et la fréquence de cannabis consommé. Plus la consommation est intensive, plus la tolérance est manifeste. La tolérance à l'augmentation du rythme cardiaque et aux variations de la pression artérielle peut être observée après seulement un ou deux jours d'exposition fréquente au cannabis [1].

Dans un essai de 18 à 20 jours de consommation orale de Δ^9-THC chez douze jeunes hommes, l'augmentation initiale en position couchée de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, s'atténue au fil des jours, pour s'inverser au terme de l'étude. Une tolérance à l'hypotension orthostatique et ses symptômes se développent également. On constate parallèlement une augmentation du volume plasmatique et une prise de poids jusqu'à quatre kilogrammes chez certains sujets. Il est probable qu'il s'agisse d'une majoration de la sécrétion d'aldostérone, par l'activation du système rénine-angiotensine, qui entraîne une rétention hydrosodée dans le compartiment extracellulaire. Cette augmentation du volume plasmatique permettrait de contrebalancer l'hypotension orthostatique [1, 3].

Ce phénomène de tolérance aux effets cardiovasculaires aigus du cannabis est réversible et disparaît en quelques jours après la consommation, sans effet rebond observé [3].

II.3.2 Complications cardiovasculaires

II.3.2.1 Artériopathie oblitérante des membres inférieurs et thromboangéite oblitérante (AOMI)

L'artériopathie symptomatique des membres inférieurs atteint 1 à 1,5% de la population générale. Elle est le plus souvent l'expression d'une maladie athérosclérotique. Un à sept % de ces artériopathies concernent des adultes jeunes, âgés de moins de cinquante ans [3, 73].

On peut retenir deux principaux types d'artériopathie chez le sujet jeune : l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) chez 70% des patients et la thromboangéite oblitérante (TAO) ou aussi appelée maladie de Buerger, retrouvée chez 20% des patients [3].

Il est très important de différencier ces deux types de maladies. L'AOMI est une atteinte obstructive principalement des artères des membres inférieurs, le plus souvent consécutive à des lésions athéromateuses. Ces lésions provoquent une diminution de la lumière des artères et favorisent la formation de thrombose (Fig. 19) [3].

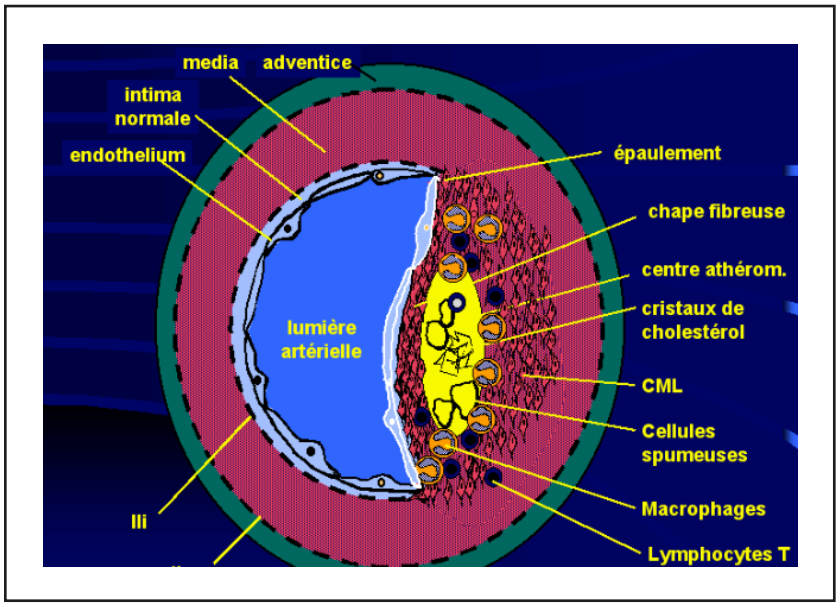

Figure 19 : La plaque d'athérome [3].

La thromboangéite oblitérante (TAO ou maladie de Buerger) est une artériopathie non athéromateuse concernant le plus souvent le sujet jeune de sexe masculin et responsable de lésions artérielles distales et veineuses pouvant toucher les quatre membres. Elle touche classiquement le fumeur [73].

L'artériopathie au cannabis a été décrite pour la première fois par Sterne et Ducastaing en 1960 à propos d'une vingtaine de cas dans les « *Archives des maladies du cœur* ». Leur but étant d'attirer l'attention sur une nouvelle variété d'artérites oblitérantes des membres inférieurs liées à l'absorption de cannabis [73].

Sterne et Ducastaing tentent de montrer que ce type d'artériopathie a une individualité clinique et évolutive singulière. L'atteinte serait de type athéromateuse, d'apparition précoce et d'évolution très rapide [3].

Les observations qui ont servi à établir cette étude ont été recueillies au Maroc. La fréquence de ce type d'atteinte représentait 2% de tous les hospitalisés médicaux pendant les mois d'hiver à l'hôpital Maurice-Gaud de Casablanca. L'apparition fréquente de ces artériopathies chez le sujet jeune était d'autant plus frappante pour Sterne et Ducastaing [3] qu'elle contrastait avec l'absence chez les Marocains de signes d'athérosclérose (incidence 15 fois moindre de la maladie hypertensive chez les sujets originaires d'Afrique du nord que chez les européens et également incidence moindre vis-à-vis de l'angor, des coronaropathies). Ces premiers cas rapportés ne concernent que des hommes (29 cas) entre 25 et 35 ans. La maladie débutait brusquement pendant les mois d'hiver par une claudication intermittente[11] bilatérale (27 sur 29) et s'aggravait rapidement, rendant la marche quasi-impossible en quelques jours et rapidement aussi apparaissaient de fortes douleurs en décubitus. Puis, le pied devenait froid, rouge et les pouls pédieux et tibiaux postérieurs n'étaient pas perçus. Le pouls fémoral a toujours été retrouvé. Les symptômes étaient bilatéraux mais prédominants d'un côté. Très vite, des ulcérations et des plaques gangréneuses sont apparues sur les orteils et les talons. Des amputations ont souvent été nécessaires et ont abouti, suite aux complications, à la mort en deux ou trois ans. Les signes biologiques étaient discrets et non significatifs [3].

