

**Cannabis et syndrome coronarien aigu : étude de cas et revue
systématique de la littérature.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 23 Mai 2018

Par Monsieur Jad CHEHAB

Né le 6 février 1989 à Beyrouth (LIBAN)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PAGANELLI Franck	Président
Monsieur le Professeur GERBEAUX Patrick	Assesseur
Monsieur le Docteur (MCU-PA) GENTILE Gaétan	Assesseur
Monsieur le Docteur ARMERO Sébastien	Directeur
Madame le Docteur SABY Ludivine	Assesseur

**Cannabis et syndrome coronarien aigu : étude de cas et revue
systématique de la littérature.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 23 Mai 2018

Par Monsieur Jad CHEHAB

Né le 6 février 1989 à Beyrouth (LIBAN)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PAGANELLI Franck	Président
Monsieur le Professeur GERBEAUX Patrick	Assesseur
Monsieur le Docteur (MCU-PA) GENTILE Gaétan	Assesseur
Monsieur le Docteur ARMERO Sébastien	Directeur
Madame le Docteur SABY Ludivine	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiatisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUVE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990 MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991 MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992 MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994 MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995 MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997 MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998 MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999 MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000 MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001 MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002 MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003 M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004 M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005 M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006 M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007 M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne		<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	FUENTES Stéphane	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GABERT Jean	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GAINNIER Marc	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARCIA Stéphane	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GARIBOLDI Vlad	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDART Jean	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GENTILE Stéphanie	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GERBEAUX Patrick	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGÉON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU-PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Franck PAGANELLI,
Vous me faites l'honneur de présider ce jury,
Recevez ici toute ma considération et l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Patrick GERBEAUX,
Vous me faites l'honneur de juger ce travail,
Soyez assuré de mon respect envers vos qualités humaines et professionnelles.

A Monsieur le Maître de conférences Docteur Gaétan GENTILE,
Vous me faites l'honneur de juger ce travail,
Soyez assuré de mon respect envers vos qualités humaines et professionnelles.

A Monsieur le Docteur Sébastien ARMERO,
Je te remercie de siéger dans ce jury et d'avoir dirigé ma thèse.
Je te remercie pour ton soutien précieux, ta disponibilité et tes conseils avisés dans la rédaction de ce travail.

A Madame le Docteur Ludivine SABY,
Je te remercie de siéger dans ce jury et d'avoir codirigé ma thèse.
Je te remercie pour ton soutien précieux, ta disponibilité et tes conseils avisés pour la rédaction de ce travail.

Merci à toute ma famille,

A Margaux, ma déesse. Tu es mon soutien et mon ambition d'entreprendre. Tu as été présente à mes côtés depuis le début et m'as aidé à surmonter toutes les épreuves que la vie m'a soumis comme défi. Je suis fier de t'avoir à mes côtés pour construire notre vie ensemble. La route est belle. Tu sais !

A mes parents, pour toutes vos peines et pour vos sacrifices pour Mad et moi, j'espère que nous vous rendons fiers, je vous aime.

A Mad, tu es plus que mon frère, un confident, un ami, un colloque.

Tu as toujours été là pour moi.

Je vous souhaite à toi et Lucile tout le bonheur du monde.

A Thierry et Pia, à la famille GIRARD, ma famille d'adoption, merci pour votre soutien inconditionnel. En un mot, vous êtes « formidable » !

A Pierre, pour ta bonne humeur. Si je te tombe d'une luge, merci de venir me sauver !

A Nathan, que j'ai vu grandir. C'est toujours un grand plaisir de pouvoir discuter avec toi.

Merci à tous mes amis, votre présence rend ma vie plus rayonnante.

A Laurine, merci pour ton courage et ta force qui m'inspire chaque jour,

A Florenzio my brother from another mother , merci de garder toujours mon esprit en alerte.

A Lucile, pour ta bonne humeur et ton sourire constant.

A Tommy macdo ... désolé tommy boy, voilà l'aboutissement d'un sacré chemin où tu étais présent à mes côtés dès le début. Je te remercie pour ton soutien et les kilos en plus. Julie, bon courage !!

A Tino, American express, A nos 26 ans d'amitiés, et celles à venir...

A Hamoud, tu as le secret de mon cœur, habibi.

A Sami, le showman, le roi des chauds !

A Sofienouch, « i wanna be your vaccum cleaner » merci pour ces fous rires et ceux à venir !

A Christelle merci pour ta bonne humeur qui rayonne autour de toi comme un soleil.

A Mathieu et Laure, c'est bon on peut aller courir et reprendre l'apéro. Merci pour ton aide précieuse dans la relecture attentive de mon travail...

*A toutes les équipes du service de Pneumologie à l'Hôpital Nord, du service de Gériatrie à Hôpital d'Orange, du service des urgences BMT, du Service de Cardiologie à l'Hôpital Européen et aux Dr Michel Danvin et Dr Patrick François.
Ce fut un bonheur de travailler avec vous.*

Encore un grand merci à tous pour m'avoir conduit à ce jour mémorable.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	3
TABLE DES FIGURES	3
TABLE DES TABLEAUX	3
INTRODUCTION	4
1) Justification et objectif	4
2) Cannabis	5
2-1) Définition	5
2-2) Données épidémiologiques.....	5
2-3) Cadre Légal	7
2-4) Composition chimique du cannabis	9
2-5) Produits dérivés du cannabis et modes de consommation	9
2-6) Pharmacocinétique du $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol ($\Delta 9$ -THC).....	11
2-7) Le système endocannabinoïdes et les cannabinoïdes	14
3) Syndrome coronarien aigu	15
3-1) Définition	15
3-2) Classification universelle de l'infarctus du myocarde et étiologies.....	17
3-3) Epidémiologie.....	18
3-4) Facteurs de risque cardiovasculaire et circonstances de survenues d'IDM	19
ETUDE DE CAS	20
MATERIELS ET METHODE	22
1) Méthodologie générale	22
2) Sources documentaires	22
3) Sélection des études	22
3-1) Procédure	22
3-2) Critères d'inclusion	23
3-3) Critères d'exclusion	23
3-4) Stratégie de recherche documentaire.....	24
3-5) Référencement des études	25
4) Processus de recueil de données et données recherchées	25
5) Évaluation des études	26
6) Analyse des données	26
RESULTATS	27
1) Sélection des études	27
2) Caractéristiques et résultats des études	27
2-1) Etudes de cas.....	27
2-2) Etudes observationnelles	28
2-3) Etudes expérimentales	28
3) Synthèse qualitative	30
3-1) Plausibilité biomécanique	30
3-1-1) <i>Effets cardiovasculaires aigus du cannabis</i>	30
3-1-2) <i>Effets du cannabis sur la coagulation</i>	34
3-1-3) <i>Rôle du système endocannabinoïde dans l'athérosclérose</i>	35
3-2) Hypothèse d'un lien causal	38
3-3) Association temporelle : facteurs déclenchant.....	39
3-4) Association statistique.....	41

3-5) Caractéristiques du syndrome coronarien aigu.....	46
3-6) Mortalité cardiovasculaire et facteur pronostic.....	48
DISCUSSION	50
1) Plausibilité biomécanique	50
1-1) Effets hémodynamiques	50
1-2) Inadéquation entre demande et apport en oxygène.....	51
1-3) Diminution de la perfusion coronaire	51
1-4) Vasospasme.....	51
1-5) Trouble du rythme.....	52
1-6) Trouble de la coagulation	52
1-7) Flux coronaire lent	52
1-8) Athérosclérose précoce	53
1-9) Rupture d'équilibre du système endocannabinoïde	54
2) Association statistique	56
3) Association temporelle.....	57
4) Analogie de l'association aux maladies cardiovasculaires.....	58
5) Facteurs déterminants	59
5-1) Taux de THC	59
5-2) Les différents constituants du cannabis	60
5-3) Les cannabinoïdes synthétiques	60
5-4) Voies et méthodes de consommation.....	61
5-5) Effet synergique déclencheur	62
5-6) Epidémiologie de l'usage de cannabis	62
5-7) Polymorphisme et prédisposition individuel.....	63
6) Facteurs de confusion	63
6-1) Tabagisme	63
6-2) Produit d'adultération	64
6-3) Facteurs de risque cardiovasculaire	64
6-4) Etiologies confondantes.....	65
6-5) Le sexe du consommateur	65
7) Forces et Limites	66
7-1) Forces de notre revue.....	66
7-2) Limites et biais de notre revue.....	66
8) Protocole de recherche	68
CONCLUSION	74
BIBLIOGRAPHIE.....	75
ANNEXES	102
Annexe 1 : CARE statement 2013.....	102
Annexe 2: STROBE Statement 2007	103
Annexe 3 : CONSORT Statement 2010	106
Annexe 4 : PRISMA Statement 2009	109
Annexe 5 : Résultats études de cas p115-123.....	110
Annexe 6 : Résultats études observationnels p124-129.....	110
Annexe 7 : Résultats études expérimentales p131-142	110
Annexe 8 : Fiche d'information destinée au patient.....	138
Annexe 9 : Formulaire de consentement	141
Annexe 10 : Déclaration à la pharmacovigilance.....	142
Annexe 11 : Echelle CAST	144
ABREVIATIONS	145

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution entre 1992 et 2014 de la proportion de consommateurs de cannabis au cours de l'année parmi les 18-64 ans, par sexe

Figure 2 : État des législations sur l'usage et la détention de cannabis au sein de l'UE des 28 (mars 2016)

Figure 3 : Pharmacocinétique du THC dans l'organisme après inhalation

Figure 4 : Évolution des taux standardisés de patients hospitalisés pour infarctus du myocarde selon le sexe et l'âge, 2002-2013, France entière

Figure 5 : Flow Chart

Figure 6 : Méthode d'inhalation utilisé lors d'étude de Clark et al

Figure 7 : Association FC et dose de THC inhalée de l'étude Johnson et al

Figure 8 : Effets sur FC et TA de l'ingestion de cannabis de l'étude de Weiss et al

Figure 9 : Relation entre OR et prévalence d'exposition estimé pour les déclencheurs. Nawrot et al

Figure 10 : Risque relatif cardiovasculaire des consommateurs actuels ou anciens de cannabis par rapport à des non consommateurs

Figure 11 : Relation de l'usage cumulé et récent sur nombre totale d'évènements cardiovasculaires, AVC, AIT, IDM et mortalité cardiovasculaire. Reis et Al (108)

Figure 12 : Evolution de la prévalence et mortalité chez les usagers de cannabis

Figure 13 : Risque relatif d'IDM (cannabis vs contrôle) par rapport à l'âge. Etude Chami et al

Figure 14 : Mécanisme physiopathologique

Figure 15 : Evolution du taux de THC dans la résine et l'herbe de cannabis OFDT

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Causes de lésion myocardique stratifiées par étiologie adaptée de Thygesen et Al par Chapman et Al

Tableau 2 : Délai entre dernière consommation de cannabis et SCA. Synthèse étude de cas

Tableau 3 : Caractéristiques synthèse études de cas

INTRODUCTION

1) Justification et objectif

En France le cannabis est la première substance illicite consommée (1). De plus il reste en dehors de l'alcool et du tabac, le psychotrope le plus fréquemment utilisé dans le monde (2).

La popularité croissante autour de la légalisation du cannabis (3), et son autorisation d'utilisation à des fins thérapeutiques dans certains pays, soulèvent des préoccupations immédiates quant à ses effets.

Le cannabis n'est généralement pas considéré comme un facteur de risque établi pour les syndromes coronariens aigus.

Mittleman et al. (104) ont découvert que le risque d'infarctus du myocarde était quatre fois plus élevé chez les patients ayant consommés du cannabis dans l'heure précédent les symptômes. De plus au cours des dernières années, plusieurs rapports de cas et d'études ont été publiés dans le monde sur la survenue de syndrome coronarien aigu chez des jeunes consommateurs de cannabis.

Malgré des données croissantes sur les effets cardiovasculaires du cannabis, il n'existe pas à ce jour de revue de littérature systématique portant sur le risque de syndrome coronarien aigu.

A travers une étude de cas et une revue systématique de littérature, l'objectif de ce travail est d'évaluer et de synthétiser les preuves publiées sur l'imputabilité du cannabis dans la survenue d'un syndrome coronarien aigu ainsi que le lien physiopathologique probable existant.

2) Cannabis

2-1) Définition

Selon l’OMS, le cannabis est un terme générique utilisé pour désigner les diverses préparations psychoactives de la plante de cannabis. (4)

Le cannabis est une des plantes parmi les plus anciennement connues de l’homme. Les premiers témoignages de son utilisation médicinale, retrouvés en Chine, datent d’environ 5 000 ans avant notre ère. Elle a été décrite par Carl Von Linné en 1753, sous le nom latin de *Cannabis Sativa*. (*Cannabis sativa* L.).

Le cannabis appartient à la famille des Cannabinacées. Si certains considèrent qu’il existe trois espèces de cannabis, *Cannabis indica* (ou chanvre indien), *Cannabis sativa* (ou chanvre fibreux) et *Cannabis ruderalis*, d’autres botanistes contemporains s’accordent sur l’existence d’une seule espèce, *Cannabis sativa*, qui présente elle-même plus d’une centaine de variétés. (5)

Les deux principales formes sont le chanvre « textile » ou fibreux (*Cannabis sativa sativa*) répandu en climats tempérés où il est cultivé pour ses fibres et pour ses graines oléagineuses (chènevis) et le chanvre indien ou type « drogue » (*Cannabis sativa indica*) cultivé pour sa production de « résine » riche en principes actifs psychotropes. Celui-ci pousse de façon endémique dans les zones tropicales ou subtropicales. (5)

Le cannabis est une plante annuelle à fleurs dioïques. La plupart des variétés ont des pieds mâles et femelles séparés, les premiers se distinguant des seconds par leur taille plus petite à maturité et leur aspect plus grêle. Les pieds femelles sont plus riches en résine que les pieds mâles. (6)

2-2) Données épidémiologiques

Le cannabis est le produit illicite le plus consommé en Europe. La France est un des pays où les niveaux d’usages sont les plus élevés, notamment chez les adolescents (1).

En 2014, on estime qu'environ 17 millions de personnes de 11-75 ans ont déjà consommé du cannabis au moins une fois dans leur vie, soit près d'un quart de la population dont 4,6 millions d'usagers actuels (consommateur dans l'année), 1,4 millions d'usagers réguliers (au moins 10 consommations dans le mois) et 700000 d'usagers quotidiens (1).

L'usage de cannabis a plus que doublé depuis les années 1990. En 2014, il s'établit à 11% d'usagers actuels (15% parmi les hommes, 7% parmi les femmes) tandis que la proportion d'usagers réguliers atteint globalement 3 %. (Fig. 1) [1].

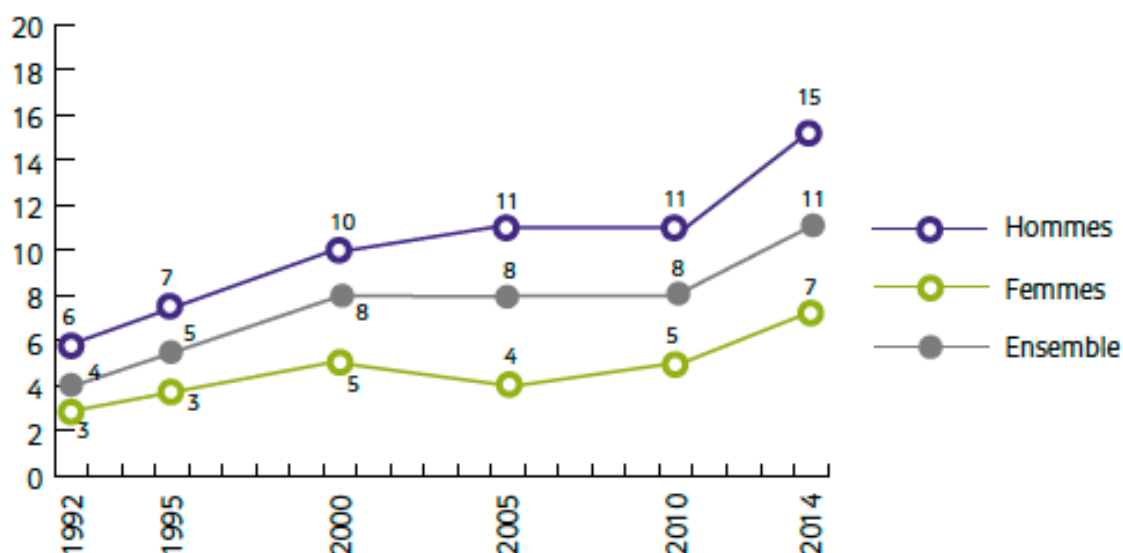


Figure 1 : Evolution entre 1992 et 2014 de la proportion de consommateurs de cannabis au cours de l'année parmi les 18-64 ans, par sexe (1)

La consommation actuelle de cannabis concerne surtout les plus jeunes (28 % pour les 18- 25 ans, 34 % des hommes et 23 % des femmes). Elle diminue ensuite avec l'âge pour n'atteindre plus que 2 % des 55-64 ans.

L'expérimentation et l'usage régulier sont davantage le fait des hommes que des femmes (50 % contre 33 %) (11% contre 6%).