[11] Douleur musculaire survenant lors de la marche

Quinze artériographies ont été réalisés et montraient des artères grêles, irrégulières, siège de nombreuses oblitérations et présence d'une circulation veineuse collatérale.
L'anatomo-pathologie retrouvait une artérite par surcharge avec dépôts graisseux sur la paroi vasculaire et thrombose dans la lumière vasculaire. Le cannabis a été retenu comme facteur étiologique, notamment suite au cas suivant : le cas d'un patient [3] qui rapporte trois poussées évolutives de sa maladie qui à chaque fois, avaient succédé à une période pénible de sa vie où il s'était mis à fumer abondamment du cannabis (quantité non précisée). Dans d'autres cas également, le déclenchement des poussées était en rapport avec la reprise de l'intoxication (nombre de cas non précisé) [3].

Depuis d'autres études ont été publiées plus récemment notamment Sauvanier *et al*. qui ont publié en 2002 une large étude rétrospective portant sur des patients de moins de 50 ans atteints d'artériopathie des membres inférieurs [3, 62]. Soixante-treize patients (60 hommes et 13 femmes) ont été inclus et répartis en quatre groupes (thromboangéite oblitérante de Léo Buerger (TAO), AOMI athéromateuse, AOMI dans un contexte dysimmunitaire, AOMI d'origine indéterminée) (Tab. VI). Les résultats étaient les suivants : les premiers symptômes apparaissaient en moyenne à 38 +/- 8 ans. Quatorze patients (20%) avaient une TAO, 51 patients (70%) avaient une AOMI athéromateuse, 4 patients (5%) avaient une artériopathie dysimmunitaire et 4 patients (5%) avaient une artériopathie d'origine indéterminée. L'âge de début était plus précoce dans le groupe TAO (35 +/- 8 vs 40 +/- 8 ans), la consommation de tabac était plus élevée dans le groupe athérome (33 +/- 16 paquets-années vs 24 +/- 14). Cinquante-trois pour cent des patients atteints d'AOMI d'origine athéromateuse avaient une dyslipidémie et 26% avaient une HTA. Une consommation régulière de cannabis était plus fréquente dans le groupe TAO (21% vs 8%). Au moment de la prise en charge médicale, selon la classification de Leriche et Fontaine [64] (voir annexe 1), le stade était le plus souvent un stade II dans l'AOMI athéromateuse (57%), et un stade IV dans la TAO (86%). Une TAO a été diagnostiquée chez 43% des consommateurs de cannabis et chez 19% des non-consommateurs. Ainsi, l'étude conclut que l'étiologie principale des AOMI avant 50 ans est l'athérosclérose devant la TAO. Les consommateurs de cannabis représentent au moins 10% de ces patients ; ils se caractérisent par un tabagisme moindre, une atteinte plus distale, une atteinte des membres supérieurs plus fréquente. Ils se présentent plus fréquemment sous la forme d'une TAO [64].

Tableau VI : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients [64].

	Artériopathes (population entière)	TAO	athérome	comparaison TAO-athérome p
Nombre	73	14	51	—
Sexe f/m (%)	22/78	0/100	20/80	—
Age de début (ans)	38,5 ± 8	35 ± 8	40 ± 8	0,046
Indice de masse corporelle (kg/m2)	24,5 ± 4	24,8 ± 3	24,3 ± 5	0,31
dyslipidémie connue (%)	40	0	53	0,001*
HTA (%)	21	0	26	0,054
Fumeurs (%) Consommation(paquets-années)	97 31 ± 16	100 24 ± 14	96 33 ± 16	0,033*
Diabète (%)	4	0	6	1
Consommation de cannabis (%)	10	21	8	0,16
Stade de l'AOMI (%) 1 2 3 4	 1 47 5 47	 0 14 0 86	 2 57 6 35	 1 0,0061* 1 0,0025*
Topographie de l'atteinte artérielle sus et sous-poplitée (%) uniquement sus-poplitée (%) uniquement sous-poplitée (%)	 28 47 25	 50 0 50	 21 61 18	 0,0475* < 0,0001 0,031
Atteinte artérielle des mb sup %	5	14	4	0,20
Atteinte des autres territoires artériels (%)	27	14	31	0,31
Thrombose veineuse (%)	18	21	14	0,43
Syndrome de Raynaud (%)	4	7	6	0,52
Antécédents familiaux artériels (%) veineux	36 36	29 14	37 8	0,75 0,60

Rbaibi *et al*. ont permis de mettre en évidence de nouveaux cas cliniques observés au sein du service de cardiologie et des maladies vasculaires, de l'Hôpital d'Instruction des Armées Begin à Saint Mandé en France en 2014. Ces cas sont particulièrement intéressants car il s'agit de rapports de cas d'artérites au cannabis rarement décrits.

Dans ce travail, nous relaterons deux cas de nécrose pulpaire, survenant au niveau des membres supérieurs.

La première observation relate un cas de nécrose pulpaire du pouce droit chez une femme de 44 ans (Fig. 20), consommatrice de cannabis et tabac [53]. Cette femme présentait un syndrome de Raynaud.

Figure 20 : Nécrose pulpaire du pouce droit d'après Rbaibi *et al.* [53].

Après avoir réalisé les examens nécessaires permettant de retenir comme seul diagnostic : l'artérite au cannabis ; l'arrêt du cannabis et du tabac lui a été vivement conseillé. Des traitements locaux et un traitement anticoagulant ont permis une évolution favorable de la nécrose pulpaire en six semaines.

La deuxième observation relate une nécrose pulpaire progressive sur une semaine, d'un homme de 20 ans admis aux urgences, sur le deuxième et troisième doigt droit (Fig. 21) [53].

Figure 21 : Nécrose pulpaire du deuxième et troisième doigt droit d'après Rbaibi *et al.* [53].

L'évolution a été favorable suite à la mise en place d'un traitement anticoagulant et à l'arrêt de la consommation de cannabis.

Un contexte clinique particulier (embolique, mécanique..) sera obligatoirement éliminé avant d'envisager une cause plus rare. C'est pourquoi, les facteurs de risques d'athérosclérose, de facteurs thrombogènes ou emboligènes ont été recherchés.

Elle a compris pour ces cas cliniques : la recherche d'un diabète, d'une HTA, d'une dyslipidémie : ces facteurs concourent au risque d'athérosclérose.
De plus, la recherche d'une maladie du tissu élastique et de toute cause emboligène cardiaque ou vasculaire s'est révélée négative.
Le dosage de la protéine C et S, de l'antithrombine III, a également été réalisé, car un déficit de ces protéines peut entraîner un risque de thrombose.

D'autres examens complémentaires ont été réalisés comme la recherche du facteur V de Leiden, le dosage de l'homocystéinémie ainsi que la recherche d'anticorps antiphospholipides.

Afin de retenir le diagnostic d'artérite au cannabis pour ces deux observations, il était important d'avoir tous ces signes négatifs.

Discussion :

L'augmentation récente des cas rapportés d'artérites induites par le cannabis est probablement en rapport avec la fréquence croissante de l'usage régulier de cannabis dans la population d'adultes jeunes, constatation soulignée par l'OFDT dans ses enquêtes [53]. Le lien entre le cannabis et la maladie de Buerger est évoqué depuis les années 1960 [64].

En plus de l'augmentation importante de la consommation de cannabis, le THC présente une toxicité nette sur les vaisseaux sanguins essentiellement due à deux phénomènes. Tout d'abord il possède un effet vasoconstricteur périphérique médié par un effet Tyramin-like sur les terminaisons nerveuses adrénergiques [57]. Puis les études *in vitro* et *in vivo* ont permis de mettre en évidence l'effet oxydatif du THC. Il serait à l'origine d'une oxydation cellulaire, génératrice de radicaux libres responsables de lésions endothéliales [3, 53].

Le stress oxydatif a été évalué par Sarafian *et al*. en 1999 sur des lignées de cellules endothéliales exposées à la fumée de cigarette de cannabis et contenant une teneur en Δ^9-THC inférieure à 4%. L'exposition au cannabis a provoqué la formation de réactions oxydatives en cascade. Comparativement, des lignées de cellules endothéliales ont été exposées à la fumée de tabac sans THC et aucune réaction oxydative ne s'est produite [3].

L'artérite au cannabis est une maladie vasculaire. La symptomatologie clinique et radiologique de ce type d'artérite est proche de celle de la maladie de Léo-Buerger ou TAO comme nous l'avons vu précédemment.
L'âge de début est généralement précoce (18-40 ans), les sujets sont le plus souvent de sexe masculin, cependant la prévalence semble augmenter chez la femme (en rapport avec une augmentation de la consommation tabagique féminine). De plus, nous avons pu

rapporter un cas de nécrose pulpaire chez une femme [53]. La consommation de cannabis peut aller d'un usage modéré et épisodique à une consommation importante et chronique. L'artériopathie semble se caractériser par des lésions distales, sans possibilité de revascularisation, et pouvant toucher les quatre membres [3, 53, 57]. L'artérite au cannabis survient donc chez des patients jeunes, avec une atteinte le plus souvent unilatérale pouvant être proximale [34]. L'apparition des symptômes se fait de façon progressive, très douloureuse, se manifestant principalement sous la forme d'une claudication intermittente. A un stade plus avancé, la douleur peut être présente au repos. Et à un stade plus tardif, on peut observer des ulcérations ou des gangrènes provoquées par un traumatisme minime qui pourront être l'origine d'amputations. Les atteintes vasculaires retrouvées concernent aussi bien la macro-circulation et la micro-circulation [73].

Dans les diverses observations qui ont été rapportées, l'aggravation de la maladie vasculaire a été étroitement associée aux périodes de grande consommation de cannabis. La résolution est généralement favorable dès lors qu'un sevrage cannabique est mis en place et des traitements anticoagulants sont associés. Sans arrêt du cannabis, l'aggravation des symptômes est quasiment inévitable et le recours à l'amputation est nécessaire. L'étude de cohorte décrite par Sterne et Ducastaing a montré que tous les patients ayant continué leur consommation de cannabis ont été amputés.

La prise en charge thérapeutique est identique à la TAO. Tout d'abord il s'agit de l'arrêt du cannabis et du tabac associé puis le traitement médical consiste en l'administration de médicaments vasodilatateurs et d'antiagrégants plaquettaires le plus souvent. La revascularisation chirurgicale est dans la plupart des cas impossible compte tenu des petites artères périphériques qui sont le plus souvent impliquées [3, 53].