Cette hausse s'inscrit dans un contexte de net accroissement de l'offre de cannabis en France et notamment de l'autoculture et de la production locale d'herbe. En 2012,

plus de 3 tonnes d'herbe et 51 tonnes de résine ont été saisies, ce qui place la France au deuxième rang de l'UE. (1)

Enfin concernant les cannabinoïdes de synthèse, en 2014 1,7 % des 18-64 ans déclarent en avoir déjà fumés, ce qui représente 4 % des expérimentateurs de cannabis et 17 % des usagers actuels de cannabis. (1)

Dans son rapport de 2013, l'United Nations Offices of Drugs and Crimes observait une augmentation de la consommation mondiale de cannabis. Environ 181,8 millions de personnes âgées de 15 à 64 ans utilisaient du cannabis à des fins non médicales. (2)

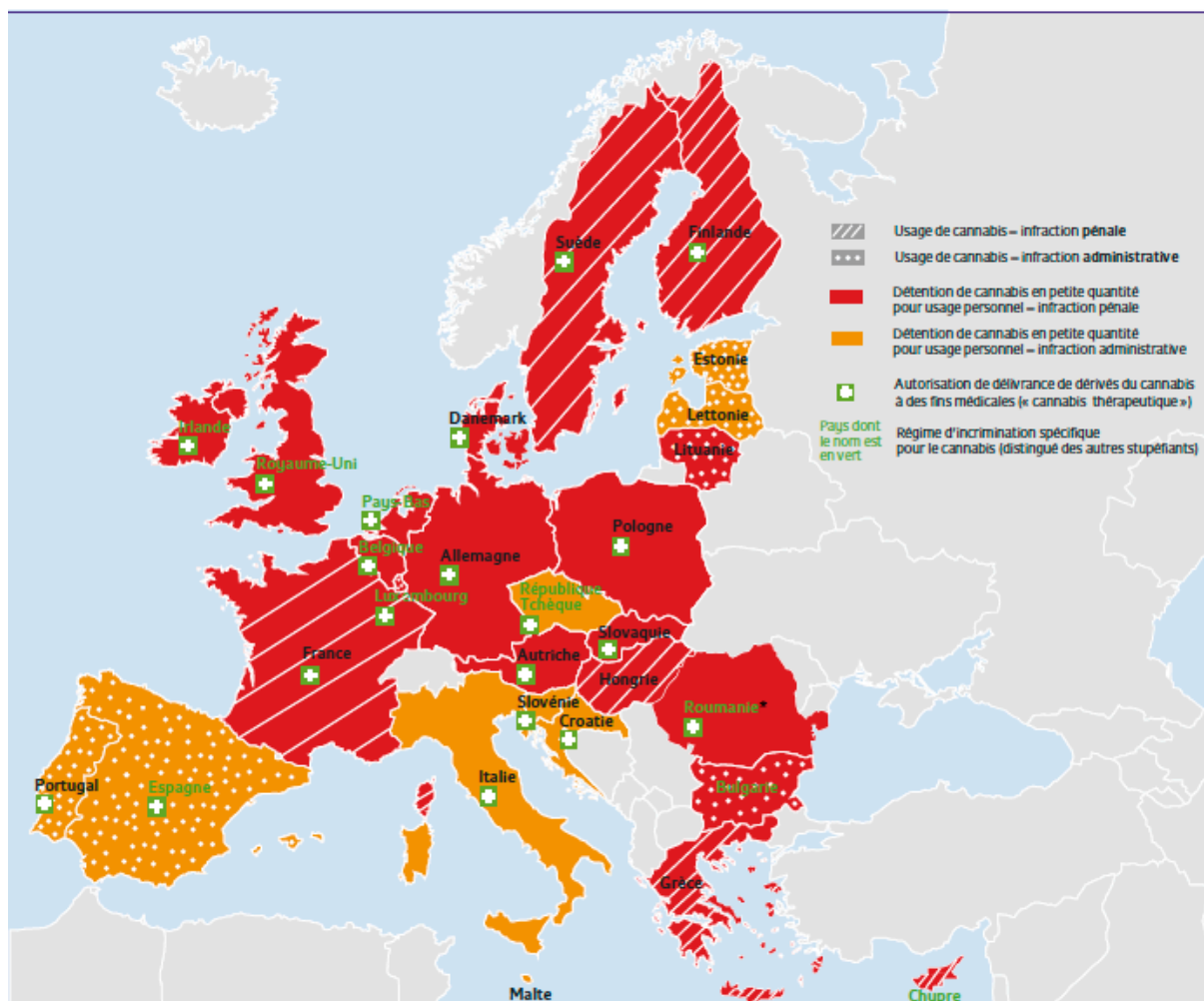
2-3) Cadre Légal

En France le cannabis est une drogue classée parmi les stupéfiants. La législation française sur les stupéfiants (loi du 31 décembre 1970) concerne « le cannabis, la plante et sa résine, les préparations qui en contiennent ou sont obtenues à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine » et, depuis 2009, le « spice » (cannabinoïdes de synthèse).

Les actes de trafic (articles 222-34 à 222-43 du Code Pénal) et d'usage (article L3421-1 du Code de la Santé Publique) sont interdits (7).

Cependant, le 25 janvier 2018 après une mission d'information parlementaire, le ministère de l'Intérieur indique son intention de lancer une réforme, afin de punir par une contravention l'usage et la détention de cannabis, au lieu d'une éventuelle peine de prison et d'un passage devant un tribunal. (9,36)

Au sein de l'Union Européenne des 28, on distingue plusieurs groupes de pays en fonction du régime d'incrimination sur l'usage de cannabis : Figure 2. (8)



* Dans ce pays, l'usage est prohibé mais aucune sanction n'est définie dans les textes pour le sanctionner.
 N.B. : cette carte représente les peines prévues en cas d'usage ou de détention de « petites quantités » de cannabis (les seuils variant d'un pays à l'autre), lorsque ces actes sont commis en public, pour la première fois (hors récidive), et hors circonstances aggravantes.

Source : OFDT 2016

Figure 2 : État des législations sur l'usage et la détention de cannabis au sein de l'UE des 28 (mars 2016) (8)

Concernant l'usage médicale , le 5 juin 2013, un décret (n°2013-473) fut signé autorisant la mise sur le marché de médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés. (10)

Par ailleurs, une trentaine d'états dans le monde (20 UE et 13 hors UE) et 23 états américains ont légalisé l'usage du cannabis ou de ses dérivés à des fins thérapeutiques.

Enfin en 2017, L'Uruguay devient le premier pays au monde à légaliser la culture, la vente et la consommation de cannabis (sous le contrôle de l'Etat) après une loi votée en décembre 2013. (11)

2-4) Composition chimique du cannabis

Le cannabis contient plus de 750 composés chimiques dont environ 104 cannabinoïdes. La composition de *Cannabis Sativa* est en constante évolution avec de nouveaux constituants découverts régulièrement (4).

Les trois principaux cannabinoïdes sont :

- Δ 9-tétrahydrocannabinol (Δ 9-THC) identifié en 1964 (Mechoulam R., Gaoni Y. 1964).
- le cannabidiol ou CBD
- le cannabinol ou CBN

L'activité psychotrope du cannabis est principalement liée à un seul de ces composants : le THC. Il est considéré comme le principe actif du cannabis.

Sa concentration n'est pas la même dans toutes les parties de la plante. Elle est maximale dans les sommités fleuries des plantes mâles et femelles. Plus on descend le long de la plante, plus la concentration en THC diminue. Ainsi, elle est pratiquement nulle dans la tige et les racines, ainsi que dans les graines. (6)

Aujourd'hui lorsqu'on parle de THC, on désigne le Δ -9-tetrahydrocannabinol et son isomère le Δ -8-tetrahydrocannabinol, presque aussi psychoactif. Ils deviennent facilement inactifs quand ils sont exposés à la lumière, à l'air ou à des changements de température. En effet, par oxydation ils se transforment en cannabinol (6) qui pourrait modifier les effets psychoactifs du THC (11).

2-5) Produits dérivés du cannabis et modes de consommation

La plante de cannabis est cultivée pour les fibres textiles depuis des siècles. Les autres produits autorisés du cannabis comprennent les graines de cannabis, l'huile de graine de cannabis et l'huile essentielle de cannabis.

Les produits illicites du cannabis appartiennent à trois catégories principales : l'herbe de cannabis, la résine de cannabis et l'huile de cannabis. (4,6)

a) L'herbe (marijuana, Ganja, beuh, ...) est composée des extrémités florales des plantes femelles, qui sont souvent mêlées de feuilles, et éventuellement de tiges agglomérées sous pression où la concentration du THC est maximale.

L'herbe est typiquement fumée pure ou mélangée à du tabac dans des cigarettes roulées (joints) ou dans des pipes à eau (bong, narguilé). Un moyen de plus en plus fréquemment utilisé est la vaporisation (absence de produits induit par la combustion). Elle contient une plus faible teneur en THC que la résine ou l'huile.

b) La résine (haschich, shit, ...) est issue des sécrétions produites par les trichomes glandulaires. En plus des sécrétions, ce produit contient un matériel végétal plus fin et a un aspect de poudre collante.

Le haschich est largement coupé par des substances comme le henné, le cirage et l'huile de paraffine, voire même des substances comme le caoutchouc et l'huile de vidange.

La résine est surtout mélangée avec du tabac et fumée comme un joint ou fumée dans une pipe avec ou sans tabac. Le haschisch peut également être cuit dans les aliments et consommé.

La résine présente une teneur en THC de 8 à 40%, plus élevée que l'herbe.

c) L'huile de cannabis (cannabis liquide) est un liquide extrait à partir d'herbe de cannabis ou de résine de cannabis après extraction par de l'alcool, puis exposition au soleil pour évaporer l'alcool.

Le THC n'est pas soluble dans l'eau mais il est très liposoluble dans la matière grasse (huile, beurre), et l'alcool. Il peut s'utiliser directement par ingestion sous forme simple, en boisson ou dans des aliments.

La teneur en THC de l'huile de cannabis peut s'élever jusqu'à 60%.

La teneur moyenne de THC des différentes préparations du cannabis présente une tendance à la hausse sur la dernière décennie avec le croisement de différentes souches de cannabis et de nouvelles techniques de production. (4)

2-6) Pharmacocinétique du Δ 9-tétrahydrocannabinol (Δ 9-THC)

Absorption (13)

L'inhalation et l'ingestion sont les deux principales voies d'utilisation du cannabis.

L'absorption par inhalation, avec une biodisponibilité comprise entre 18 et 50 % de la teneur dans le tabac est extrêmement rapide. Le THC est détecté dans le sang deux minutes après la première inhalation et la concentration maximale est obtenue sept minutes plus tard.

Lors de l'administration orale de THC, l'absorption est lente et erratique. Seulement 10-20 % du THC pénètre dans la circulation systémique en raison d'un effet de premier passage intensif qui conduit à une métabolisation hépatique du THC en dérivé hydroxylé. Par voie orale, la biodisponibilité du THC est donc très inférieure à celle observée par inhalation.

Le pic de THC est obtenu après 60 à 120 minutes en moyenne avec une très grande variabilité individuelle ainsi que possibilité de plusieurs pics. De plus, les concentrations sanguines maximales observées de THC n'atteignent que 10 % de celles obtenues en fumant des doses équivalentes.

Les effets psychomoteurs engendrés surviennent plus vite avec une plus forte concentration sanguine par inhalation qu'en utilisant la voie orale.

Distribution (13)

Le THC est une molécule fortement lipophile et 90% du THC est plasmatique dans le secteur vasculaire.

La lipophilie du THC et sa forte fixation tissulaire en particulier dans les graisses sont responsables de la modification de son profil de distribution au cours du temps. Le THC pénètre rapidement dans les tissus richement vascularisés : cerveau, foie, cœur, aboutissant à une décroissance plasmatique rapide.

La demi-vie est brève, de l'ordre de quelques dizaines de minutes. Celle-ci n'est pas due à son élimination mais au stockage dans l'organisme.

Les tissus moins vascularisés, notamment le tissu adipeux, accumulent le THC plus lentement lorsque celui-ci se redistribue à partir du compartiment vasculaire.

La Figure 3 représente la cinétique de la distribution du THC dans l'organisme (13).

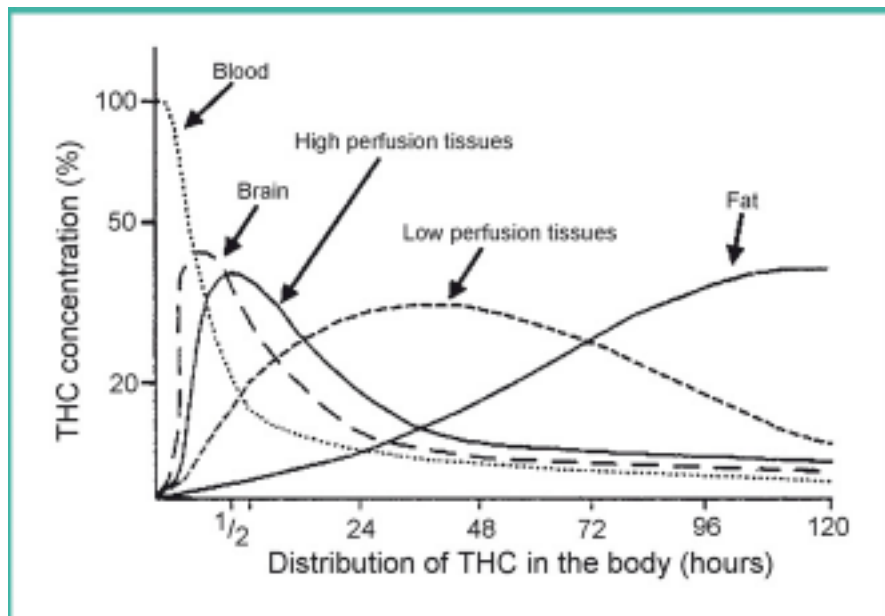


Figure 3 : Pharmacocinétique du THC dans l'organisme après inhalation. (14)

Métabolisme (13)

Le métabolisme des cannabinoïdes est extrêmement complexe ; plus de 100 métabolites ont été identifiés pour le seul THC. Il implique une oxydation allylique, une époxydation, une décarboxylation et une conjugaison.

Le THC subit une hydroxylation microsomiale essentiellement hépatique par le cytochrome P-450 (CYP 2C9) conduisant à la formation d'un métabolite actif majeur, le 11-OH-THC.

En revanche, suite à une consommation par ingestion, la plus grande partie du THC est rapidement hydroxylée par les enzymes microsomiales de la muqueuse intestinale en 11-OH-THC. 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.

Les effets engendrés par le 11-OH-THC sont équivalents à ceux du THC et avec ce mode de consommation, ils vont persister car les concentrations plasmatiques de ce

métabolite actif sont environ trois fois supérieures à celles obtenues par inhalation.

L'oxydation microsomiale hépatique du 11-OH-9-THC par le cytochrome P-450, produit un métabolite inactif acide hydrosoluble, qui commence à apparaître dans le sang dans les minutes suivant le début de l'inhalation et qui est éliminé dans les urines sous forme de glucuronide : le 11-nor-9 carboxy-9-THCCOOH.

Le métabolisme du cannabidiol et du cannabinoïl n'est pas complètement décrit chez l'homme.

Élimination (13)

Les concentrations plasmatiques et tissulaires sont équivalentes environ six heures après injection intraveineuse de THC. L'explication principale de la lente épuration plasmatique est la lente redistribution du THC à partir des graisses et des autres tissus vers le sang.

L'épuration du THC s'effectue par différentes voies. Quel que soit le mode de consommation, celle-ci est lente, principalement digestive, sous forme de métabolites acides. L'élimination est essentiellement fécale (65—80 %) et à un moindre degré urinaire (20—35 %).

Après une dose unique de THC, la recherche urinaire est en règle générale positive trois à cinq jours et généralement moins de 30 jours.

Cependant plusieurs auteurs ont rapporté chez de consommateurs réguliers des résultats positifs par analyse immuno pendant 2-3 mois. L'élimination complète du THC est très lente en raison de sa persistance dans les tissus graisseux d'où il est lentement libéré.

2-7) Le système endocannabinoïdes et les cannabinoïdes

Le système cannabinoïde endogène est constitué de récepteurs cannabinoïdes spécifiques, de substances neurochimiques, de transporteurs membranaires et des enzymes impliquées dans le métabolisme (dégradation et synthèse) des ligands endogènes. (15)

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 spécifiques : le récepteur CB1 en 1990 à partir du cerveau d'un rat (Matsuda et coll., 1990) et le récepteur CB2 en 1993 à partir de cellules myélocytaires HL60 (Munro et coll., 1993). (15)

Le récepteur CB1 est en majorité exprimé dans le système nerveux central mais également dans les tissus périphériques tels que le cœur, les cellules musculaires lisses vasculaires, l'utérus, le système immunitaire

Le récepteur CB2, en revanche, est exprimé essentiellement dans les cellules du système immunitaire mais aussi au niveau du cœur et des cellules musculaires lisses vasculaires. (15)

Les cannabinoïdes sont une classe de composés chimiques divers qui agissent sur les récepteurs cannabinoïdes.

Les cannabinoïdes proviennent essentiellement de trois sources (4,15) :

- a) les phytocannabinoïdes produit par les plantes *Cannabis sativa* ou *Cannabis indica*.
- b) les endocannabinoïdes principalement l'anandamide (Devane et coll., 1992) et le 2-arachidonoylglycerol (Mechoulam et coll.,1995).
- c) les cannabinoïdes synthétiques structurellement analogues aux phytocannabinoïdes ou endocannabinoïdes.

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.

3) Syndrome coronarien aigu

3-1) Définition

Le troisième groupe de travail mondial sur l'infarctus du myocarde appuyé par l'European Society of Cardiology (ESC), the American College of Cardiology Foundation (ACCF), the American Heart Association (AHA), and the World Heart Federation (WHF) ont publié la troisième définition internationale de l'infarctus aigu du myocarde (16) en 2013.

Selon ce consensus le terme infarctus aigu du myocarde (IDM) doit être utilisé lorsqu'il existe des preuves de nécrose myocardique dans un contexte clinique d'une ischémie myocardique aiguë.

Dans ces conditions au moins un des critères suivants répond au diagnostic d'IDM :

- Détection d'une élévation et/ou d'une baisse d'un biomarqueur cardiaque (de préférence la troponine cardiaque Tnc) avec au moins une valeur au-dessus du 99e percentile de la Limite supérieur de la référence, avec au moins l'un des éléments suivants :
 - Symptômes d'ischémie ;
 - Nouvelles (ou présumées nouvelles) modifications significatives du segment ST ou de l'onde T ou un nouveau bloc de branche gauche (BBG) ;
 - Apparition d'ondes Q pathologiques à l'ECG ;
 - A l'imagerie, preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale ;
 - Identification d'un thrombus intra coronaire par angiographie ou autopsie.

- Décès d'origine cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique avec modifications ischémiques à l'ECG (nouvelles ou présumées nouvelles) ou nouveau BBG, mais décès survenant avant le prélèvement sanguin, ou avant l'augmentation des biomarqueurs dans le sang.

- L'IDM associé à une intervention coronaire percutanée est arbitrairement défini par une élévation des TNc (> 5 fois) chez les patients présentant des valeurs initiales normales ou une élévation des valeurs de la TNc > 20% si les valeurs initiales sont élevées et stables ou en diminution.

En plus, il est requis la présence (i) de symptômes évocateurs d'une ischémie myocardique ou (ii) de nouvelles modifications ischémiques à l'ECG ou (iii) des observations angiographiques compatibles avec une complication procédurale ou (iv) la preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale myocardique à l'imagerie.

- L'IDM associé à une thrombose de stent est défini par la documentation angiographique ou autopsique de la thrombose, dans un contexte d'ischémie myocardique associé à une élévation et/ou diminution des biomarqueurs cardiaques, avec au moins une valeur au-dessus du 99ème percentile.