Toutes ces observations ainsi que les recherches pharmacologiques récentes publiées sur le cannabis et les risques somatiques liés à son utilisation, nous amène à penser que devant un tableau clinique inhabituel d'artériopathie survenant chez un sujet jeune, il serait important de rechercher systématiquement une intoxication au cannabis. De plus, le nombre de cas est très certainement sous-estimé comme pouvait le constater Jouanjus dans son travail recherchant l'implication du cannabis dans les complications cardiaques déclarées aux CEIP-A [34].

II.4 Synthèse des cas de complications cardiovasculaires liés à une consommation de cannabis

Nous avons réalisé, sous la forme d'un tableau, une synthèse des cas de complications cardiovasculaires en lien avec une consommation de cannabis (Tab. VII).

Tab. VII : Synthèse générale des cas de complications cardiovasculaires liés à une consommation de cannabis

Auteurs	Publication / année	Motif hospitalisation	Patients	Observations	Contexte	Lien temporel/ autres causes exclues	Traitement / Evolution
Rezkalla *et al*.	Ann Emerg Med 2003	Syncope	♂, 34 ans	Tachycardie ventriculaire	Cannabis	O / NC	↕ cannabis, inhibiteur calcique / Favorable
Charbonney *et al*.	Swiss Medical Weekly 2005	Vertiges, bouffées de chaleurs, malaise et syncope	♀, 22 ans	Fibrillation auriculaire paroxystique	Cannabis	O / O	↕ cannabis / Favorable en clinique et aucune récidive à l'examen de contrôle (6 mois plus tard)
Mateo *et al*.	JNN Psychiatry 2005	Aphasie lors d'une soirée	♂, 36 ans	AVC ischémique	Cannabis + alcool	O / O	2 autres AVC ischémiques puis ↕ cannabis / évolution favorable, absence de récidive
Yigit *et al*.	Anadolu kardiyol derg 2011	Douleur thoracique	♂, 28 ans	IDM	Cannabis + tabac	O / NC	Stent, anticoagulant ↕ cannabis / Favorable
Romero *et al*.	Rev Esp Cardiol 2012	Palpitations	♂, 42 ans	Extrasystoles ventriculaires imitant un syndrome de Brugada	Cannabis	O / O	↕ cannabis / Favorable

Deharo *et al*.	Acta Cardiol 2013	Douleur thoracique aiguë	♂, 24 ans	IDM	Cannabis	O / O	↧ cannabis, HBPM, prasugrel, statines.. / Favorable à 6 mois
Casier *et al*.	Acta Cardiol 2014	Syncope et réa au domicile	♂, 23 ans	IDM	Cannabis	O / O	↧ cannabis, soins intensifs / Transplantation cardiaque 3 mois plus tard et favorable
Casier *et al*.	Acta Cardiol 2014	Effondrement lors d'une soirée	♂, 28 ans	IDM ST+ + Fibrillation ventriculaire	Cannabis + alcool	O / NC	Soins intensifs / Décès
Casier *et al*.	Acta Cardiol 2014	IDM Perte connaissance	♂, 52 ans	IDM puis tachycardie ventriculaire	Cannabis + tabac + alcool	O / NC	REA (vasodilatateur IV..) / Décès
Oyinloye *et al*.	JNN 2014	Faiblesse partie droite du corps	♂, 26 ans	AVC ischémique	Cannabis	O / O	Aspirine, Vit E / évolution minime favorable à sa sortie
Rbaibi *et al*.	Research 2014	Nécrose pulpaire	♀, 44 ans	Nécrose pulpaire du pouce droit	Cannabis	N / O	↧ cannabis, ttt anticoagulant soins locaux / Favorable à 6 semaines
Rbaibi *et al*.	Research 2014	Nécrose pulpaire	♂, 20 ans	nécrose pulpaire du 2ème et 3ème doigt droit	Cannabis + tabac	N / O	↧ cannabis, tabac, ttt anticoagulant régularisation chirurgicale / favorable
Rbaibi *et al*.	Research 2014	Claudication intermittente pied et jambe	♂, 35 ans	Ischémie critique des membres inférieurs	Cannabis + tabac	N / O	↧ cannabis, tabac, PG vasodilatatrices,anticoagulants, soins locaux / amputation avant pied gauche

Rbaibi *et al*.	Research 2014	Palpitations + tachycardie	♂, 37 ans	Tachycardie atriale	Cannabis + alcool	O / O	↧ cannabis, injection Stryadine / Favorable
Rbaibi *et al*.	Research 2014	Palpitations + malaise	♂, 20 ans	Tachycardie ventriculaire	Cannabis régulier	O / O	NC / NC
Rbaibi *et al*.	Research 2014	Syncope	♂, 18 ans	Bradycardie sinusale BAV	Cannabis + alcool	O / O	NC / NC
Yalo *et al*.	JNLF Strasbourg 2014	Migraine inhabituelle	♂, 32 ans	AVC ischémique	Cannabis + tabac	O / O	↧ cannabis et NC / Favorable à 6 mois avec suivi régulier

BAV : bloc auriculo-ventriculaire ; HBPM : héparine bas poids moléculaire ; N : non ; NC : non communiqué ; O : oui ; PG : prostaglandine ; ttt : traitement ; ↧ : arrêt.

II.4.1 Discussion générale

Nous avons pu constater l'existence d'un lien temporel entre la survenue d'arythmie cardiaque, d'ischémie cérébrale et d'ischémie cardiaque et la consommation aiguë de cannabis.