- L'IDM associé au pontage aorto-coronarien est arbitrairement défini par une élévation de la TNc (>10 fois) chez les patients présentant des valeurs initiales normales. En plus, il est requis la présence (i) de nouvelles ondes Q pathologiques ou un nouveau BBG, ou (ii) d'une nouvelle occlusion d'une coronaire native ou d'un greffon documentée angiographiquement ou (iii) d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une nouvelle anomalie de la contractilité régionale à l'imagerie.

Pour des stratégies thérapeutiques immédiates telles que la thérapie de reperfusion, il est habituel de désigner des patients présentant une gêne thoracique persistante ou d'autres symptômes évocateurs d'ischémie et d'élévation du segment ST dans au moins deux dérivation contiguës comme STEMI. En revanche, les patients sans élévation du segment ST à la présentation, sont généralement désignés comme ayant un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) (35).

Le syndrome coronarien aigu (SCA) est une entité continue regroupant plusieurs diagnostics : l'angor instable, NSTEMI et le STEMI.

3-2) Classification universelle de l'infarctus du myocarde et étiologies

Selon le consensus de la troisième définition internationale de l'IDM (16), la classification est la suivante :

Type 1 : IDM spontané : L'IDM spontané est dû à une rupture, ulcération, fissuration, érosion ou dissection d'une plaque d'athérome entraînant la formation d'un thrombus intraluminal.

Type 2 : IDM secondaire : un déséquilibre en oxygène entre les apports et les demandes résultant d'une condition autre qu'une maladie coronaire sous-jacente (ex : dysfonction endothéliale, spasme, embolie coronaire, anémie, tachycardie, bradycardie, arythmie, insuffisance respiratoire, hypotension, et hypertension avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche).

Type 3 : IDM suivi de décès lorsque les valeurs des biomarqueurs ne sont pas disponibles.

Type 4a : IDM associé à une angioplastie

Type 4b : IDM associé avec une thrombose de stent

Type 5 : IDM associé à un pontage coronaire

Les étiologies responsables de lésion myocardique (liée à ischémie coronaire ou non) figurent dans le tableau 1 (17).

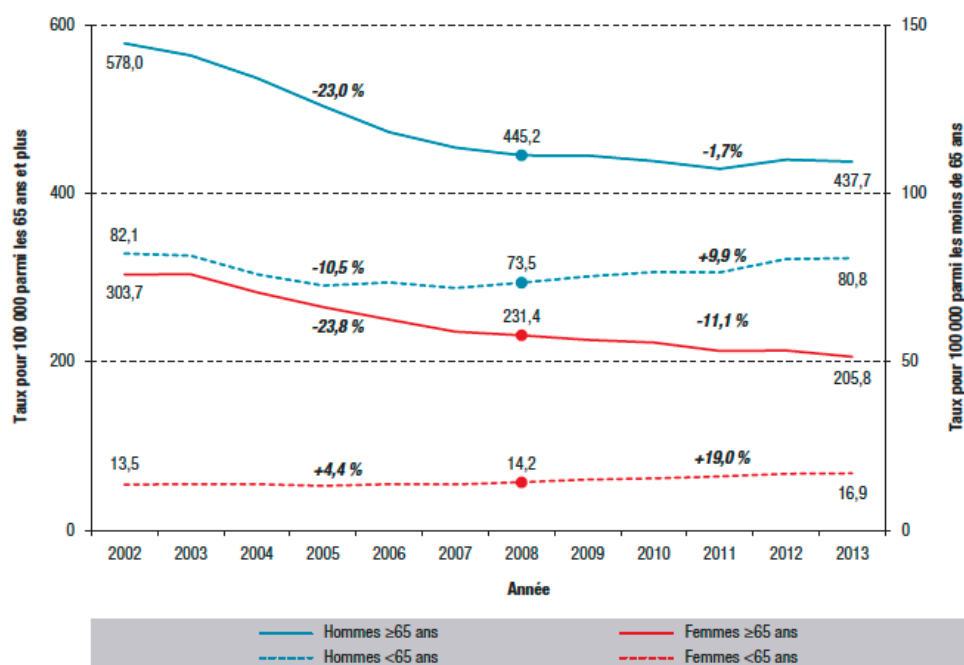
Primary myocardial ischaemia	Supply or demand imbalance causing myocardial ischaemia	Injury not related to myocardial ischaemia	Multifactorial or indeterminate aetiology
Atherosclerotic plaque rupture Intraluminal coronary thrombus Distal microembolisation Coronary artery dissection	Anaemia Aortic dissection Aortic valve disease Tachyarrhythmias or bradyarrhythmias Coronary embolism or vasculitis Coronary endothelial dysfunction Coronary vasospasm Hypertension Left ventricular hypertrophy Hypertrophic cardiomyopathy Respiratory failure Shock ▶ Cardiogenic ▶ Hypovolaemic ▶ Septic	Ablation Cardiac contusion Cardiac surgery Cardiotoxic drugs Cardioversion Cytokine-mediated injury Myocarditis Pacing Rhabdomyolysis	Acute/chronic heart failure Burns Critical illness Infiltrative diseases ▶ Amyloidosis ▶ Sarcoidosis Pulmonary embolism Pulmonary hypertension Acute kidney injury Chronic kidney disease Strenuous exercise Takotsubo cardiomyopathy Stroke Subarachnoid haemorrhage

Tableau 1 : Causes de lésion myocardique stratifiées par étiologie adaptée de Thygesen et Al par Chapman et Al (17)

3-3) Epidémiologie

En France en 2013, 61 611 patients, dont 19 452 femmes (31,6%) et 42 159 hommes (68,4%), ont été hospitalisés au moins une fois en court séjour pour un IDM. L'âge moyen des patients était plus élevé chez les femmes (74,6 ans) que chez les hommes (64,6 ans). A structure d'âge identique, le taux de patients hospitalisés pour un IDM était 3 fois plus bas chez les femmes que chez les hommes. (18)

Sur la période 2008-2013, le taux standardisé de patients hospitalisés pour IDM a globalement diminué pour les femmes (-3,9%) et augmenté pour les hommes (+3,5%), mais avec des évolutions contrastées selon l'âge. Avant 65 ans, ce taux a augmenté de +19,0% chez les femmes et de +9,9 % chez les hommes depuis 2008. Après 65 ans, le taux a continué de décroître sur la période 2008-2013, avec toutefois un net ralentissement par rapport à la période 2002- 2008 (Figure 4) (18).



* Taux standardisés sur la structure d'âge de la population française de 2010.

Note : Les taux standardisés parmi les personnes âgées de moins de 65 ans et celles âgées de 65 ans ou plus sont représentés sur les axes des ordonnées gauche et droite respectivement, avec des échelles différentes.

Figure 4 : Évolution des taux standardisés de patients hospitalisés pour infarctus du myocarde selon le sexe et l'âge, 2002-2013, France entière (18)

En 2012, 16 001 personnes, dont 6 699 femmes (41,9%) et 9 302 hommes (58,1%), sont décédés d'un IDM en France. Entre 2002 et 2012, le taux standardisé de mortalité a globalement diminué de moitié chez les femmes comme chez les hommes. Le gain

de survie est associé aux progrès thérapeutiques, à la vitesse d'intervention du SAMU (augmentation de la thrombolyse pré hospitalière) et à la disponibilité accrue d'unités de cardiologie interventionnelles opérationnelles. (18)

3-4) Facteurs de risque cardiovasculaire et circonstances de survenues d'IDM

Les facteurs de risque (19)

Les facteurs de risque non modifiables sont :

- Age significatif à partir de 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme.
- Sexe masculin
- Hérité : les antécédents familiaux cardiovasculaires, coronaires, d'Accident Vasculaire Cérébral < 55 ans pour le père ou < 65 ans pour la mère.

Les facteurs de risque modifiables sont :

- Le tabac
- Hypertension artérielle
- Dyslipidémie
- Diabète
- Insuffisance rénale

Les circonstances de survenues

Il existe une variation dans le temps de la fréquence de l'infarctus du myocarde :

Variations circadiennes : augmentation matinale et diminution nocturne de la fréquence de l'infarctus (20-22).

Variations hebdomadaires et saisonnières : augmentation de la fréquence de l'infarctus pendant les mois d'hiver (23-24).

De plus différents facteurs déclenchant d'IDM sont évoqués dans la littérature : activité physique (25-27), activité sexuelle (28), stress émotionnel (29), pollution atmosphérique et cocaïne (105).

ETUDE DE CAS

Un homme de 33 ans s'est présenté aux urgences pour une toux irrésistible 1 heure 30 après avoir fumé une cigarette de cannabis (herbe associée à du tabac). Le patient était non-fumeur sans facteur de risque cardiovasculaire ni antécédents personnels, il avoue être consommateur occasionnel de cannabis.

L'examen était sans particularité avec une pression artérielle de 112/86 mmHg, une fréquence cardiaque de 102 battements par minute et aucun signe d'insuffisance cardiaque.

30 minutes après son arrivée, le patient alerte l'équipe soignante de l'apparition d'une douleur thoracique brutale. L'ECG per critique montrait une modification à type de sus décalage antéro-septo-apical.

Il reçoit immédiatement le traitement suivant : Brilique 180mg, 250mg d'Aspegic, et 4000 UI d'héparine. Il s'en suit une régression partielle de la douleur sous risordan et morphine.

L'ETT aux urgences révèle une discrète hypokinésie inferolaterale, pas de trouble de la cinétique antéro-septale et apicale visible. La FEVG était normale, on ne retrouvait pas de valvulopathie significative mitroaortique, les pressions de remplissage VG étaient normales, les cavités droites étaient de tailles normales non dilatées, la PAP était normale, la VCI non dilatée, et le péricarde sec.

Le troponine I dosée à l'arrivée aux urgences était à 0,06 µg/l (N<0,04) et le reste du bilan sanguin d'arrivée était normal (NFS, ionogramme sanguin et absence de syndrome inflammatoire biologique).

Le patient fut transféré en urgence en salle de coronarographie.

La coronarographie réalisée retrouvait un thrombus occlusif de l'interventriculaire antérieure moyenne, traité par thromboaspiration et AntiGp2B3A. Elle retrouvait également une occlusion de l'interventriculaire apicale traitée par thromboaspiration et angioplastie avec mise en place de 3 stents actifs. A la fin de la coronarographie on observait une bonne reperfusion de l'interventriculaire antérieure moyenne mais un no-reflow apical.

Un contrôle angiographique était initialement prévu 72h plus tard avec poursuite des AntiGp2B3A puis relais par HBPM.

Cependant, devant une récurrence de la symptomatologie angineuse à 48 heures, une deuxième coronarographie a été réalisée retrouvant un thrombus de l'IVA traité par thromboaspiration et une occlusion interventriculaire distale relevant d'un traitement médicamenteux.

Le bilan sanguin lors de cet épisode retrouvait une troponine I à 22,14 µg/l, et un bilan hépatique perturbé (ASAT 301 U/L, ALAT 112 U/L, GGT 157 U/L, bilirubine libre 14,9µmol/L, LDH 562 U/L).

Ce nouvel épisode fut compliqué d'une insuffisance cardiaque régressive sous traitement diurétique.

Le bilan des facteurs de risque cardiovasculaire retrouvait une glycémie à jeun à 0,8 g/l, LDL à 2,77 mmol/L (N<4,14 mmol/L), HDL à 1,22 mmol/L (N>1,03 mmol/L) dans les normes, et une hypertriglycéridémie à 2,79 mmol/L (N<1,72mmol/L).

L'ETT de réévaluation à J9 montrait une FEVG à 52%, un VG non dilaté, les pressions étaient basses, l'oreillette gauche non dilatée, pas de valvulopathie aortique ou mitrale, les cavités droites étaient non dilatées et une absence d'épanchement péricardique. Un anévrysme de l'apex dyskinétique et la présence de contraste spontané sans thrombus ont été constatés. Le SCA récent ne permettait pas une sensibilisation par produit de contraste.

Le patient fut transféré à J10 en centre de rééducation cardiaque. Il lui a été recommandé d'arrêter le cannabis. Le traitement de sortie était le suivant : Atorvastatine 80mg, Brilique 90mg, Kardégic 75 mg, Cardensiel 2,5 mg, Perindopril 2mg, Pantoprazole 20mg, Enoxoparine 0,4ml à dose curative.

Lors de la consultation de suivi à J10 de sa sortie d'hospitalisation, le patient n'avait pas présenté de récurrence douloureuse. L'évaluation échographique constatait une FEVG conservée à 52% et la disparition du contraste spontané. Une sensibilisation de l'examen par produit de contraste confirmait l'absence de thrombus au niveau de l'anévrysme de l'apex. La double anti-agrégation a été poursuivie avec un arrêt de l'anticoagulation. Un suivi cardiologique rapproché a été organisé.

MATERIELS ET METHODE

1) Méthodologie générale

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature inspirée des recommandations du PRISMA Statement (30).

Il n'existe pas de protocole enregistré pour cette revue systématique de la littérature.

2) Sources documentaires

Les bases de données et les moteurs de recherche suivants ont été consultés : COCHRANE, Littérature scientifique en santé (LiSSa), PUBMED, Google Scholar , Science Direct , Directory of open Access Journals (DOAJ) .

3) Sélection des études

3-1) Procédure

La sélection des articles s'est faite en 4 étapes (figure 5 : flow chart) :

- Recherche des études par le biais d'équation de recherche adaptées à chaque source documentaire (cf. § 3-4).
- Première analyse des résultats par lecture des titres puis des résumés des articles en appliquant les critères d'inclusion (cf. § 3-2) et d'exclusion (cf. § 3-3).
- Deuxième analyse par lecture intégrale de l'article et sélection des articles correspondants aux critères d'inclusion et d'exclusion.
- Soumission des articles admis et retenus à un cardiologue. Si désaccord sur leurs admissions il fut résolu par une tierce personne : le directeur de ce travail.

3-2) Critères d'inclusion

Population d'étude : être humain consommant des cannabinoïdes sans distinction d'âge et de sexe présentant un syndrome coronarien aigu ou tissus et cellules humaines exposés à des cannabinoïdes présentant des effets participants à la physiopathologie d'un syndrome coronarien aigu.

Produit : Les cannabinoïdes peu importe leurs sources (endocannabinoïdes, phytocannabinoïdes, cannabinoïdes synthétiques), leurs utilisations à but thérapeutique ou récréatif, et leurs modes d'administration.

Maladie : Syndrome coronarien aigu.

Date de publication : Absence de restriction. Les articles ont été sélectionnés jusqu'au 1^{er} janvier 2018.

Langues de publication : Français ou Anglais.

Types d'articles : Etudes de cas, études observationnelles, étude expérimentales, méta-analyses.

Les bibliographies des publications retenues ont été analysées afin de répertorier d'autres études compatibles aux critères d'inclusion.

3-3) Critères d'exclusion

Les études expérimentales réalisées sur des animaux, cellules ou tissus d'animaux.

Les documents rédigés dans une autre langue que l'anglais ou le français.

Les types de documents suivants ont été exclus : interviews, vidéos, lettres d'information aux patients, ainsi que tout ce qui concerne un avis personnel.

Ceci car la qualité de leur propos n'a pas fait l'objet d'un processus de validation comme la révision d'un article scientifique ou d'un recueil de travaux de recherche.

Les articles de revue ont été exclus mais lus et les références ont été analysées afin de rechercher d'autres études à inclure.

Les livres ont été exclus pour raison de faisabilité.

3-4) Stratégie de recherche documentaire

Pour la base de données PUBMED la stratégie recherche a été la suivante :

En premier lieu, la MeSH (Medical Subject Headings) database a été consulté afin de définir les MeSH les plus adéquats à la recherche.

Une recherche comprenant « acute coronary syndrome », « myocardial infarction », « atherosclerosis », « coronary thrombosis », « coronary occlusion » et « coronary vasospasm » ont retrouvé une catégorie MeSH commune plus adéquate qui est « Myocardial ischemia ».

Pour les cannabinoïdes : Le terme « cannabinoïde » n'était pas indexé à « cannabis » et correspondait à une catégorie différente ainsi que pour « Marijuana smoking ».

Les différents produits issus du cannabis (Hashish, Marijuana) étaient répertoriés dans la catégorie « Cannabis ».

Ces 3 MESH (cannabinoïde, cannabis, marijuana smoking) ont été retrouvés comme ayant le plus grand intérêt pour cette étude.

Cette combinaison de MeSH a permis d'aboutir à une équation de recherche lors de sa soumission à PUBMED.

Enfin, le filtre articles en Anglais et Français a été ajouté.

Equation : ((((((cannabinoids[MeSH Terms]) AND myocardial ischemia[MeSH Terms]) OR cannabis[MeSH Terms]) AND myocardial ischemia[MeSH Terms]) OR marijuana smoking[MeSH Terms]) AND myocardial ischemia[MeSH Terms] Sort by: Best Match Filters: English; French

L'équation Pubmed a été adapté avec les connecteurs booléens en ajoutant le terme « acute coronary syndrome » et utilisé dans le moteur de recherche Google Scholar, Science Direct, Cochrane, DOOA et LiSSa.

L'équation était la suivante : “cannabis” and “myocardial ischemia” or “cannabinoids” and “myocardial ischemia” or “marijuana smoking” and “myocardial ischemia” or “cannabis” and “acute coronary syndrome” or “cannabinoids” and “acute coronary syndrome”.

3-5) Référencement des études

Tous les titres et tous les résumés ont été référencés avec le logiciel ZOTERO.

Les doublons ont été dénombrés puis supprimés.

4) Processus de recueil de données et données recherchées

Les articles ont été ensuite lus et analysés à la recherche de données déterminant une relation entre cannabis et syndrome coronarien aigu. Nous avons extrait les données dans une grille de lecture, construite à priori.

Les données extraites recherchées ont été classées en différentes catégories :

- Titre de l'article
- Journal
- Auteur
- Année
- Schéma d'étude
- Résultats (Les résultats des études de cas sont exposés dans un tableau différent)
- Evaluation de la qualité du rapport de l'étude

Pour les résultats des études de cas, un formulaire spécifique a été conçu avant la réalisation de l'étude, les données extraites étaient : auteur, évaluation de la qualité du rapport, antécédents, facteurs de risque cardiovasculaire, produit consommé et temporalité, clinique, électrocardiogramme, échographie, coronarographie, traitements et évolution.

5) Évaluation des études

Pour chaque article sélectionné, une évaluation de la qualité du rapport de l'étude a été réalisée selon les recommandations de Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) Network.