La survenue d'arythmie est plus fréquente dans les heures suivant la consommation de cannabis et l'évolution de ces manifestations restent étroitement liées à la consommation de cannabis. Ces manifestations régressent quelques heures après la dernière prise de cannabis. Nous avons pu observer que dans tous les cas, dès lors qu'un sevrage cannabique est mis en place, les patients victimes de ces complications cardiovasculaires ne présentent plus d'épisodes de récidives et la résolution se fait spontanément. Il est tout de même important de préciser que les cas cliniques rapportés concernant les épisodes arythmiques ont conduit à une évolution favorable. Mais les troubles du rythme qui peuvent apparaître à la suite d'une consommation aiguë de cannabis (tachycardie ventriculaire..) peuvent conduire au décès.

Concernant la survenue d'épisodes ischémiques (IDM et AVC), nous avons pu souligner également l'existence d'un lien temporel. La présentation clinique des jeunes patients présentant un IDM à un âge jeune est très différente des patients plus âgés présentant ce type de complications. Dans la majorité des cas il y a absences de lésions d'athéroscléroses (1ère cause d'infarctus), ce qui complique le diagnostic médical. Deux des cas que nous avons rapportés ont conduit à un décès, malgré un sevrage cannabique.

Concernant les artérites au cannabis, le lien temporel n'a pas été clairement établi. L'apparition de cette pathologie serait liée à un usage chronique de cette substance. La présentation clinique de l'artérite au cannabis se rapprochant d'une maladie de Buerger. Comme pour les autres complications citées auparavant, cette pathologie survient le plus souvent chez des hommes d'âge très jeune et n'ayant pas de facteurs de risques d'athéroscléroses. L'évolution de la pathologie est également étroitement liée aux périodes de consommations de cannabis. Dès lors qu'un sevrage cannabique est mis en place relativement tôt, associé à d'autres traitements anticoagulants, l'évolution peut être favorable et l'amputation peut être évitée.

La complication cardiaque la plus fréquemment observée après l'utilisation de cannabis fumé, est la tachycardie sinusale dose-dépendante qui est très proche du moment de la prise de cannabis et qui est responsable de la plus grande prévalence des palpitations ressenties chez les usagers du cannabis. Les autres complications cardiovasculaires sont moins fréquentes bien que ces dernières années, les cas recensés soient en nette augmentation, probablement en relation avec la hausse de consommation de cannabis.

Nous avons pu mettre en évidence qu'il s'agissait dans la majorité des cas rapportés de sujets jeunes. Le plus jeune cas rapporté ayant 18 ans et la moyenne d'âge de nos 17 cas rapportés est de 30,65 ans. Selon les dernières études de l'INSERM et de l'OFDT les hommes étant plus consommateurs que les femmes. Cette différence de consommation selon les sexes pourrait expliquer la survenue de complications cardiovasculaires plus fréquentes chez les hommes.

Tous ces travaux contribuent à améliorer l'état des connaissances actuelles. Le nombre de rapport de cas de complications cardiovasculaires est en très forte progression en rapport avec l'usage de cannabis et la découverte récente de ces effets sur ce système. Toutes ces

conclusions se basent sur de nombreuses observations cliniques et des recherches pharmacologiques.

L'exposition au cannabis chez un sujet jeune, présentant une douleur thoracique même atypique, des palpitations cardiaques, des troubles du rythme, ou tout autre complications cardiovasculaires pourrait constituer un élément de diagnostic important et devrait être systématiquement recherché.

Conclusion

Ces dernières années, la consommation de cannabis a connu des changements importants chez les jeunes, se caractérisant notamment, par des usages massifs et par l'utilisation de produits fortement dosés. L'utilisation s'est banalisée, le cannabis étant aujourd'hui en France, la drogue illicite la plus consommée.

Les connaissances scientifiques sur les effets de la consommation de cannabis ont donc largement progressé ces dernières années. Les troubles cognitifs liés à la consommation de cannabis sont de mieux en mieux documentés, même si les mécanismes exacts provoqués par le cannabis sur les différentes fonctions neurocognitives restent à élucider.

Les conséquences somatiques liées à l'usage du cannabis sont l'effet de nombreuses recherches ces dernières années et contribuent à améliorer l'état des connaissances actuelles.

Les méfaits liés à son usage dépendent des modes de consommation, de sa voie d'administration et également du niveau d'exposition.

Les risques cardiovasculaires du cannabis sont réels et l'imputabilité de la drogue dans leur survenue est fondée sur de nombreuses observations cliniques et études pharmacologiques. La découverte du système endocannabinoïde a permis de mieux comprendre l'action du Δ^9-THC au niveau cardiovasculaire et a renforcé son imputabilité dans les phénomènes cardiovasculaires.

L'évolution de la consommation importante de cannabis, a provoqué de nombreuses recherches, à l'origine de la découverte du système endocannabinoïde et de récepteurs spécifiques. Ces récepteurs sont les cibles des perspectives thérapeutiques qui sont prometteuses de par l'emploi d'agoniste ou d'antagoniste du système endocannabinoïde. Ces ligands synthétiques pourraient avoir un impact bénéfique au niveau de la prise en charge de la douleur et également dans la prise en charge du surpoids.

Cependant, il serait nécessaire aujourd'hui, à l'échelle nationale, de réaliser systématiquement dans les hôpitaux et cliniques, un test urinaire de dépistage des stupéfiants chez toutes les personnes de moins de cinquante cinq ans, présentant une complication cardiovasculaire. De plus, il serait également intéressant de généraliser, à l'ensemble de la population concernée par ce type de complication, l'interrogatoire concernant la consommation de toxiques. Car actuellement, aux yeux de la population, les complications cardiaques liées au cannabis sont encore méconnues. La réalisation de ces tests systématiques, permettrait d'apporter une aide au diagnostic des complications cardiaques liées à la consommation de cannabis. Par ailleurs cela démontrerait qu'il s'agit d'un problème majeur de santé publique.

Pour conclure ce travail, la prévention secondaire liée au cannabis est présente, mais la population jeune consommatrice de cannabis est encore mal informée sur les risques cardiaques encourus.

BIBLIOGRAPHIE

1. AQUATAS S, ARDITTI J, BAILLY I. Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ? rapport INSERM 2001.
2. ARONOW WS, CASSIDY J. Effect os smoking marijuana and of a high-nicotine cigarette on angina pectosis. Clin Pharmacol Ther. 1975 ; 17(5) :549-54.
3. ARVEILLER C. Artériopathies et cannabis. Th. : Med. : Créteil : 2006.
4. ARYANA A, WILLIAMS MA. Marijuana as a trigger of cardiovascular evants : speculation or scientific certainty ? Int J Cardiol. 2007 ; 118(2) :141-4
5. BARBIEUX M. Accident vasculaire cérébral ischémique du sujet jeune et consommation de toxiques. Th. : Med. : Grenoble : 2011.
6. BARGUIL Y. Étude de trois plantes psychotropes consommées en Nouvelle-Calédonie : kava, cannabis et datura. Aspects médicaux et médico-légaux. Th. : Med. : Nouvelle-Calédonie : 2011.
7. BECK F, DERVAUX A, DU ROSCOÄT E *et al*. Conduites addictives chez les adolescents. Principaux constats et recommandations. INSERM. 2015
8. BEN AMAR M. Pharmacologie du cannabis et synthèse des analyses des principaux comités d'experts. Drogues, santé et société Vol 2, N°2. 2004
9. BENSIMON J. Abécédaire des 40 drogues. Éditions De Vecchi ; 2009.
10. CABAL C. Rapport sur l'impact éventuel de la consommation des drogues sur la santé mentale de leurs consommateurs. 2001.
11. CALDICOTT DG, HOLMES J, ROBERTS-THOMSON KC, MAHAR L. Keep off the grass : marijuana use and acute cardiovascular events. Eur J Emerg Med 12 : 236-244. 2005.
12. CANDILLE C. Cannabis et complications cardiovasculaires chez le sujet jeune. Th. : Med. : Reims : 2006.
13. CARON M. Le cannabis : de la drogue au médicament. Th. : Bordeaux : 2014.
14. CASIER I *et al*. Is recent cannabis use associated with acute coronary syndromes ? An illustrative case series. Acta Cardiol 2014 ; 69(2) :131-136.
15. CASCONE P. Dépendance au cannabis chez l'adolescent en rupture de formation. Th. : Med. : Genève : 2007.

16. CHARBONNEY E, SZAJZEL JM, POLETTI PA, RUTSCHMANN O. Paroxysmal atrial fibrillation after recreational marijuana smoking : another « holiday heart » ? Swiss med wkly 2005 ; 135 : 412-414.
17. CHENEAU A. Consommation de cannabis par les jeunes : un réel problème de santé publique. Th. : Pharm. : Nantes : 2006.
18. CLERC D. Propriétés antalgiques et intérêt thérapeutique du cannabis et des cannabinoïdes. Th. : Pharm. : Nantes : 2008.
19. COSCAS S. Dossier cannabis ; La revue du praticien 2013 ; 63 : 1419-1440.
20. DAVID Z, WALDO R, MAXIM V *et al*. Hemorrhagic stroke following use of the synthetic marijuana « spice ». Neurology 2015 ; 85 ; 1177-1179.
21. DEHARO P, MASSOURE PL, FOURCADE L. Exercice-induced acute coronary syndrome in a 24 year old man with massive cannabis consumption. Acta Cardiol 2013 ; 68 (4) : 425-428.
22. DIPLOCK J, COHEN I, PLECAS D. A review of the research on the risks and harms associated to the use of marijuana. The journal of global drug policy and practice. 2010.
23. FISHER BA, GHURAN A, VADAMALAI V, ANTONIOS TF. Cardiovascular complications induced by cannabis smoking : a case report and review of the literature. Emerg Med J 22 : 679-680. 2005.
24. GABORIT B, ANDREELLI F. Le système endocannabinoïde : de la physiologie aux potentialités thérapeutiques. Sang Thrombose Vaisseaux 2008 ; 20, n°3 : 129-136.
25. GALVAING E. *Cannabis sativa* : entre thérapeutique et législation. Th. : Pharm. : Montpellier : 2015
26. GRACE T, ROBERT A, SHEREIF R. Adverse Cardiovascular, Cerebrovascular, and Peripheral Vascular effects of marijuana inhalation : What cardiologists need to know. The American journal of cardiology 113 : 187-190. 2014.
27. GROTENHERMEN F. Cannabinoids. Nova-institut ; 2006.
28. HACKAM DG. Cannabis and stroke. Systematic appraisal of case reports. Stroke. 2015 ; 46 : 852-856.
29. HANTSON P. Complications neurovasculaires aiguës liées à la consommation de la cocaïne, des amphétamines et du cannabis. Société de réanimation de langue francaise. Publié par Elsevier Masson SAS. 2010.
30. IOANNIS M. What is the association of cannabis consumption and cardiovascular

complications ? Substance abuse : research and treatment 2015 ; 9 : 1 - 3.