Les études de cas ont été évaluées par grille CARE 2013 (32) (Annexe 1) composée d'une Checklist de 30 items.

Pour les études observationnelles, la grille STROBE (33) (Annexe 2) a été utilisée comprenant 34 items, la version de la grille STROBE évaluant les rapports de conférence comprenait 13 items.

Pour les essais randomisés, la checklist CONSORT 2010 (34) (Annexe 3) fut utilisée comprenant 38 items.

Pour les méta-analyses, l'évaluation de la qualité du rapport fut réalisée selon la checklist PRISMA (30) (Annexe 4) composée de vingt-sept items.

Les études expérimentales biologiques et pharmacologiques n'ont pas été évaluées.

Concernant les biais des études observationnelles, ils sont développés et intégrés à la synthèse qualitative.

6) Analyse des données

L'étude correspond à une revue systématique permettant de repérer, d'évaluer et de synthétiser les critères d'imputabilités du cannabis dans le syndrome coronarien aigu. La 1^{ère} étape correspondait à une présentation et une synthèse systématique des caractéristiques et des résultats des études incluses (cf. §4).

La 2^{ème} étape correspondait à l'évaluation réalisée par une analyse qualitative des études incluses (cf. §5).

Enfin une analyse comparative et interprétative a été réalisée avec l'ensemble des données recueillies permettant d'effectuer une synthèse qualitative.

RESULTATS

1) Sélection des études

701 articles ont été identifiés par les moteurs de recherche ayant un intérêt pour le sujet, après élimination des doublons, 448 ont été inclus pour analyse des titres et des résumés.

Après la phase de sélection 172 articles ont été retenus. Le nombre d'articles exclus après analyse des titres et des résumés était de 276. Les motifs d'exclusion sont présents dans le flow chart (figure 5).

Les revues concernant le cannabis et le cannabinoïdes ont été lus et leurs bibliographies analysées afin d'identifier d'autres études, puis exclus avant la phase d'inclusion finale.

Au final 119 articles ont été inclus dans notre revue de la littérature :

- 64 études de cas (37-100),
- 16 études observationnelles (101-117),
- 39 études expérimentales (118 -156).

2) Caractéristiques et résultats des études

2-1) Etudes de cas

Les études de cas étaient les articles les plus représentés : 64 études de cas (37-100) regroupant 76 patients présentant un SCA associé à la consommation de cannabis ont été identifiées.

Le premier cas fut décrit en 1979 par Charles et al (47), et suivi par une augmentation importante du nombre d'études de cas publiées ces dernières années, ainsi près de deux tiers (45 articles) ont été publiées depuis 2010.

L'ensemble des résultats des études de cas sont présents dans le tableau en Annexe 5.

Le tableau 2 synthétisant les caractéristiques des patients et du SCA est présenté dans le paragraphe « caractéristiques du syndrome coronarien aigu ».

2-2) Etudes observationnelles

16 études observationnelles ont été retrouvées et sélectionnées dans la littérature.

Parmi ces études :

- 5 études transversales et séries de cas permettant d'évoquer un lien (101-103,113,114),
- 2 études sur l'association temporelle et le rôle de déclencheur du cannabis (104,105) dont une étude cas-croisés et une méta-analyse,
- 6 études sur l'association statistique entre le cannabis et le SCA (106-112) dont 2 études cohortes prospectives, 1 études cohortes rétrospectives et 3 études transversales analytiques,
- 2 études sur les caractéristiques de l'IDM associé au cannabis (103,113) dont une étude transversale et une série de cas,
- 5 études sur l'association du cannabis à la mortalité cardiovasculaire et la mortalité post-IDM (106-107,109,115-117) dont 3 études de cohortes prospectives et 2 études transversales.

Le tableau présent en Annexe 6, regroupe les résultats des études observationnelles.

2-3) Etudes expérimentales

39 études expérimentales ont été incluses :

- 22 explorant les effets physiologiques cardiovasculaires (118-139),
- 7 études expérimentales sur l'effet du cannabis et cannabinoïdes sur la coagulation (140-146)
- 7 études expérimentales (147-153) et 3 essais cliniques randomisés (154-156) explorant le rôle potentiel du cannabis et des cannabinoïdes dans l'athérosclérose.

Le tableau présent en Annexe 7 regroupe ces résultats.

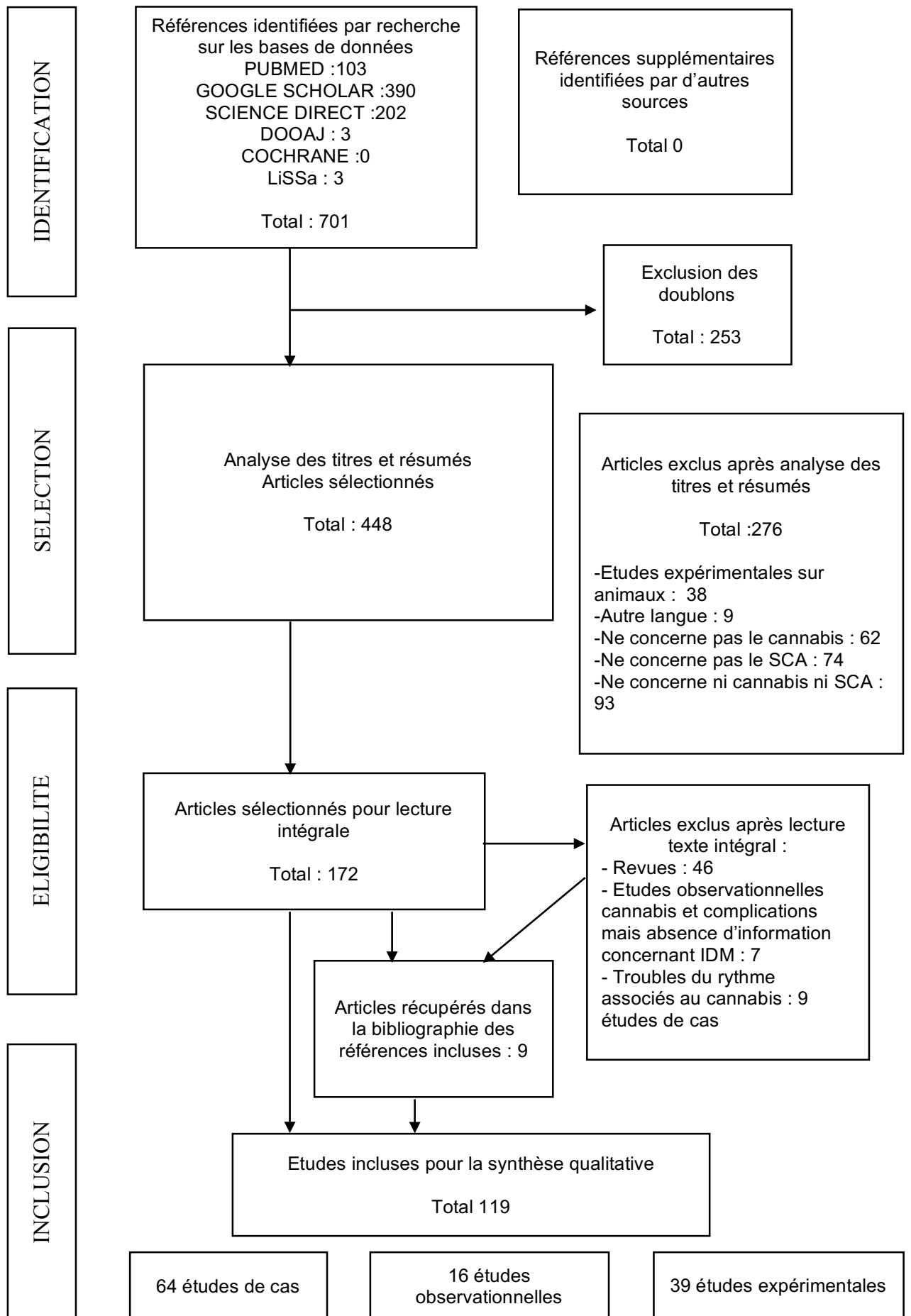


Figure 5 : Flow chart

3) Synthèse qualitative

3-1) Plausibilité biomécanique

3-1-1) Effets cardiovasculaires aigus du cannabis

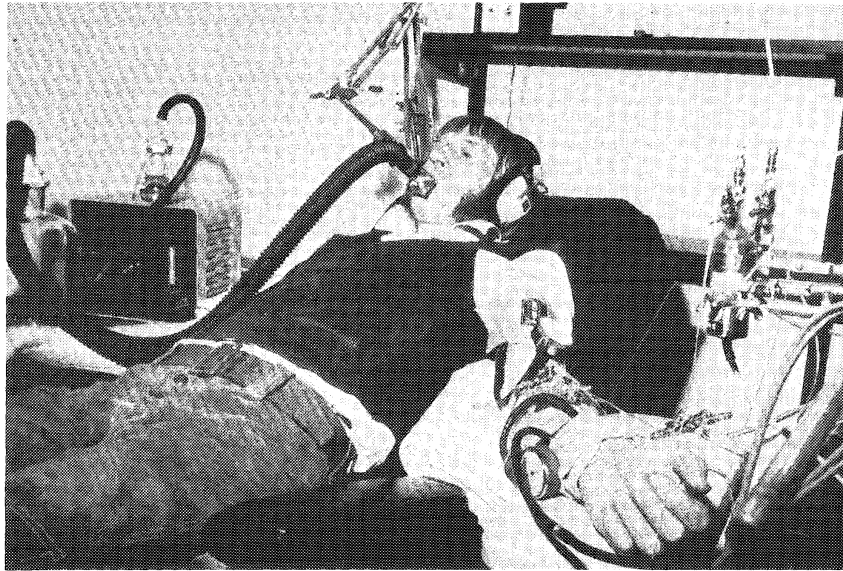


FIG. 1. Illustration of procedure for drug administration and physiological recording. The ignition chamber and dilution apparatus are shown at the left. Under experimental conditions, the subject was more supine than is shown in the photograph.

Figure 6 : Méthode d'inhalation utilisé lors d'étude de Clark et al (121)

L'étude des effets physiologiques cardiovasculaires du cannabis sur l'humain n'a débuté qu'à partir de 1967 (118). Depuis, de nombreuses études ont été réalisées (118-139).

La majorité de ces études datent de plus de 30 ans et la concentration du THC utilisée était à des doses plus inférieures (0,5-3%) qu'aujourd'hui. De plus, alors que certaines études expérimentales utilisaient le cannabis sous forme inhalé d'autres utilisaient uniquement le THC en intraveineux ou per os.

Hémodynamique

Une augmentation de la fréquence cardiaque de 20 à 80% (119-127) associée à une relation dose-effet (122,126) étaient observées (Figure 7). L'effet pic se manifestait 10-30 minutes après inhalation et pouvait persister 2 à 3 heures (122, 126, 139), après

injection IV de THC à 5-25 minutes persistant 30-120 minutes (123, 133) et enfin après ingestion du THC à 3 heures pouvant persister 4-5 heures (120).

Les effets sur la pression artérielle dépendaient de la dose consommée et de la position de la personne. Il a été montré qu'à petite dose absorbée en position couchée, le cannabis était susceptible d'entraîner une légère élévation de la pression artérielle (120,132). Tandis qu'à des doses plus importantes ou lors de l'orthostatisme, le cannabis entraînait une hypotension (120, 123, 131). (Figure 8)

Les effets du cannabis ou du THC sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle présentaient une grande variabilité interindividuelle dans les études.

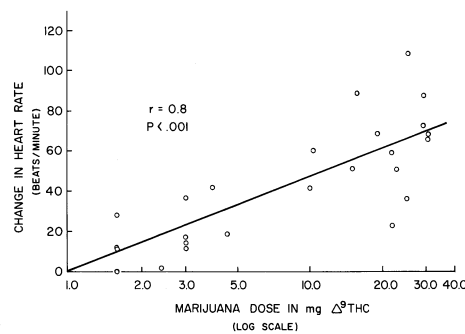


Fig. 1. Dose-effect relationship of marijuana smoking on heart rate. Adult male volunteers were given various amounts of marijuana of varying Δ^9 -THC content. The maximal increase in heart rate above control is given on the y axis and the total amount of Δ^9 -THC in the cigarettes on the x axis. Each point represents an individual subject. The coefficient of correlation is 0.8 for which $p < 0.001$.

Figure 7 : Association FC et dose de THC inhalée de l'étude Johnson et al (122)

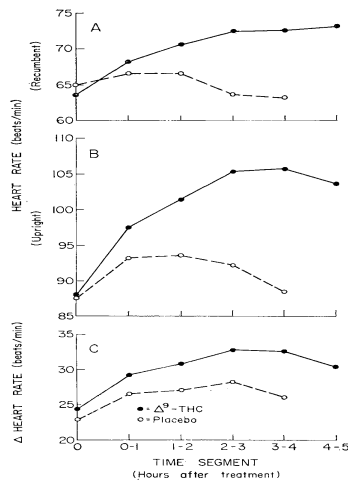


Fig. 1. Time course of the effect of Δ^9 -THC or placebo on heart rate. Each point represents the average value of 8 subjects. A, Average heart rate in the recumbent position; B, after head-up tilt; C, change in heart rate from recumbency to upright position. Values at time 0 represent average control period values.

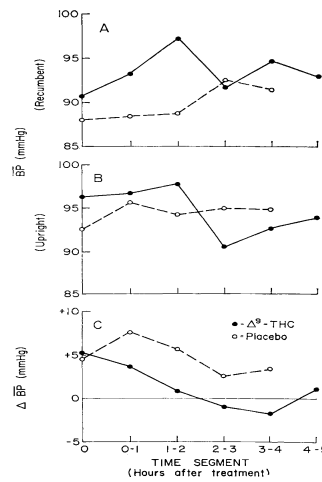


Fig. 2. Time course of the effect of Δ^9 -THC or placebo on mean arterial blood pressure. Each point represents the average value of 8 subjects. A, Mean arterial pressure in recumbency; B, upright; C, change in mean blood pressure from recumbency to upright position. Values at time 0 represent average control period values.

Figure 8 : Effets sur FC et TA de l'ingestion de cannabis de l'étude de Weiss et al (120)

La tolérance des effets aigus cardiovasculaires pouvait se développer sur les premiers jours (128,129), mais la tolérance était rapidement réversible à l'arrêt (128,130).

Les consommateurs chroniques présentaient une tolérance à l'augmentation de la fréquence cardiaque aboutissant à un produit fréquence x pression (marqueur de la consommation myocardique en oxygène) réduite par rapport aux consommateurs occasionnels (132).

Echocardiographie et effets myocardiques

La fonction cardiaque serait modifiée pendant quelques heures après utilisation avec une récupération progressive (120). La période de pré-éjection ventriculaire diminuerait (120), avec une prolongation significative de la systole électromécanique et du temps d'éjection ventriculaire gauche (133), une diminution de la fraction d'éjection (120, 124, 125), une diminution du volume éjectionnel (124, 125, 127) et une diminution du volume ventriculaire télédiastolique gauche (124).

La tachycardie serait associée à une élévation du débit cardiaque de 5-30 % (121, 123, 125,127) mais cet effet n'était pas toujours présent, lié à la diminution de la fraction d'éjection (124).

Dans une étude en 2003, Bonz et al (139) ont prouvé l'existence de récepteurs CB1 sur le muscle cardiaque humain. De plus ils ont mis en évidence que les cannabinoïdes endogènes en agissant sur les récepteurs CB1, diminuaient la performance contractile du myocarde auriculaire de façon dose dépendante.

Electrocardiographique

Deux études ont été réalisées concernant les effets électrocardiographiques qui suivent l'absorption de cannabis (135, 136). Toutes deux constataient une tachycardie sinusale et une diminution de l'amplitude des ondes T. Des épisodes d'élévation du segment ST transitoire (135) et des rares extrasystoles ventriculaires ont également été mis en évidence (136, 121).

A noter, lors de recherches nous avons exclus plusieurs études de cas exposant des arythmies associées au cannabis : des cas de fibrillation auriculaire (157-160), d'asystolie (161), de syndrome de Brugada (162) et de tachycardie ventriculaire (163).

Mécanisme d'action

Les effets physiologiques cardiovasculaires du cannabis seraient expliqués par l'activation du système nerveux sympathique, rapportés par Gash et al (134), déduit par la hausse des taux plasmatiques de norépinephrine et par Weiss et al (120) par la hausse des taux urinaires d'épinephrine.

L'hypotension serait expliquée par une perte des mécanismes homéostatiques dans le système nerveux autonome liée à une diminution de la résistance vasculaire périphérique par une vasodilatation directe (119, 123, 128).

Cependant cette vasodilatation périphérique n'était pas présente dans tous les lits vasculaires avec la présence d'une vasoconstriction au niveau des doigts et des orteils (119, 123, 128).

Expérimentation sur des malades coronariens

De façon surprenante, en 1974, Aronow et Al (137,138) ont réalisé deux études en double aveugle, cross-over contrôlé, comparant les effets du cannabis par rapport à un placebo ou une cigarette riche en nicotine, sur des patients présentant une maladie coronarienne angiographiquement prouvée avec un angor stable.

Le seuil d'exercice avant le début de l'angor était considérablement réduit chez les patients après la consommation d'une seule cigarette de cannabis. Le temps d'exercice à l'angine était diminué de 48%, contre 23% avec une cigarette à forte teneur en nicotine et 9% avec un placebo.

Les deux études démontraient aussi une augmentation significative du taux de carboxyhémoglobine après consommation de cannabis.

3-1-2) Effets du cannabis sur la coagulation

Les plaquettes sont des cellules cibles potentielles pour les cannabinoïdes, comme le prouve la présence intracellulaire (144) mais aussi au niveau des membranes plaquettaires (142) de récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2.

Malgré ces découvertes, les études des effets du THC sur la fonction plaquettaire montrent des résultats contradictoires. Parmi les études datant d'avant 2000, certains auteurs signalaient un effet inhibiteur de fortes concentrations de THC sur l'agrégation plaquettaire induite par un agoniste (140), alors que d'autres trouvaient une augmentation spontanée de formation d'agrégats plaquettaires en présence du THC à des concentrations élevées (141).

Ces résultats contradictoires persistaient parmi les études les plus récentes. Deush et al (142) montraient une activation plaquettaire *in vitro* par le THC, déterminée par une augmentation concentration dépendante de l'expression de la glycoprotéine IIb-IIIa et P-sélectine sur la surface des plaquettes humaines. Alors que De Angelis et al (143) démontraient que l'endocannabinoïde anandamide inhibait l'activation et l'agrégation plaquettaire de manière concentration et temps dépendants (143). L'analyse d'échantillons plasmatiques de donneurs après consommation de cannabis retrouvait le même effet (143).

En ce qui concerne les effets possibles du cannabis sur les facteurs de la coagulation, la consommation orale de THC pendant 2 à 3 semaines n'induisait aucun changement cliniquement significatif, malgré une augmentation significative minime de l'activité du facteur VII et une augmentation non significative de l'activité du facteur V et VIII (145). Selon une autre étude (146), le THC prolongeait l'expression et l'activité du facteur tissulaire des monocytes de manière dose dépendante entraînant un effet pro-coagulant potentiel.

3-1-3) Rôle du système endocannabinoïde dans l'athérosclérose

Le rôle des cannabinoïdes dans l'athérosclérose est de plus en plus étudié. Cependant la majorité des études portent sur l'expérimentation animale et donc ont été exclues de la revue.

De plus, certaines études incluses comportaient une ou des parties réalisées sur des échantillons d'animaux. Ainsi certaines parties de leurs résultats n'ont pas été incluses dans notre synthèse.

Relation entre cannabinoïdes circulant et coronaropathie

Le taux d'endocannabinoïdes circulant chez des patients présentant une coronaropathie était significativement plus élevé par rapport à des sujets sains d'âges comparables (147).

Système endocannabinoïdes et angor instable

Sugamura et al (147) montraient que l'athérosclérose de coupes d'artères coronaires chez des patients présentant un angor instable avait une expression significativement plus élevée de récepteur CB1 par rapport à des patients avec angor stable.

Effet sur les cellules immunitaires

Différentes études montraient que les cannabinoïdes, agissant par l'intermédiaire des récepteurs endocannabinoïdes, jouaient un rôle dans la modulation du système immunitaire. Les cannabinoïdes pourraient ainsi potentiellement affecter l'athérogenèse par l'intermédiaire de la régulation de l'inflammation, jouant un rôle clé dans toutes les phases de l'athérosclérose : du développement des stries lipidiques à la déstabilisation et rupture de la plaque.

Le blocage des récepteurs CB1 de macrophages humains en culture étaient associés à une diminution de l'expression de la métalloprotéinase-matrice 9 (MMP-9) et de cytokines inflammatoires (147). A l'opposé, la stimulation du récepteur CB1 favorisait

les réponses pro-inflammatoires des macrophages par une production d'espèces réactives d'oxygène (148,151) qui est négativement régulé par le récepteur CB2 (148).

Concernant l'effet du THC sur les leucocytes (149), le THC supprimait la prolifération des lymphocytes T, inhibant la production d'interféron-gamma et déplaçant l'équilibre des lymphocytes T helper 1 (Th1) / T helper 2 (Th2). L'antagoniste du récepteur CB2 éliminait ces effets.

En considérant que les lymphocytes T impliqués dans l'athérosclérose sont essentiellement de type Th1 (190) cela met en avant le rôle potentiel antiathérogène du THC.

Effet sur les cellules endothéliales

Les études réalisées sur la stimulation et l'antagonisme des récepteurs CB1 et CB2 montraient l'implication des cannabinoïdes dans la fonction endothéliale.

La stimulation de CB2 produisait une atténuation de la réponse inflammatoire aux TNF- α , conduisant à une diminution de l'expression des molécules d'adhésion cellulaire au niveau des cellules endothéliales d'artère coronaire humaine, qui sont une étape clé dans l'athérogenèse (150).

D'autre part la stimulation des récepteurs CB1 sur les cellules endothéliales d'artère coronaire humaine était associée à une production accrue d'espèces réactives d'oxygènes, d'activation de MAPK (Mitogen-activated protein kinases) et de lésions de cellules endothéliales par conséquent. Ces effets étaient inhibés par le blocage des récepteurs CB1 (151).

Effets sur les cellules musculaires lisses vasculaires

Le système endocannabinoïdes agirait aussi sur la prolifération et la croissance de cellules musculaires lisses vasculaires contribuant ainsi à la pathogenèse de l'athérosclérose.

La stimulation du récepteur CB2 entraînerait une diminution de la prolifération et de la migration de cellules musculaires lisses d'artères coronaires induite par le TNF- α (152). Cet effet était reproduit par le blocage du récepteur CB1 diminuant la prolifération et la migration de cellules musculaires lisses d'artères coronaires humaines dépendante du PDGF (153).

Conclusion

La dichotomie stimulation et blocage des récepteurs CB1 et CB2 est similaire que ce soit sur la fonction endothéliale, sur le système immunitaire et sur les cellules musculaires lisses vasculaires. Le récepteur CB1 serait associé à un effet athérogène et le récepteur CB2 a un rôle antiathérogène.

Expérimentation clinique

Sur la base de ces découvertes, plusieurs études expérimentales cliniques utilisant un antagoniste du récepteur CB1 (Rimonabant) ont été réalisées. Cependant aucunes des études n'a montré une réduction de l'athérosclérose ou d'évènements vasculaires.

Dans l'étude STRADIVARIUS (Strategy to Reduce Atherosclerosis Development Involving Administration of Rimonabant–The Intravascular Ultrasound Study) (154), le critère principal de volume d'athérome en pourcentage n'était pas significativement différent entre le groupe contrôle et le groupe Rimonabant après 18 mois de traitement. Par contre le volume total de l'athérome, qui était le critère secondaire, a été réduit de manière significative avec le traitement par Rimonabant.

Dans l'étude AUDITOR (Atherosclerosis Underlying Development Assessed by Intima-Media Thickness in Patients on Rimonabant) (155), le Rimonabant n'a montré aucune différence dans la progression de l'épaisseur de l'intima-média de l'artère carotide commune chez les patients souffrant d'obésité abdominale et de syndrome métabolique après un suivi médian de 30 mois.

Enfin la dernière étude réalisée par Topol et al (156) examinait si le blocage du récepteur CB1 avec le Rimonabant entraînait une diminution des événements vasculaires. L'étude fut arrêtée prématurément du fait de graves événements neuropsychiatriques. Il n'y avait pas de différence entre le groupe Rimonabant et le groupe placebo pour le critère composite principal (décès de cause cardiovasculaire, IDM et AVC) par rapport à la période moyenne de suivi de 13,8 mois.

3-2) Hypothèse d'un lien causal

Les études de cas et séries de cas sont utiles pour suggérer des liens possibles entre l'exposition et la survenue de pathologies même si elles n'établissent pas un rôle étiologique certain pour une exposition, en raison de l'absence de groupe de comparaison.

64 études de cas (37-100) regroupant 76 patients atteints d'un syndrome coronarien aigu associé à la consommation de cannabis ont été identifiées. Parmi ces patients, 59 avaient consommé du cannabis, 14 des cannabinoïdes synthétiques et 3 une association des deux. Les cas décrits, correspondaient surtout à des jeunes sujets (<45ans, 90,8%) masculins (92%) avec comme unique FDRCV le tabac (54%). Les caractéristiques de l'IDM seront traitées ultérieurement.

Une série de cas réalisée par Thankavel et al (103) entre 2000 and 2010 avait pour objectif de déterminer la contribution des modalités diagnostiques et de la troponine pour le diagnostic final chez des jeunes patients (14-20 ans). Ils ont identifié 32 patients avec une troponinémie positive. Parmi ces patients, 5 présentaient un test urinaire positif au cannabis et 2 autres ont admis l'utilisation du cannabis synthétique K2. L'ensemble des patients présentaient un SCA lié à un vasospasme coronarien.

D'autres études observationnelles ont permis d'évoquer un lien entre le cannabis et le syndrome coronarien aigu.

La première étude (101), réalisée entre janvier 2004 et décembre 2007, est une recherche dans la base de données des hôpitaux publics de la région de Toulouse, de cas où le cannabis était mentionné dans le codage ICD 10. Le diagnostic, les

informations du compte rendu de sortie et les rapports toxicologiques ont été analysés afin de confirmer l'imputabilité du cannabis.

Ils ont ainsi identifié 701 hospitalisations dont 200 avec une exposition toxicologiquement prouvée au cannabis. 58 des 200 patients présentaient un évènement cardiovasculaire dont 7 IDM et 4 AVC.

La deuxième étude (102), publiée en 2014, est une enquête sur tous les cas où l'utilisation du cannabis a été déclarée au centre d'addictovigilance Français de 2006 à 2010.

Des 1979 rapports, 35 étaient associés à un évènement cardio-vasculaire dont 20 patients présentant un SCA. Les auteurs rapportaient que seulement 13 des 35 patients avaient bénéficié de tests toxicologiques, tous positifs pour le cannabis.

La principale limite de ces deux études était la méthode d'inclusion des patients basée sur le codage et sur la déclaration à la pharmacovigilance. Il nous semble que les patients ont pu facilement omettre de signaler leur usage de cannabis. D'autres part nous pouvons mettre en doute le fait que les médecins les aient interrogés sur ce point spécifique, et tester ou considérer le cannabis en lien avec l'hospitalisation. Cela avait pour conséquence une sous-estimation certaine de la fréquence des complications.

Enfin deux études transversale descriptive et analytique évoquaient aussi un lien. La première étude réalisée par Vinsonneau et al (114) chez 62 patients âgés de moins de 35 ans hospitalisés pour IDM sur une période de 2 ans, retrouvait par le moyen d'un questionnaire, une consommation régulière de cannabis chez 22,9% des patients. Pareillement dans l'étude de Draz et al (113) (développé ultérieurement dans caractéristiques d'IDM), des échantillons d'urine ont été soumis pour analyse toxicologique sur 138 patients de sexe masculin, âgés de moins 40 ans hospitalisés pour IDM sur une durée de 1 an. 25,3% étaient positifs au cannabis.

3-3) Association temporelle : facteurs déclenchant

L'étude observationnelle réalisée par Mittleman et al (104) en 2001 dans le cadre « Déterminants of Myocardial infarction Onset Study », explorait le rôle de potentiels déclencheurs dans la survenue d'IDM. Il s'agissait d'une étude de cohorte multicentrique de 3882 patients hospitalisés pour IDM, recrutés de 1989 à 1996.

Elle était basée sur des entretiens et utilisait une méthode d'étude de cas-croisée. Dans ce schéma d'étude, chaque cas est son propre témoin et l'exposition du patient au cannabis dans un délai d'une heure précédant l'IDM était comparée à la fréquence d'usage habituel du patient sur 1 an.

Parmi les 3882 patients inclus, 124 (3,2%) ont déclaré avoir fumé du cannabis dans l'année précédente ; 37 dans les 24 heures ; et 9 dans l'heure avant le déclenchement des symptômes d'IDM.

Il a été conclu que le risque d'IDM était 4,8 fois plus élevé dans l'heure après inhalation du cannabis (95% IC, 2.4–9.5 ; $p < 0.001$), bien que ce risque diminuait rapidement au-delà de la première heure pour disparaître après la deuxième heure. Le risque persistait après exclusion de 3 cas présentant d'autres déclencheurs potentiels (cocaïne et rapport sexuel) (RR=3,2 (IC95% (1,4-7,3) P=0,007).

Malgré une limitation des biais inhérents au schéma d'étude utilisé (entretien dans les 4 jours, bonne utilisation de la fenêtre étudiée (1 heure, correspondant aux études expérimentales de l'effet physiologique)) et les forces du schéma d'étude de cas croisés permettant de limiter les facteurs de confusion, les biais présents ne sont pas à négliger.

En effet, la présence de nombre de cas très faible (9 cas d'IDM dans l'heure) et l'auto-rapport de l'utilisation de cannabis engendrant un potentiel biais de classification, auraient pu avoir un effet significatif avec une sous-estimation des résultats.

A l'opposé, il est très probable que les patients sous-estimaient leur fréquence d'usage sur 1 an mais étaient plus précis dans l'estimation de la dernière consommation du cannabis avant l'IDM aboutissant à une surestimation du risque.

De plus dans leur méta-analyse épidémiologique évaluant l'impact relatif des différents facteurs déclenchant d'IDM, Nawrot et al (105) ont identifié 13 déclencheurs.

Basé sur l'odds ratio (OR) déterminé par Mittleman et al (104), le cannabis avait le troisième OR le plus élevé de tous les déclencheurs identifiés derrière la cocaïne ainsi que la consommation d'un repas lourd.

Inversement, lorsque la prévalence d'exposition estimée au sein de la population a été prise en compte, la fraction attribuable à la population était de 0,75% (0.38-1.67) en avant-dernière position. (Figure 9)

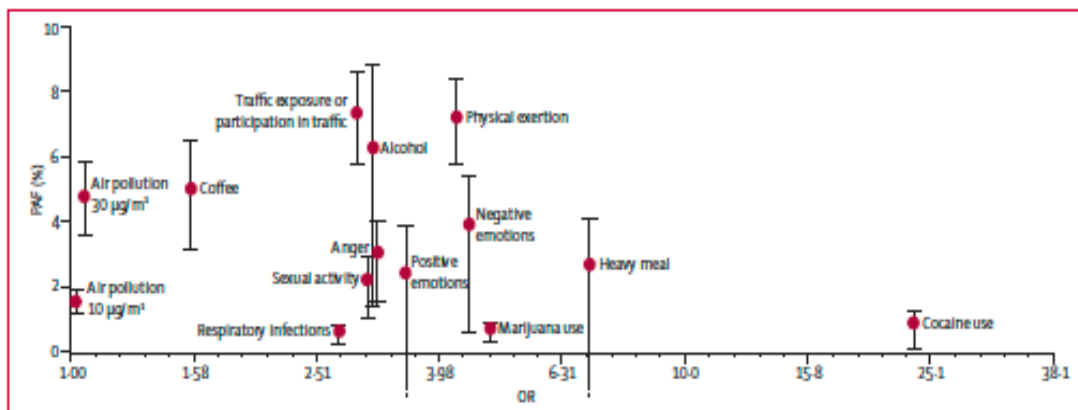


Figure 9 : relation entre OR et prévalence d'exposition estimée pour les déclencheurs. Nawrot et al (105)

Enfin, dans les études de cas, 51 des 76 patients établissaient une relation temporelle entre la dernière consommation de cannabis et SCA, dont 37,3% immédiatement ou dans l'heure suivant la consommation de cannabis (Tableau 3).

Temporalité (%)	Immédiat	< 1 heure	1-2 heures	2-4 heures	4-12 heures	<24 heures	>24 heures
51	8 (15,7%)	11 (21,6%)	9 (17,6%)	5 (9,8%)	7 (13,7%)	6 (11,8%)	5 (9,8%)

Tableau 3 : Délai entre dernière consommation de cannabis et SCA. Synthèse étude de cas

3-4) Association statistique

Il existe relativement peu d'études dans la littérature examinant l'association de l'utilisation du cannabis au syndrome coronarien aigu en utilisant des méthodes épidémiologiques qui fournissent des estimations quantitatives du risque. De plus les études retrouvées présentaient des résultats contradictoires.

Absence d'association statistique

Sidney et al ont réalisé une étude de cohorte prospective (106-107) évaluant le risque d'hospitalisation pour IDM associé à la consommation de cannabis dans une cohorte de 62 012 hommes et femmes âgés de 15 à 49 ans qui, de 1979 à 1985, qui avaient remplis des questionnaires auto-administrés sur leur consommation de cannabis, de tabac et d'alcool. Le suivi moyen était de 10 ans.

L'utilisation actuelle du cannabis a été signalée par 22% et l'utilisation antérieure par 20% de la cohorte. Il y a eu 209 IDM dans le groupe cannabis, 173 chez les hommes et 36 chez les femmes.

L'usage actuel et l'usage antérieur de cannabis n'étaient pas associés à un risque statistiquement significatif d'IDM malgré les ajustements à l'âge, la race, l'éducation, l'IMC, les antécédents d'hypertension, de tabagisme et la consommation d'alcool (Figure 10).

Marijuana Use Status	Myocardial Infarction	All Coronary Heart Disease	Stroke	All Cardiovascular Disease
Men ^a	173	329	68	593
Current user	1.1 (0.7, 1.7)	0.9 (0.7, 1.3)	1.0 (0.5, 1.9)	1.0 (0.8, 1.3)
Former user	0.9 (0.6, 1.5)	0.8 (0.5, 1.1)	0.8 (0.4, 1.8)	0.8 (0.6, 1.0)
Women ^a	36	136	62	386
Current user	1.8 (0.5, 6.3)	1.3 (0.7, 2.7)	0.7 (0.3, 2.2)	1.1 (0.7, 1.6)
Former user	1.0 (0.2, 4.5)	0.5 (0.2, 1.4)	1.5 (0.7, 3.5)	1.0 (0.7, 1.5)

Data are presented as relative risk, with the 95% confidence interval in parentheses. Relative risk is adjusted for age, race, education, body mass index, history of hypertension, smoking, and alcohol use.

a. Number of hospitalized cases.

Figure 10 : Risque relatif cardiovasculaire des consommateurs actuels ou anciens de cannabis par rapport à des non consommateurs (107)

Les limites de l'étude incluait le recours à l'auto déclaration de l'usage de cannabis entrainant un potentiel biais de classification ; le manque de disponibilité de données longitudinales sur l'usage de cannabis, la consommation de cannabis n'ayant été évaluées qu'au début de l'étude.

Reis et al (108), en utilisant les patients issus de l'étude CARDIA (Coronary Artery Risk Developpement in Young Adults), ont suivi 5113 adultes âgés de 18 à 30 ans avec répétition de l'évaluation de la consommation de cannabis tous les 2 à 5 ans. 215 évènements cardiovasculaires ont été constatés dont 104 IDM.

Par rapport à l'absence de consommation de cannabis, la durée de consommation cumulative et l'utilisation récente de cannabis ainsi que leurs différentes catégories n'ont montré aucune association avec les AVC, AIT, IDM ou la mortalité par maladies cardiovasculaires en analyse ajustée. (Figure 11)

L'étude présente une forte méthodologie (données longitudinales, évaluation de l'usage cumulatif et récent répété) avec un suivi médian de 26,9 ans (écart interquartile 26,7-27). Cependant, le recours à l'auto déclaration pour l'usage de cannabis et les hospitalisations pour maladies cardiovasculaires entraînaient un potentiel biais de classification.