31. INPES. Repérage précoce de l'usage nocif de cannabis. 2007.
32. INPES. Drogues et conduites addictives. Comprendre, savoir, aider. www .inpes.sante.fr
33. JOUANJUS E. Identifications des complications graves associées à l'usage de substances psychoactives Th. : pharmacologie : Toulouse 2013
34. JOUANJUS E, VERVUEREN P-L *et al*. Le bulletin du ceip-addictovigilance, No 54, 2013.
35. JOUANJUS E *et al*. Cannabis use : signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. Journal of the american heart association. 2014.
36. LACHARME C. Cannabis et grossesse. Th. : Pharm. : Grenoble : 2011.
37. LA REVUE PRESCRIRE. Effets indésirables du cannabis ; Tome 30 N°321 ; juillet 2010 ; 515-522.
38. LINDSAY AC, FOALE RA, WARREN O, HENRY JA. Cannabis as a precipitant of cardiovascular emergencies. Int J Cardiol 104 : 230-232. 2005.
39. MATEO J *et al*. Recurrent stroke associated with cannabis use. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 76 :435-437. 2005.
40. MICHEL JB, HEYMES C. Monoxyde d'azote et homéostasie cardiovasculaire. Menarini France. 2005.
41. MICHON-PASTUREL U. Manifestations cardiovasculaires des substances récréatives. Journal des maladies vasculaires, Vol 28, No 2 : 2013 ; 106.
42. MONTECUCCO F, DI MARZO V. At the heart of the matter : the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. 2012 ; 33 : 331-340.
43. MUKAMAL KJ, MACLURE M, MULLER JE, MITTLEMAN MA. An exploratory prospective study of marijuana use and mortality following acute myocardial infarction. Am heart J 155 : 465-470. 2008.
44. MURRAY A, MITTLEMAN, MD, REBECCA A *et al*. Triggering myocardial infarction by marijuana. 2015 ; 2805-2809.
45. OFDT. Cannabis, données essentielles. 2007
46. O'SULLIVAN E, RANDALL M, GARDINER M. The in vitro and vivo cardiovascular effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in rats made hypertensive by chronic inhibition of nitric-oxide synthase. The journal of pharmacology and experimental therapeutics. Vol 321, No. 2. 2015.

47. OYINLOYE O, NZEH D, YUSUF A, SANYA E. Ischemic stroke following abuse of marijuana in a nigerian adult male. Journal of neurosciences in rural practice 5 (4). 2014.
48. PAIN E. Troubles psychiatriques chez le consommateur de cannabis. Th. : Med. : Grenoble : 2013.
49. PEARL W, CHOI YS. Marijuana as a cause of myocardial infarction. Int J Cardiol 34 : 353. 1992.
50. PRATAP B, KORNIYENKO A. Toxic effects of marijuana on the cardiovascular system. Cardiovasc Toxicol 12 : 143-148. 2012.
51. QUERTEMONT E, SCUVÉE-MOREAU J, SEUTIN V. Regards croisés sur le cannabis. Éditions Mardaga ; 2010
52. RÄTSCH C. Hanf als Medizin, ein praktischer Ratgeber zur anwendung von Cannabis und Dronabinol. AT Verlag, Baden und München ; 2004.
53. RBAIBI A *et al*. Artérites au cannabis : trois nouveaux cas. Service de cardiologie et maladies vasculaires, Hôpital d'Instruction des Armées BEGIN, Saint Mandé, France. Service de cardiologie, Hôpital d'Instruction des Armées PERCY, Clamart, France. 2014.
Disponible sur l'URL : http://dx.doi.org/10.13070/rs.fr.1.1090
54. RBAIBI A *et al*. Complications cardiovasculaires induites par la consommation de cannabis : trois nouveaux cas. Service de cardiologie et maladies vasculaires, hôpital d'instruction des Armées Begin, France. 2014.
Disponible sur l'URL : http://dx.doi.org/10.13070/rs.fr.1.1095
55. REECE AS. Chronic toxicology of cannabis. Clin Toxicol (Phila) 2009 ; 47(6) :517-24.
56. RENARD D, TAIEB G, GRAS-COMBE G, LABAUGE P. Cannabis related myocardial infarction and cardioembolic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 21 : 91-94. 2012.
57. ROMERO-PUCHE J, TRIGUEROS-RUIZ N *et al*. Brugada electrocardiogram pattern induced by cannabis. Scientific letters/ Rev Esp Cardiol. 2012 ; 65(9) : 851-861.
58. ROY-PÉAUD F, LANDRON C, PACCALIN M *et al*. Artérite au cannabis. La revue de médecine interne Vol 23, 2002 : 613.
59. RICHARD D, SENON J-L. Cannabis : « Que sais-je ? » Éditions Presses universitaires de France ; 2002