TABLE 1—Cumulative Lifetime Marijuana Use Effect on Incident Total Cardiovascular Disease, Stroke or Transient Ischemic Attack, Coronary Heart Disease, and Cardiovascular Disease Mortality: CARDIA, United States, 2014

Variable	Never (n=827)	1-9 Days to <0.5 Marijuana-Years (n=1775)	0.5 to <2.0 Marijuana-Years (n=1,120)	2.0 to <5.0 Marijuana-Years (n=705)	≥5.0 Marijuana-Years (n=606)	P for Trend
Total cardiovascular disease						
No. of events	45	60	51	36	23	
Event rate ^a	2.11	1.31	1.78	1.98	1.29	
AHR (95% CI) ^b	1 (Ref)	0.66 (0.41, 1.09)	0.80 (0.43, 1.49)	0.84 (0.45, 1.58)	0.72 (0.35, 1.50)	.86
Stroke or transient ischemic attack						
No. of events	14	21	12	8	6	
Event rate ^a	0.65	0.46	0.42	0.46	0.35	
AHR (95% CI) ^b	1 (Ref)	0.73 (0.32, 1.68)	0.62 (0.21, 1.81)	0.57 (0.17, 1.93)	0.65 (0.16, 2.66)	.76
Coronary heart disease						
No. of events	20	28	24	19	13	
Event rate ^a	0.95	0.61	0.84	1.08	0.73	
AHR (95% CI) ^b	1 (Ref)	0.65 (0.32, 1.33)	0.74 (0.25, 2.19)	1.05 (0.38, 2.93)	0.84 (0.28, 2.51)	.43
Cardiovascular disease mortality						
No. of events	7	13	11	12	7	
Event rate ^a	0.33	0.29	0.39	0.66	0.37	
AHR (95% CI) ^b	1 (Ref)	1.04 (0.36, 3.04)	1.01 (0.28, 3.68)	1.47 (0.36, 6.07)	0.95 (0.20, 4.39)	.87

Note. AHR=adjusted hazard ratio; CARDIA=the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study; CI=confidence interval. The sample size was n=5113. Cumulative lifetime exposure to marijuana is shown in terms of marijuana-years, with 1 marijuana-year of exposure equivalent to 365 d marijuana use (1 yr × 365 d/yr) up to the examination immediately before the date of the clinical cardiovascular event, date of death, or the last date of contact.

^aPer 1000 person-years.

^bAdjusted for age, gender, race, educational attainment, and study center as well as family history of cardiovascular disease and time-varying physical activity, body mass index, high blood pressure, diabetes, dyslipidemia, depression, smoking (pack-years), cumulative alcohol use, cumulative binge drinking episodes, and cumulative use of other illicit drugs (cocaine, crack, speed, methamphetamine, or opioids).

TABLE 2—Recent Marijuana Use Effect on Incident Total Cardiovascular Disease, Stroke or Transient Ischemic Attack, Coronary Heart Disease, and Cardiovascular Disease Mortality: CARDIA, United States, 2014

Variable	None (n=4153)	1-9 Days (n=573)	10-19 Days (n=148)	≥20 Days (n=239)	P for Trend
Total cardiovascular disease					
No. of events	156	34	11	14	
Event rate ^a	1.44	2.43	2.98	2.46	
AHR (95% CI) ^b	1 (Ref)	1.05 (0.69, 1.50)	1.36 (0.60, 3.09)	0.88 (0.42, 1.82)	.78
Stroke or transient ischemic attack					
No. of events	43	10	5	4	
Event rate ^a	0.39	0.73	1.38	0.67	
AHR (95% CI) ^b	1 (Ref)	1.25 (0.51, 3.07)	2.77 (0.83, 9.24)	1.03 (0.22, 4.78)	.69
Coronary heart disease					
No. of events	78	14	5	8	
Event rate ^a	0.72	0.96	1.46	1.43	
AHR (95% CI) ^b	1 (Ref)	0.85 (0.40, 1.79)	1.30 (0.43, 3.95)	1.01 (0.38, 2.65)	.97
Cardiovascular disease mortality					
No. of events	30	12	4	5	
Event rate ^a	0.27	0.84	1.04	0.87	
AHR (95% CI) ^b	1 (Ref)	1.60 (0.67, 3.85)	1.91 (0.55, 6.61)	1.20 (0.23, 6.16)	.84

Note. AHR=adjusted hazard ratio; CARDIA=the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study; CI=confidence interval. The sample size was n=5113. We assessed the number of participants who used marijuana over the last 30 d during the examination immediately before the date of the clinical cardiovascular event, date of death, or the last date of contact.

^aPer 1000 person-years.

^bAdjusted for age, gender, race, educational attainment, and study center as well as family history of cardiovascular disease and time-varying physical activity, body mass index, high blood pressure, diabetes, dyslipidemia, depression, smoking (pack-years), cumulative alcohol use, cumulative binge drinking episodes, and cumulative use of other illicit drugs (cocaine, crack, speed, methamphetamine, or opioids).

Figure 11 : Relation de l'usage cumulé et récent sur nombre totale d'évènements cardiovasculaires, AVC, AIT, IDM et mortalité cardiovasculaire. Reis et Al (108)

Association statistique

Desai et al (109) ont analysé un échantillon de patients de 11 à 70 ans atteints d'IDM de 2010 à 2014 à partir du National Inpatient Sample (NIS) des Etats Unis comprenant de 20% de patients hospitalisés dans 1000 hôpitaux de 40 états. La méthode d'inclusion des patients hospitalisés pour IDM et ceux présentant un « antécédent de dépendance ou d'usage de cannabis » était faite par codage administratif.

L'échantillon comprenait 2,451,933 patients hospitalisés pour IDM dont 35,771 dans le groupe cannabis.

L'utilisation de cannabis était un facteur de risque d'IDM ajusté à l'âge, le sexe, la race (OR ajusté 1,079, IC à 95% 1,065-1,093, $p < 0,001$) ; ajusté à l'âge, sexe féminin, race, tabagisme, abus de cocaïne (OR ajusté 1,041, IC à 95% 1,027-1,054, $p < 0,001$) ; et aussi lorsqu'il était ajusté à l'âge, le sexe féminin, la race, le statut de payeur, le tabagisme, l'abus de cocaïne, l'abus d'amphétamines et l'abus d'alcool (OR ajusté : 1,031, IC à 95% : 1,018 à 1,045, $p < 0,001$). L'utilisation de cannabis était associée à une augmentation de 3-8% du risque d'IDM. De plus, les auteurs démontraient une évolution de la prévalence d'IDM chez les usagers de cannabis de 2010 à 2014 (Figure 12).

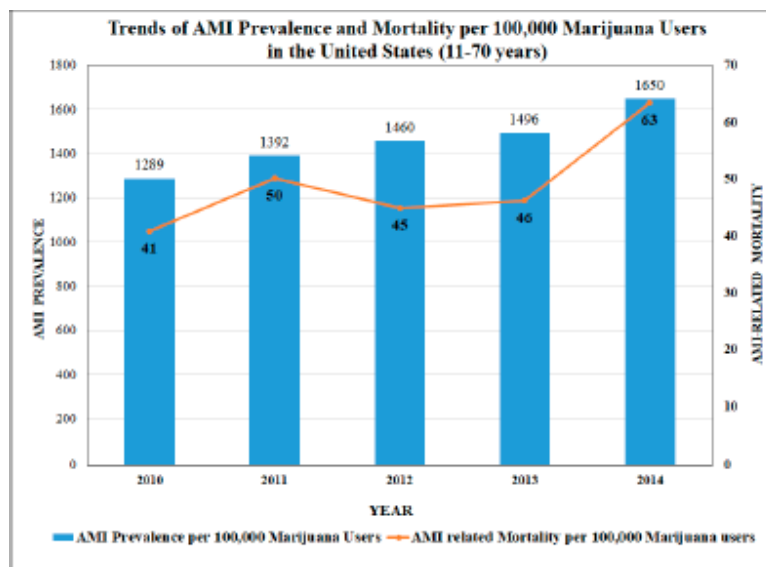


Figure 12 : Evolution de la prévalence et mortalité chez les usagers de cannabis (109)

Une autre étude réalisée par Kalla et al (110) basée sur le même échantillon de 2009 à 2010 mais avec un autre schéma d'étude (inclusion de tous les usagers de cannabis et comparaison avec patients hospitalisés sans usage déclaré de cannabis), retrouvait que l'incidence de l'insuffisance cardiaque, d'AVC, de coronaropathie, de mort subite cardiaque et d'HTA était significativement plus élevée chez les patients usagers de

cannabis. Cependant, après régression multivariée en ajustant à l'âge, le sexe, le diabète, l'HTA, la coronaropathie, l'usage du tabac et consommation d'alcool ; l'usage de cannabis restait un prédicteur indépendant pour l'insuffisance cardiaque et l'AVC.

De plus, Chami et al (111), en utilisant une grande base de données multi-institutionnelle entre 2011 et 2016 ont réalisé une analyse de cohorte rétrospective et appariée. L'incidence cumulative d'IDM sur 5 ans était significativement plus élevée dans le groupe cannabis par rapport aux témoins (RR 1,44 [IC 95% : 1,39-1,50]). Le risque était surtout plus élevé chez les jeunes de 25 à 34 ans. (Figure 13)

En analyse multivariée, le cannabis était significativement associé à l'IDM (OR 1.72 [1.67-1.77]), $p < 0.0001$), indépendamment de l'âge avancé, l'hypertension, la coronaropathie, le diabète, le tabagisme, l'abus d'alcool et de cocaïne.

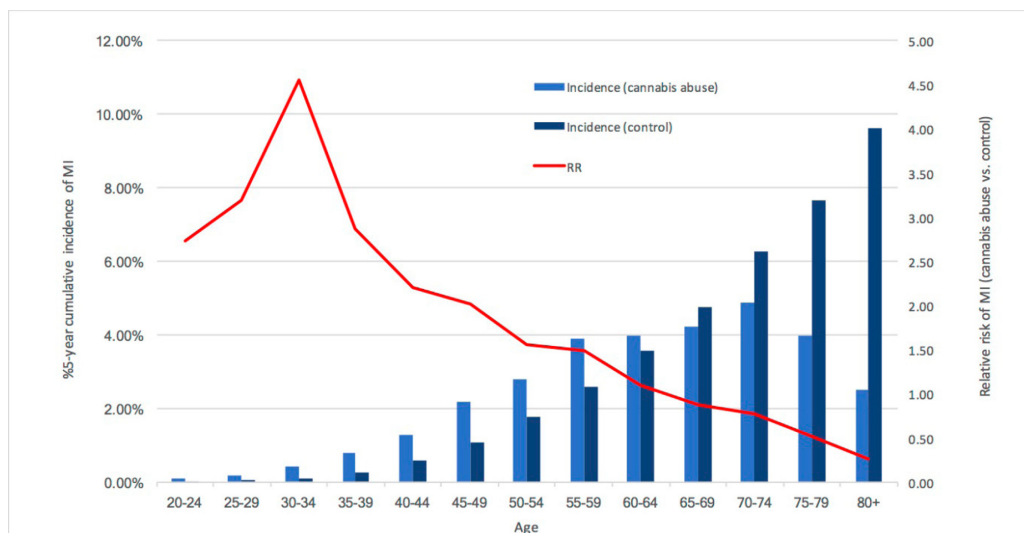


Figure 13 : Risque relatif d'IDM (cannabis vs contrôle) par rapport à l'âge. Etude Chami et al (111)

Ces trois études sont les plus grandes réalisées dans notre revue de la littérature. Les biais présents étaient l'utilisation d'un codage administratif comme méthode d'inclusion, la potentielle sous-déclaration et l'absence de caractéristiques sur l'usage de cannabis. De plus, l'usage actuel du cannabis était spéculatif dans l'étude de Desai et al (109). Les auteurs décrivaient que la consommation actuelle de cannabis était incertaine due à l'inclusion par un codage administratif d'« antécédents de dépendance ou d'usage de cannabis ».

Enfin, Afshar et al (112) ont analysé les hospitalisations de l'hôpital Bronx Lebanon, de 2012-2014. Les dossiers présentant une analyse toxicologique urinaire ont été inclus. L'objectif était de comparer l'incidence d'hospitalisation pour SCA chez des patients positifs au cannabis à des non consommateurs.

L'incidence des SCA entre les deux groupes n'était pas différente. Cependant, il y avait une différence significative dans l'incidence de SCA dans le groupe d'âge 18-36 ans et persistait après analyse multivariée sur la consommation de tabac et l'usage de cocaïne (OR : 5,24, IC à 95% : 1,84-16,93, $p = 0,002$).

La problématique principale de l'étude à notre sens, était la méthode d'inclusion. En incluant uniquement les patients hospitalisés ayant bénéficiés d'une analyse toxicologique, il y a eu une probable surreprésentation des consommateurs de cannabis car il nous semble évident que si l'analyse toxicologique a été réalisée, elle l'était devant la suspicion d'un praticien ou sur la déclaration du consommateur.

Il est à noter que les trois dernières études (109-111) proposaient uniquement le résumé, celui-ci publiés sur le site de l'American Collège of Cardiology après présentation aux sessions scientifiques de 2017. Les articles intégraux n'ont pas été retrouvés dans la littérature.

3-5) Caractéristiques du syndrome coronarien aigu

Afin d'analyser les caractéristiques du SCA, les seules données disponibles étaient représentées par les études de cas et deux études observationnelles.

Dans les études de cas, le STEMI était le mode de présentation le plus fréquent (80,2%). Concernant la coronarographie réalisée, l'occlusion thrombotique d'une artère coronarienne majeure était le mécanisme le plus présent (54 %). Le traitement était le plus souvent médical (thrombolyse, antiagrégant, anticoagulant) (44,7%).

Le tableau 3 synthétise les caractéristiques des patients et du SCA des études de cas.

	Nombre	Pourcentage %
Nombre de patient	76	
Age : moyenne	29,3 (14-52 ans)	
<45	69	90,8
>45	7	9,2
Sexe		
Homme	70	92
Femme	6	8
Antécédents cardiovasculaires		
IDM	2	2,6
Autres	4	5
FRDCV		
Tabac	46	60,5
HTA	8	10,5
Dyslipidémie	2	2,6
Produit		
Cannabis	59	77,6
Cannabis synthétique	14	18,4
Association	3	4
SCA		
STEMI	61	80,2
NSTEMI	9	11,8
Décès	6	7,8
Analyse toxicologique	13	17,1
Coronarographie		
Normal	12	15,7
Vasospasme	3	3,9
Flux coronaire lent	2	2,6
Occlusion thrombotique	41	53,9
Dissection	6	7,8
Non connu	12	15,7
Traitement		
Traitement médical	34	44,7
Stent	24	31,5
Pontage coronarien	2	2
Absence de traitement	3	3,9
Non connu	7	9,2

Tableau 3 : Caractéristiques synthèse études de cas

Dans la série de cas de Thankavel et al (103), déjà développée dans « Hypothèse d'un lien causale », parmi les 7 jeunes patients présentant un IDM imputable au cannabis, 6 présentaient un STEMI. Concernant la coronarographie 3 était normales, 1 vasospasme, 1 pont myocardique et 2 patients n'avaient pas eu de coronarographie.

Enfin, dans l'étude transversale réalisée par Draz et al (113), des échantillons d'urine ont été soumis pour analyse toxicologique sur 138 patients de sexe masculin, âgés de moins de 40 ans admis pour SCA. 25,3% étaient positifs au cannabis.

Les patients positifs aux amphétamines, tramadol et cocaïne étaient exclus. Les patients ont été divisés en trois groupes : groupe 1 (n=23), patients uniquement positifs au cannabis ; groupe 2 (n=28), patients positifs pour toute autre substance d'utilisation (BZD ou opiacés) ; et groupe 3 (n=34), patients négatifs pour toutes substances d'utilisation.

Le groupe 1 présentait comme unique facteur de risque cardiovasculaire le tabac (87%).

En analyse multivariée, le groupe 1 avait un risque significativement plus élevé de STEMI, de trouble de la cinétique et de lésion coronaire unique par rapport au groupe négatif à toutes substances.

De plus, il existait une relation significative du niveau de THC (<1000 />1000ng/ml) avec les changements d'ECG, le nombre d'artères coronaires affectées, la fonction myocardique et les niveaux de troponine I.

3-6) Mortalité cardiovasculaire et facteur pronostic

La cohorte de l'étude « Déterminants of Myocardial infarction Onset Study » (la même que pour Mittleman et al) (104), a été suivie pour analyser la mortalité de patients hospitalisés pour IDM.

Une analyse initiale ajustée sur l'âge et le sexe a été réalisée par Mukamal et al (115) sur 1 935 patients suivis sur une moyenne de 3,8 ans.

L'Hazard Ratio (HR) de mortalité pour une consommation moins qu'hebdomadaire de cannabis était de 2,5 (IC à 95% : 1,2-4,3), la consommation hebdomadaire de cannabis ou plus était de 4,2 (95% CI : 1.2-14.3).

De plus, toute utilisation de cannabis signalée était associée avec un HR de 1,9 (IC 95% : 0,6-6,3) pour la mortalité cardiovasculaire et de 4,9 (IC à 95% : 1,6-14,7) pour la mortalité non cardiovasculaire.

A l'opposé, Frost et al (116) ont poursuivi la même étude avec 2097 patients (exclusion des patients > 63 ans) en prolongeant le suivi de 3,8 à 18 ans (médiane 12,4 ans). Comparé à des non consommateurs, le taux de mortalité était plus élevé de 29% (IC à 95% 0,81-2,05, $p = 0,28$). Toutefois, il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre l'usage du cannabis et la mortalité.

Dans ces deux études, un biais important était le recueil d'informations sur l'utilisation du cannabis datant du début de l'étude, s'appuyant donc sur l'hypothèse que la consommation de cannabis demeurerait constante tout au long du suivi. De plus, le nombre très faible de consommateurs déclarés de cannabis au début de l'étude (respectivement de 52 et 109) laisse l'interprétation des résultats très prudente.

Dans l'étude Sidney et al (106-107), les auteurs ont suivi la mortalité sur une moyenne de 10 ans. Dans une stratification du risque, il n'y avait pas de différence de mortalité par maladie cardiovasculaire entre les utilisateurs de cannabis et les non usagers.

Enfin, dans l'étude Johnson-Sasso et al (117), les dossiers hospitaliers de 8 États ont été examinés à la recherche de patients hospitalisés pour IDM. Les conséquences intra hospitalières ont été comparées entre usagers déclarés de cannabis et non usagers. Au total, 3 854 des 1 273 897 patients atteints d'IDM ont déclaré avoir consommé du cannabis. Il n'y avait aucune association entre l'utilisation du cannabis et le critère principal composite (décès, mise-en place d'une pompe à ballonnet intra-aortique, ventilation mécanique, ACR et choc) dans l'analyse multivariée incluant l'âge, la race, le statut payeur et les FDRCV connus. De plus, les patients qui avaient consommé du cannabis présentaient une diminution de la probabilité ajustée sur la mortalité à l'hôpital (OR 0,83, $p = 0,045$).

Ceci est corroboré par l'étude Desai et al (109) où le risque de mortalité hospitalière était significativement diminué dans le groupe cannabis (OR ajusté 0,742, IC 0,693-0,795, $p < 0,001$).

DISCUSSION

La méthodologie générale de la discussion se base sur les critères de Hill remplissant les conditions minimales pour fournir une preuve adéquate d'une relation causale. Par la suite seront discutés les potentiels facteurs déterminants et facteurs de confusion, les forces, les limites et potentiels biais de l'étude. Enfin, nous exposerons un protocole de recherche.

1) Plausibilité biomécanique

Les différents tableaux présents dans les études de cas ainsi que les différentes études expérimentales nous permettent d'envisager plusieurs mécanismes par lesquels le cannabis exerce sa toxicité sur le système cardiovasculaire conduisant au syndrome coronarien aigu. La figure 14 résume les différents mécanismes hypothétiques.

Il est à noter qu'en raison du statut légal, il existe peu d'études cliniques récentes validées décrivant les effets cardiovasculaires. Le champ des recherches, des découvertes sur le cannabis et ses constituants reste très large.

1-1) Effets hémodynamiques

Les modifications hémodynamiques occasionnées peuvent engendrer une augmentation du stress sur la paroi artérielle favorisant la fissuration et la rupture de plaques vulnérables ou conduisant à un risque de dissection artérielle. Ce mécanisme pourrait aussi être proposé pour le stress émotionnel ou l'effort physique responsable de SCA.

Cependant, si l'effet hémodynamique semble suffisant directement ou indirectement pour engendrer une instabilité et une rupture de plaque, il reste spéculatif car nous n'avons pas retrouvé d'études explorant ce mécanisme dans la littérature.

1-2) Inadéquation entre demande et apport en oxygène

Les effets physiologiques cardiovasculaires du cannabis entraînent une tachycardie avec une augmentation du débit cardiaque ayant pour conséquence une augmentation de la demande d'oxygène.

D'autre part le cannabis entraîne aussi une augmentation de cinq fois le taux de carboxyhémoglobine et trois fois le taux de goudron comparé au tabac limitant la capacité de transport de l'oxygène (168).

Il en résulte une inadéquation entre des besoins augmentés en oxygène et des apports diminués pouvant favoriser la survenue de SCA.

L'expérience d'Aronow et al (137,138) confirmait ce mécanisme chez des patients présentant une coronaropathie sous-jacente.

1-3) Diminution de la perfusion coronaire

Le cannabis est responsable d'une prolongation de la systole électromécanique et de la période d'éjection ventriculaire gauche dans un contexte de diminution significative de la période de pré-éjection, d'une tachycardie et de pressions artérielles peu ou pas modifiées (120,133). Cela implique une augmentation du travail cardiaque avec une opportunité réduite pour la perfusion coronarienne.

1-4) Vasospasme

Un vasospasme a été constaté (46,103) et suggéré comme mécanisme chez des patients à coronaires angiographiquement saines retrouvé dans des études et une série de cas. (37, 59, 69, 78, 80, 86-88,103). Ce mécanisme peut également être évoqué chez des patients présentant une occlusion thrombotique en l'absence d'évaluation du réseau coronaire sous-jacent.

Ce mécanisme potentiel de syndrome coronarien aigu est aussi évoqué dans le cadre d'AVC suite à la consommation de cannabis. Cela est davantage élaboré dans le chapitre « Analogie de l'association ».

1-5) Trouble du rythme

Il existe des données issues de la littérature mettant en exergue le rôle potentiel de la consommation de cannabis dans la survenue de trouble du rythme, comme évoqué dans les résultats (74, 157-163).

Les troubles du rythme pourraient être à l'origine d'une diminution de la perfusion coronaire et d'une augmentation du risque embolique à l'origine du SCA.

L'explication réside potentiellement dans la décharge sympathique provoquée par le cannabis (120,134).

1-6) Trouble de la coagulation

Les résultats de l'effet du THC et du cannabis en général sur les plaquettes et la coagulation est peu connu et contradictoire, comme démontré dans notre revue de la littérature (140-146). Ainsi ce mécanisme n'est que putatif. Cependant, l'expression des récepteurs CB1 et CB2 sur les plaquettes suggère fortement l'implication directe des cannabinoïdes sur l'agrégation plaquettaire.

D'autres études sont nécessaires pour étudier les effets des différents constituants du cannabis sur la fonction plaquettaire et les facteurs de coagulation.

1-7) Flux coronaire lent

Plusieurs études de cas retrouvaient un flux coronaire lent à la coronarographie de patients consommateurs de cannabis (59, 66, 169,170)

Le flux coronarien lent (SCF) est un résultat angiographique défini comme le mouvement lent de contraste à travers la lumière coronaire en l'absence de sténose coronarienne. Le dysfonctionnement endothélial, la maladie micro vasculaire, l'athérosclérose occulte, l'inflammation et des facteurs anatomiques sont les principaux mécanismes pathologiques évoqués (164).

L'influence du tabac sur le flux coronarien est retrouvée dans la littérature (165). Cependant, une telle corrélation n'a pas été démontrée pour la consommation de cannabis chez les êtres humains.

Une étude réalisée sur des cœurs de rats perfusés démontrait que le THC diminuait fortement le flux coronaire alors que le cannabinoïde endogène anandamide l'augmentait (166). Le cannabis pourrait ainsi modifier le flux coronarien, indépendamment du tabagisme.

1-8) Athérosclérose précoce

La survenue de SCA chez des sujets jeunes avec l'occlusion thrombotique comme lésion angiographique prédominante, nous interroge sur l'existence d'une athérosclérose précoce liée à l'usage régulier de cannabis.

Les résultats des études expérimentales incluses retrouvaient une dichotomie de la stimulation et du blocage des récepteurs CB1 et CB2 similaire que ce soit sur la fonction endothéliale, sur le système immunitaire et sur les cellules musculaires lisses vasculaires. Le récepteur CB1 serait associé à un effet athérogène et le récepteur CB2 à un rôle antiathérogène.

Le THC est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2. Le cannabidiol, deuxième constituant le plus important, est un antagoniste faible des récepteurs CB1 et CB2 (167). Enfin, le rôle des quelques 104 autres cannabinoïdes (et autres non encore découverts) n'est pas déterminé (167). Cela rend l'interprétation de ces résultats difficile mais laisse à présager un effet à la fois pro et anti athérogène.

De plus il n'existe pas de donnée clinique suggérant une relation définie entre usagers réguliers de cannabis et athérosclérose.

1-9) Rupture d'équilibre du système endocannabinoïde

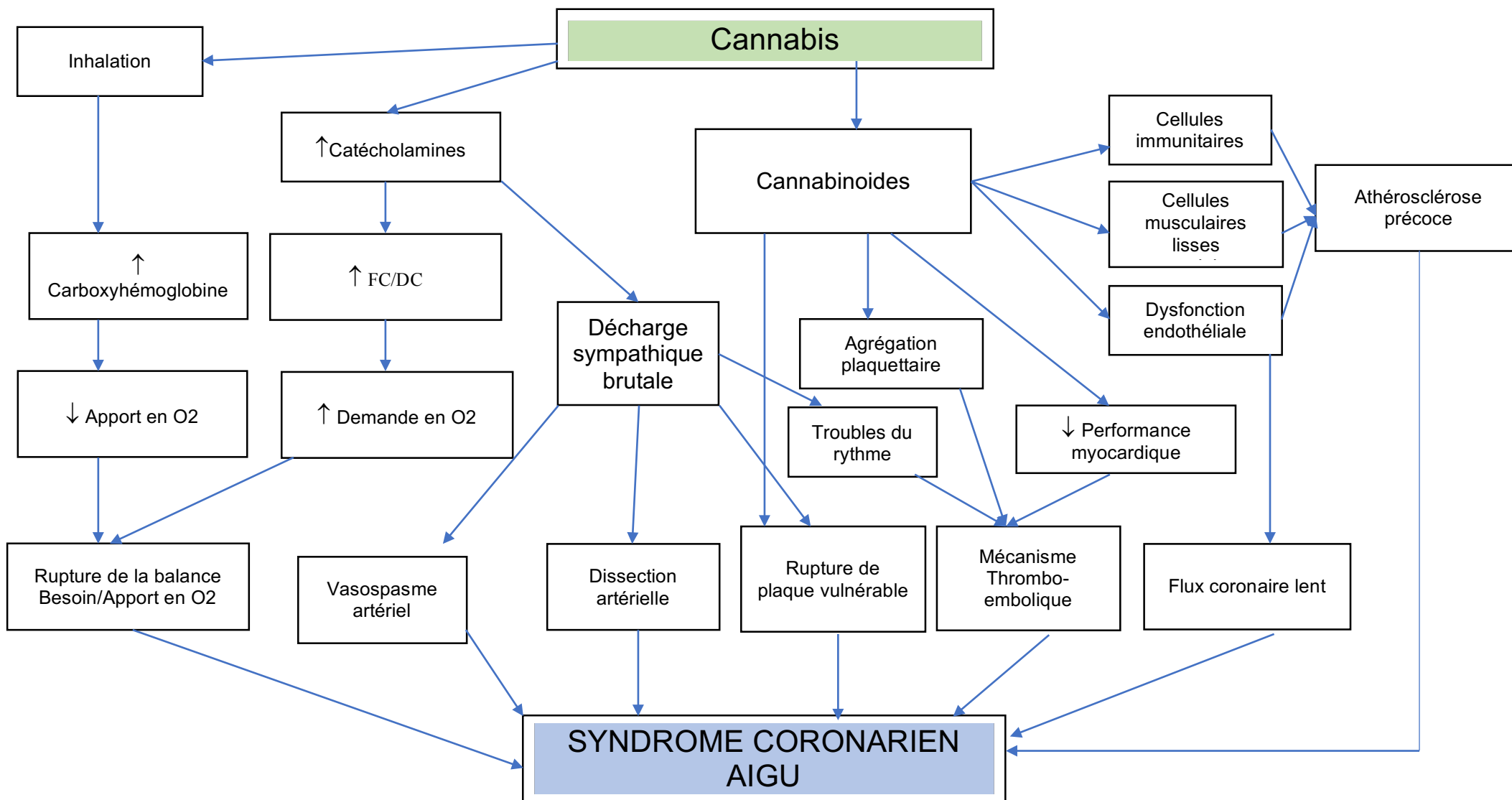
A travers notre revue l'implication du système endocannabinoïdes dans la régulation du système cardiovasculaire semble être claire, par la présence des récepteurs CB1 et CB2 au niveau vasculaire, cellules musculaires lisses, cellules endothéliales, myocytes ...

Il est possible que l'exposition à des cannabinoïdes exogènes interfère avec un équilibre délicat dans ce système provoquant le SCA. Plusieurs exemples potentiels sont présents dans notre revue.

L'étude de Sigumura et al (147) illustre par ses résultats un risque de SCA par rupture de plaque liée à la libération de MMP-9 (métalloprotéinases) à partir de macrophages via l'activation du récepteur CB1.

Les résultats des études de Han et al et Rajesh et al (148,151) illustrent potentiellement un autre exemple où l'activation du récepteur CB1 en augmentant la génération d'espèces réactives d'oxygène pouvait créer un déséquilibre entre éléments vasospastiques et vasodilatateurs engendrant ainsi un vasospasme. (191)

Figure 14 : Mécanisme physiopathologique



2) Association statistique

Les preuves de l'association du cannabis au SCA sont insuffisantes et contradictoires. La littérature actuellement disponible est limitée par une prédominance d'études rétrospectives (transversales et cohorte) (109-112). Deux études prospectives réalisées montraient une absence d'association mais comportaient des biais importants liés à une absence d'évaluation longitudinale de l'utilisation du cannabis (106-107) et le recours à des données auto déclarées d'usage (106-107, 108).

Ce recours à l'auto-déclaration d'usage et le manque d'analyse toxicologique sont des biais importants dans toutes les études explorant l'association statistique à l'exception d'une seule étude (112). Comme l'usage du cannabis est interdit dans la majorité des pays, il existe une forte probabilité d'une sous déclaration des patients et un doute important sur le fait que les médecins les interrogent, testent ou considèrent le cannabis en lien avec l'hospitalisation.

Dans la série de cas de Thankavel et al (103) et l'étude de Draz et al (113), l'analyse toxicologique a permis d'évoquer l'usage de cannabis comme étiologie de SCA dans 16% et 25,3% des cas, suggérant l'importance d'un test toxicologique chez des sujets jeunes en cas de SCA.

Une méta-analyse quantitative n'a pu être réalisée en raison du manque de données (6 études), de la récupération incomplète des travaux identifiés (110-112) et de la grande hétérogénéité des études. L'hétérogénéité des études incluses se situait dans le schéma d'étude (cohorte prospective, cohorte rétrospective, transversale), les critères d'inclusion (âge différent), le groupe de comparaison (patients présentant un SCA, population hospitalisée, non usagers), la mesure et la classification de l'exposition et la discordance des résultats.

Les différentes classifications utilisées pour établir l'association étaient : usage actuel (109,110), usage récent (108), usage cumulé (108), usage passé (antécédents, usage actuel évalué une seule fois à l'inclusion (106,107)) et toxicologie urinaire positive (112) (c.à.d. usage dans les 5 jours à 3 mois).

Des outils d'évaluation standardisée sont nécessaires pour permettre une évaluation plus précise des effets aigus ou à long terme du cannabis.

Il existe deux hypothèses distinctes qui doivent être traitées indépendamment : le cannabis comme facteur déclenchant de SCA et l'usage régulier de cannabis comme facteur de risque cardiovasculaire indépendant.

La faiblesse des études incluses réside aussi dans la minimisation des facteurs de confusion et l'absence de considération de facteurs déterminant, que nous développerons ultérieurement dans la discussion.

Enfin, les résultats contradictoires des études explorant l'association statistique de l'usage de cannabis au SCA ne sont pas clarifiés par les études sur la mortalité cardiovasculaire et pronostic post IDM chez les usagers de cannabis.

On peut raisonnablement se questionner sur la présence d'un artefact statistique lié au chevauchement d'une condition rare chez des sujets jeunes et d'une drogue très répandue.

3) Association temporelle

A l'exception de l'étude de Mittleman et al (104), de Reis et al (108) et de certaines études de cas, les données concernant la relation temporelle entre l'usage récent du cannabis et le SCA n'étaient pas recherchées.

Dans l'étude de Mittleman et al et dans certaines études de cas, l'intervalle d'une heure entre la consommation de cannabis et la survenue d'un SCA avéré était compatible avec les effets physiologiques observés après inhalation.

Cependant, ces données auto-déclarées dans la majorité des cas étaient rarement soutenues par une analyse toxicologique. L'utilisation de méthode de toxicologie est cruciale pour établir une association temporelle du rôle du cannabis comme facteur déclenchant de SCA.

De plus, il est important de mesurer le THC dans des prélèvements plasmatiques pour l'analyse toxicologique dans les cas où les tests urinaires seraient positifs.

En effet, un test immunologique positif aux cannabinoïdes urinaires peut être positif de 5 jours jusqu'à 3 mois post consommation chez des usagers réguliers (13). Ainsi, attribuer le cannabis comme cause immédiate de SCA sur la base d'une analyse urinaire positive au cannabis n'est pas scientifiquement fondé.

D'autre part, un test urinaire est non fiable pour l'estimation de l'heure de la dernière consommation du cannabis alors que cela est possible dans le plasma (171).

Enfin, le dosage plasmatique permettrait potentiellement de déterminer un seuil quantitatif de THC à partir duquel les complications peuvent survenir, renforçant le lien de causalité avec une relation dose-effet.

4) Analogie de l'association aux maladies cardiovasculaires

L'association du cannabis avec d'autres complications cardiovasculaires est présente dans la littérature. L'association qui semble la plus forte concerne l'AVC ischémique.

Des cas d'AVC ischémiques associés temporellement au cannabis sont décrits (172, 173, 174, 175) et certains de façon récurrente à chaque consommation de cannabis (172,176). Une étude épidémiologique transversale regroupant 3,148,165 patients de 18 à 44 ans hospitalisés a rapporté une augmentation de 76% du risque d'AVC ischémique associé à l'exposition au cannabis ((OR :1,76(1,15-2,71)) (177).

Concernant la physiopathologie de ces complications, une étude prospective de 48 patients jeunes présentant un AVC ischémique, identifiait une vasoconstriction artérielle intracrânienne multifocale chez 11 sujets associée à la consommation récente de cannabis et était partiellement ou totalement réversible 3 à 6 mois après l'arrêt du cannabis (178). Cette étiologie d'AVC ischémique est confirmée dans une autre étude plus récente des mêmes auteurs qui montrait une surreprésentation de ce mécanisme chez les consommateurs de cannabis présentant un AVC ischémique

(45%) (179). Enfin, cela semble être corroboré par des rapports de neuro-imagerie fonctionnelle après consommation de cannabis (180).

D'autre part, dans une revue de la littérature, Peyrot et al (181) ont rapporté 55 cas d'artérite périphérique dues au cannabis avec une aggravation de la maladie vasculaire étroitement associée à des périodes d'utilisation intensive de cannabis et un blocage de progression de la maladie à l'arrêt.

D'autres évènements thromboemboliques sont aussi décrits au niveau rénale (182) et ophtalmique (183).

5) Facteurs déterminants

5-1) Taux de THC

L'évolution du taux de THC dans la plante de cannabis est un fait bien décrit dans la littérature (9, 184,185). Une étude (185) réalisée aux Etats Unis entre 1995 et 2014, montrait que le taux de THC augmentait régulièrement au fil du temps passant de 4% à 12%. En revanche, la teneur en cannabidiol a diminué en moyenne de 0.28% en 2001 à moins de 0.15% en 2014, entraînant une modification du rapport du THC sur cannabidiol de 14 fois à 80 fois. La figure 15 montre l'évolution de la teneur en THC dans la résine et l'herbe de cannabis en France entre 2009 et 2016 (9).

En parallèle de cette hausse du taux moyen de THC, il existe des produits très fortement dosés en THC. Le taux maximum de THC relevé dans un échantillon de résine collecté par le dispositif SINTES (Système d'identification national des toxiques et substances) était de 58 % en 2016 (9).

Il n'existe pas dans la littérature d'études réalisées avec des taux de THC tels que présents en circulation actuellement.

On peut raisonnablement se questionner sur la relation potentielle dose-effet avec une augmentation de la fréquence de complications cardiovasculaires liée à cette augmentation du taux de THC ou du rapport THC / cannabidiol.