60. RICHARD D, SENON J-L. Le cannabis, revue bibliographique générale. Revue toxibase N°1/95. 1995
61. SAFAA AM, MARKHAM R, JAYASINGHE R. Marijuana-induced recurrent acute coronary syndrome with normal coronary angiograms. Drug Alcohol Rev 31 :91-94. 2012.
62. SANDEEP SINGLA MD *et al*. Cannabinoids and atherosclerotic coronary heart disease. Clin. Cardiol. 35, 6, 329 – 335. 2012.
63. SANTÉ CANADA. Renseignements destinés aux professionnels de santé. Le cannabis et les cannabinoïdes. 2013.
64. SAUVANIER M, CONSTANS J, SKOPINSKI S *et al*. Les artériopathies des membres inférieurs débutant avant 50 ans. Analyse rétrospective de 73 patients. Journal des maladies vasculaires, éditions Masson, 2002, 27, 2 : 69-76.
65. SCHNEIDER F, ABDOUCHELI-BAUDOT N, TASSART M *et al*. Cannabis et tabac : Co-facteurs favorisant l'artériopathie oblitérante juvénile. Journal des maladies vasculaires, éditions Masson, 2000, 25, 5 : 388-389.
66. SERIS C. Système endocannabinoïde : une nouvelle voie thérapeutique Th. : Pharm. : Grenoble : 2007.
67. SPILKA S, JANSSEN E, LEGLEYE S. Détection des usages problématiques de cannabis : le Cannabis Abuse Screening Test (CAST). OFDT, 2013.
68. STREEL E, CHINET L. Cannabis : Approches thérapeutiques contemporaines. Éditions De Boeck Supérieur ; 2008.
69. TACHE L. Caractéristiques cliniques des patients bipolaires présentant un trouble lié à l'usage de cannabis. Th. : Med. : Paris : 2014.
70. TATLI E, YILMAZTEPE M, ALTUN G, ALTUN A. Cannabis-induced coronary artery thrombosis and acute anterior myocardial infarction in a young man. Int J Cardiol 120 : 420-422. 2007.
71. TORNEY W, MOORE T, GULMANN C. Cannabis smoking and myocardial infarction. Int J Clin Pract 66 : 226. 2012.
72. THOURAYA F, DHAKER L *et al*. Spontaneous multivessel coronary artery dissection associated with cannabis use. Journal of cardiology Cases 7, 2013.
73. VANDHUICK O, PISTORIUS M.A, JOUSSE S *et al*. Toxicomanie et pathologies cardiovasculaires. Journal des maladies vasculaires, Masson, Paris 2004.

74. WOLFF V. Physiopathologie de l'infarctus cérébral du sujet jeune : rôle de la résine de cannabis dans l'atteinte vasculaire et l'altération mitochondriale cérébrales. Th. : Strasbourg : 2014.
75. WOLFF V, SCHLAGOWSKI AI *et al*. Tetrahydrocannabinol induces brain mitochondrial respiratory chain dysfunction and increases oxidative stress : A potential mechanism involved in cannabis related stroke. BioMed Research International. Volume 2015, Article ID 323706.
76. YALO B, GUYON D, SIMON O, MOLKO N, BILLOT S. Cannabis, sténoses multifocales intracrâniennes associées à des collatérales. Résumé Jnlf Strasbourg. 2014.
77. YIGIT G *et al*. Cannabis : a rare trigger of premature myocardial infarction. Clinic of cardiology Istanbul. Anadolu kardiyol derg 2011 ; 11 : 271-5.

ANNEXE 1

Cette classification est l'estimation par l'examen clinique du degré de gravité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Elle comporte les quatre stades décrits ci-dessous.

Classification de Leriche et Fontaine [2]

Stade	Phase de la maladie	Symptômes
Stade I	Latence	Maladie souvent découverte à ce stade par examen systématique ou écho-Doppler pratiqué dans le cadre du bilan d'une autre localisation.
Stade II	Ischémie relative : douleur d'effort	Typiquement crampe du mollet, unilatérale, après la marche, disparaissant rapidement à l'arrêt de celle-ci, réapparaissant à la reprise de la marche.
Stade II	Claudication intermittente. On quantifie la claudication intermittente par le périmètre de marche : stade II fort (<200m) ou faible (>200m). Différence entre gêne objective et gêne ressentie.	Quelquefois moins typique : douleur de la cuisse ou de la fesse, ou bilatérale, ou simple pesanteur, ou fatigabilité sans douleur véritable.
Stade III	Ischémie permanente : douleur au repos	Douleur de décubitus. Douleur des orteils, du pied ou de la jambe. Prédominance nocturne. Oblige souvent le patient à garder la jambe pendante en dehors du lit. Empêche le sommeil et retentit sur l'état général.
Stade IV	Ischémie permanente : nécrose cutanée	Troubles trophiques. Escarre. Douleurs permanentes, intenses, rebelles aux antalgiques.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Soline RAMPAZZO

LE CANNABIS ET SES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES CHEZ LE SUJET JEUNE

Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2016

MOTS CLEFS : Cannabis, Marijuana, Complications cardiovasculaires, Infarctus du myocarde, Accident vasculaire cérébral, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, sujet jeune.

RESUME : Le cannabis est aujourd'hui une drogue largement répandue dans la population française et en particulier chez de jeunes sujets. L'utilisation s'est banalisée. Fumer du cannabis de façon ponctuelle ou au long cours a un impact sur la santé physique des consommateurs. Le cannabis joue un rôle sur notre système végétatif et est à l'origine de complications cardiovasculaires. Avec l'appui de plusieurs études, nous avons pu comprendre le niveau d'action du cannabis et la complexité de tout un système endocannabinoïde. Nous avons pu éclaircir son niveau d'action et constater que le cannabis peut-être à l'origine de cas d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux, de troubles du rythme, et d'artériopathies.

TITLE : Cannabis and its cardiovascular complications in young

KEY WORDS : Cannabis, marijuana, cardiovascular complications, myocardial infarction, stroke, obliterative arteriopathy oh lower limbs, young subjects.

SUMMARY : Cannabis use is widespread in the french population and has become rather common amongst young people in general. Smoking cannabis occasionally or in a long term has real effects on the physical health of its consummers. Cannabis plays an important role in autonomic nervous system functions and it appears that it is responsible for many cardiovascular complications. With the support of several clinical studies, we are now able to understand the chemical action of cannabis as well as the complexity of the whole endocannabinoid system. We odserved that cannabis is a major cause of several cases of myocardial infarctions, strokes, cardiac arrhytmia and arthropathies.

Président de thèse : Pr Guy CAVE

Directeur de thèse : Dr Jean-Pierre ARNOULD

Membre du jury : Dr Roland MOLINIE