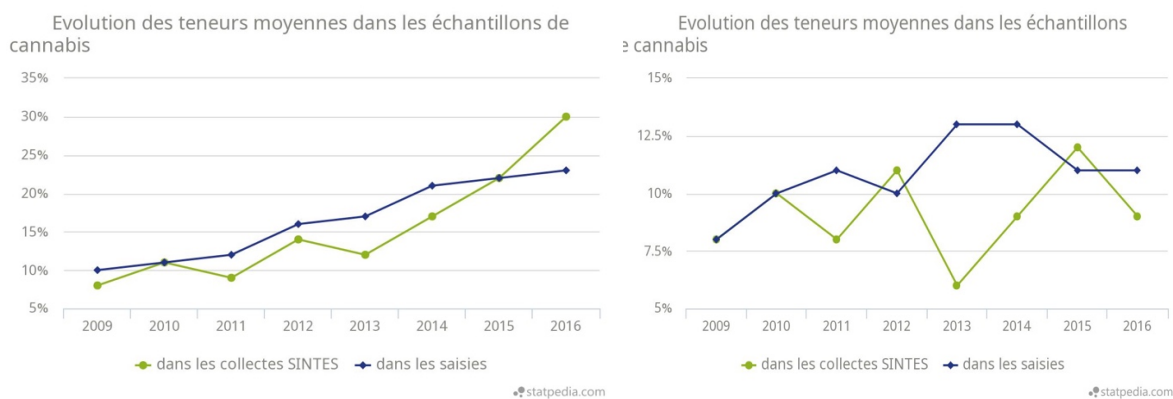


Figure 15 : Evolution du taux de THC dans la résine et l'herbe de cannabis OFDT (9)

5-2) Les différents constituants du cannabis

La plupart des études sur les effets du cannabis se basent uniquement sur le THC comme composant psychoactif principal du cannabis.

Un élément essentiel à relever est que le cannabis contient plus de 750 composés chimiques dont environ 104-120 cannabinoïdes (4,167). La composition du *Cannabis Sativa* est en constante évolution avec de nouveaux constituants découverts régulièrement.

Ainsi, les effets physiologiques déjà découverts (avec un niveau faible de preuve et parfois contradictoire) sont à considérer avec prudence en raison de la présence d'autres constituants qui pourraient modifier les effets physiologiques découverts.

Il est important que des études bien définies et contrôlées soient entreprises afin d'attribuer des effets précis aux différents composants du cannabis.

5-3) Les cannabinoïdes synthétiques

Les cannabinoïdes synthétiques sont apparus dans les années 1980 dans des laboratoires de recherche explorant le potentiel médical de produits ciblant les récepteurs cannabinoïdes (186). Ils sont devenus disponibles sur le marché des drogues récréatives depuis 2005-2008 et commercialisés sous une grande variété de

nom (Spice, K2, Cloud 9 ...). Ils sont souvent pulvérisés sur du matériel végétal séché afin qu'ils puissent être fumés ou vendus sous forme de liquides à vaporiser ou à inhaler dans les cigarettes électroniques. D'après le baromètre santé 2014, 1,7% des 18-64 ans ont déjà consommé des cannabinoïdes de synthèse en France. (1)

Ces substances sont des dérivés synthétiques agonistes au niveau du récepteur CB1 et/ou CB2, de plus ils peuvent avoir une puissance et une affinité de liaison jusqu'à 170 fois supérieures à celle du THC (187,188).

Un des sous-entendus dans l'implication du cannabis dans le syndrome coronarien aigu est l'effet direct des cannabinoïdes sur leur récepteur et non l'implication d'autres constituants.

La présence d'études de cas multiples (49, 60, 63, 65, 69, 71, 77, 80, 95, 96, 98) impliquant les cannabinoïdes de synthèse pourrait être un argument de plus dans l'implication du cannabis dans le SCA et plus spécifiquement des cannabinoïdes.

Une attention particulière est à porter à ces substances, car elles sont indétectables par les tests de dépistage classiques. En effet, elles ne contiennent pas de THC. Il faudrait donc des tests sanguins spécifiques afin de les dépister.

5-4) Voies et méthodes de consommation

La voie d'administration est à l'origine d'une pharmacocinétique et d'une métabolisation différentes (la forme inhalée donne une exposition supplémentaire à des matières gazeuses de la combustion de la plante, les effets du THC persistent plus longtemps après une prise orale (13)).

La toxicité du cannabis varie en fonction des différents produits dérivés du cannabis, de la durée d'exposition, de la qualité des préparations de cannabis, de la dose et de son taux en THC qui peuvent fluctuer considérablement en fonction des habitudes des consommateurs et de leurs lieux d'approvisionnement.

De plus, la capacité du fumeur à autoréguler sa dose de cannabis inhalé entraîne une incertitude quant à l'existence d'un seuil au-delà duquel des effets indésirables pourraient apparaître.

Une étude observationnelle avec questionnaire détaillé, ainsi qu'un dosage plasmatique du THC et la possibilité d'une analyse de l'échantillon de cannabis pourraient éclairer sur les potentiels facteurs déterminants dans cette association.

5-5) Effet synergique déclencheur

Dans plusieurs études de cas, le SCA était associé à d'autres potentielles causes déclenchantes parmi elles un rapport sexuel (37, 73, 79), une activité sportive (54, 64), ou la consommation d'alcool (43), de cocaïne (81), et de LSD (48, 49).

Nous pourrions les considérer comme des facteurs de confusion ou inversement élaborer une hypothèse d'un effet synergique entre différents déclencheurs.

5-6) Epidémiologie de l'usage de cannabis

L'évolution de l'incidence du SCA chez des usagers de cannabis décrite par Rupak Desai et al (109) pourrait être attribuée à l'usage répandu du cannabis dans la dernière décennie (1,9) mais aussi dû au fait que les usagers de cannabis vieillissent et sont donc plus à risque, ou même à une plus grande conscience et sensibilisation de la part des médecins des effets et des risques cardiovasculaires potentiels du cannabis.

Concernant l'augmentation du nombre d'études de cas chez des sujets jeunes, cela est potentiellement liée au rajeunissement des consommateurs de cannabis (1,9).

Enfin, l'évolution du statut légal laisse à présager une croissance du nombre de cas liée à une augmentation de la consommation et d'auto-déclaration des usagers.

5-7) Polymorphisme et prédisposition individuel

L'usage du cannabis est si répandu, qu'il est possible que seule une sous-population soit à risque de complications en fonction de son utilisation, liée à une prédisposition génétique.

Le polymorphisme du système cannabinoïdes et son lien avec l'IDM a déjà été démontré dans une étude cas-témoins (189) portant sur 155 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique et 169 sujets sains appariés selon l'âge et le sexe. Les porteurs de l'allèle A du FAAH 385 codant le récepteur CB2 avaient une augmentation de 2,37 fois du risque d'IDM.

6) Facteurs de confusion

6-1) Tabagisme

La considération d'une relation entre l'usage du cannabis et du tabac est essentielle dans l'analyse et représente le principal facteur de confusion que ce soit le rôle du cannabis comme déclencheur ou l'usage régulier de cannabis comme facteur de risque cardiovasculaire.

Le mélange de tabac et d'herbe de cannabis est une méthode populaire de consommation et la coaddiction fréquente cannabis-tabac rend difficile la distinction de leurs potentiels effets cardiovasculaires spécifiques. Cependant, la fréquence et l'usage cumulé de cannabis sont relativement faibles par rapport à l'usage du tabac. Ces éléments laissent supposer qu'une analyse multivariée avec ajustement sur le tabac est insuffisante pour une évaluation précise du risque associé à l'usage de cannabis. Des analyses supplémentaires telles que l'analyse de l'interaction cannabis-tabac et des analyses stratifiées sur l'association de l'usage de cannabis avec le SCA chez des patients non tabagiques pourraient permettre une évaluation plus précise et spécifique du rôle du cannabis.

6-2) Produit d'adultération

La présence de produit d'adultération est un potentiel facteur de confusion. Un exemple probable présent dans notre revue est l'étude de cas de Bailly et al (39) où la patiente consommatrice régulière de cannabis avait débuté sa symptomatologie angineuse après un changement de dealer et donc de produit.

Plusieurs produits d'adultération sont incriminés en recherchant sur internet : henné, gomme, paraffine, colles, huile de vidange, hydrocarbures aromatiques et d'autres substances psychoactives. Cependant peu d'études et séries de cas publiées ont été retrouvées, elles concernent la présence microbilles de silice (192) , de plomb (207) ou de colophane (208) .

Même s'il n'existe pas de données importantes concernant ces produits contaminants, ces rapports doivent laisser envisager les potentiels effets d'un produit d'adultération dans la survenue de SCA.

6-3) Facteurs de risque cardiovasculaire

Nous pouvons nous interroger sur l'association indirect du cannabis au SCA lié à une association indépendante du cannabis aux facteurs de risque cardiovasculaire.

Un revue systématique récente de Ravi et Al (193) évaluait l'association du cannabis aux facteurs de risque cardiovasculaire. 13 études sur cette association ont été sélectionnées et analysées. Les auteurs concluaient à des preuves insuffisantes et contradictoires.

Six études rapportaient une association favorable avec une prévalence plus faible du diabète (194), une glycémie plus faible (195) et des HDL plus élevés (194-196). Une étude rapportait un risque de pré-diabète plus élevé (197) et trois études rapportaient une absence d'association (198-200).

Enfin, concernant l'obésité, la majorité des études analysées dans la revue constatait que le cannabis était associé à un IMC plus faible ou à une prévalence plus faible d'obésité (201-203).

6-4) Etiologies confondantes

L'occlusion thrombotique était le mécanisme prédominant retrouvé dans les études de cas. La présence d'une occlusion complique l'évaluation du réseau coronaire sous-jacent. De plus, la coronarographie n'est sensible que pour des lésions atherosclerotiques assez sévères engendrant une sténose visible. Des techniques d'imagerie comme l'échographie intravasculaire permettaient de clarifier davantage le diagnostic dans certains cas.

Dans une étude de cas d'un patient de 24 ans, une thromboaspiration au niveau de l'artère coronaire droite suivi d'une échographie intravasculaire montrait une lésion d'athérosclérose fine avec les caractéristiques d'une plaque perturbée (54). Cependant, dans une autre étude de cas d'un patient de 21 ans traité par thromboaspiration au niveau de l'IVA, l'échographie intravasculaire retrouvait une absence d'athérosclérose sous-jacente (62) suggérant une étiologie non liée à une rupture de plaque atherosclerotique. Le bilan de thrombophilie réalisé dans ce cas retrouvait une hyperhomocystéinémie.

Il paraît important d'éliminer toutes causes confondantes à risque thromboembolique chez une population à risque à prédominance jeune. Le bilan de thrombophilie ou la recherche de cause d'hypercoagulabilité sont par exemple rarement réalisés dans le cadre d'études de cas ou d'études observationnelles.

6-5) Le sexe du consommateur

Comme décrit dans les résultats, il existe une claire prédominance masculine dans la survenue de SCA chez les usagers de cannabis.

L'explication réside probablement dans la surreprésentation masculine des consommateurs de cannabis (1,9) et le sexe masculin comme facteur de risque de SCA.

Cependant, malgré l'absence de différences significatives dans le métabolisme du THC entre hommes et femmes (204), le dimorphisme sexuel du système endocannabinoïdes retrouvé chez les animaux et la différence d'effet subjectif et

objectif (hémodynamique) retrouvée chez les humains (205) pourraient être une autre explication de la prédominance masculine.

7) Forces et Limites

7-1) Forces de notre revue

Le sujet de notre travail est d'actualité tant sur le plan médical, scientifique, de santé publique que sur le plan légal, social et politique.

Nous avons été le plus exhaustif possible. En plus de l'inclusion des articles scientifiques par l'intermédiaire des moteurs de recherches, tout article ou revue traitant du sujet du cannabis ou des cannabinoïdes et des maladies cardiovasculaires ont été lus et analysés afin de ne négliger aucune preuve supplémentaire.

Cette revue de la littérature permet d'avoir une vision globale de l'état des connaissances actuelles à travers une base de données.

L'ensemble des résultats sont présentés dans des tableaux récapitulatifs (annexes 5,6,7). Notre travail représente un gain de temps et une optimisation organisationnelle en recherche future afin d'établir une causalité entre le cannabis et le SCA.

L'inclusion des études concernant exclusivement les êtres humains permet d'avoir des résultats plus spécifiques. Cela se confirme dans les études réalisées sur des animaux de laboratoire où les effets cardiovasculaires du THC sont généralement à l'opposé de ceux observés chez les êtres humains sans que les raisons de ces différences ne soient entièrement établies (206).

7-2) Limites et biais de notre revue

Nous avons utilisé les recommandations du PRISMA Statement concernant les revues systématiques dans le but de réaliser ce travail selon une démarche scientifique rigoureuse.

Selon ces recommandations, la participation d'au moins deux chercheurs pour les phases de sélection des articles et d'extraction de données est préconisé pour réduire les risques d'inclusion ou d'interprétation des données. Toutefois la phase de sélection initiale et l'extraction des données a été réalisé par le chercheur uniquement.

De plus, une méta-analyse quantitative d'une association statistique est recommandée quand cela est possible. Cependant, le manque de données, la récupération incomplète de travaux identifiés et la grande hétérogénéité des études incluses nous ont empêché de réaliser une synthèse quantitative.

Bien que l'utilisation des MeSH terms dans Pubmed soit la méthodologie recommandée de recherche, il existe une très probable absence d'utilisation de cette méthodologie de référencement par beaucoup d'auteurs. Néanmoins, l'utilisation de Google Scholar a permis de palier à ce défaut mais au prix d'un plus grand nombre d'articles à parcourir afin d'identifier ceux en lien avec notre sujet. Ceci explique le nombre important d'articles exclus après la phase de recherche initiale qui n'étaient en aucun lien avec notre recherche.

La restriction des langues (Anglais et Français) dans les critères d'inclusion a pu négliger des preuves supplémentaires et favoriser un biais de publication. Cependant, peu d'études ont été exclues pour ce motif (9).

Force est de constater de nos résultats que le lien entre cannabis et syndrome coronarien aigu n'est pas encore une relation causale établie. Les données épidémiologiques et expérimentales nous rapportent des preuves faibles, et dans un certain nombre de cas contradictoires. Les recherches futures devront s'orienter vers des études épidémiologiques prospectives avec suivi suffisant et des études expérimentales visant une meilleure compréhension du rôle des cannabinoïdes dans la régulation et le dysfonctionnement du système cardiovasculaire.

8) Protocole de recherche

TITRE	Cannabis et syndrome coronarien aigu
METHODOLOGIE	Observationnelle, transversale analytique, comparative, multicentrique
OBJECTIF PRINCIPAL	Evaluer l'association entre usage de cannabis et SCA chez les sujets jeunes d'âge inférieur à 40 ans.
OBJECTIFS SECONDAIRES	<p>Evaluer si le cannabis est un facteur déclenchant du SCA.</p> <p>Déterminer le rôle des facteurs déterminants de l'usage de cannabis dans la survenue de SCA</p> <p>Décrire et comparer les caractéristiques du SCA et l'évolution intra hospitalière de patients consommateurs de cannabis par rapport à des non usagers</p>
HYPOTHESES	<p>La prévalence du SCA chez les sujets jeunes est augmentée et associée de façon indépendante à l'usage de cannabis.</p> <p>Le SCA est associé temporellement à l'usage de cannabis.</p>
CRITERES D'INCLUSION	<p>Patients masculins ou féminins âgé de moins de 40 ans</p> <p>SCA selon la troisième définition internationale de l'IDM</p> <p>Cannabis et cannabinoïdes : Tout produit dérivés du cannabis, traitement cannabinoïdes, cannabinoïdes synthétiques.</p>
CRITERES DE NON INCLUSION	<p>Patients de plus de 40 ans</p> <p>Autres causes d'augmentation de la troponine : insuffisance rénale chronique, hémorragie sous-arachnoïdienne et embolie pulmonaire ...</p> <p>Les patients refusant de donner leur accord à leur participation après avoir été informés par écrit des finalités et des données saisies sur eux.</p>

SCHEMA D'ETUDE	Inclusion consécutive de tous les patients âgés de moins de 40 ans présentant un SCA.
NOMBRE PREVU DE CENTRES	Etude multicentrique Services concernés : urgences adultes et pédiatrique, soins intensifs cardiologique, service de cardiologie conventionnel, salle de coronarographie.
PERSONNES IMPLIQUEES	Médecin urgentiste, cardiologue, biologiste, santé publique, statisticien.
DUREE DE L'ETUDE	1 an
DUREE DE PARTICIPATION A L'ETUDE	Durée de l'hospitalisation
RECUEIL DE DONNEES	<p>Les données recueillies comportent :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Un tronc commun permettant de décrire les caractéristiques sociodémographiques, les facteurs de risque cardiovasculaire, les antécédents ainsi que les caractéristiques du SCA. -une fiche spécifique concerne les usagers de cannabis. <p><u>Le tronc commun :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1)Caractéristiques sociodémographiques <ol style="list-style-type: none"> a)Age b)Sexe c)Statut socioprofessionnel d)Ethnie

	<p>2)Antécédents médicaux</p> <p>a) Facteurs de risque cardiovasculaire : Tabac (usage cumulatif), HTA, dyslipidémie, diabète, IMC, antécédents familiaux</p> <p>b) Antécédents cardiovasculaires : AVC, IDM ...</p> <p>c) Autres antécédents</p> <p>d) Traitements en cours</p> <p>3)Caractéristiques du SCA</p> <p>a) Heure de survenue</p> <p>b) ECG d'entrée : STEMI, NSTEMI, territoire ECG de sortie</p> <p>c) Echocardiographie : Fonction systolique, trouble de la cinétique Echocardiographie de sortie</p> <p>d) Coronarographie : -Mécanisme : Vasospasme, dissection, flux coronaire lent, occlusion thrombotique -Topographie artérielle -Réseau coronaire sous-jacent</p> <p>e) Biologie initiale : Développée ci-dessous Bilan lors de l'hospitalisation : Développé ci-dessous</p> <p>f) Complications lors de l'hospitalisation : récurrence, trouble du rythme, trouble de la conduction, insuffisance cardiaque, choc cardiogénique, mécaniques, thromboemboliques.</p> <p>g) Evolution : Favorable sans séquelle, séquelle, décès</p> <p>h) Durée d'hospitalisation : 1-3 jours / 3-6 jours / 6-10jours />10 jours</p> <p>i) Traitement : Phase aiguë, traitement de sortie</p>
--	---

	<p><u>Fiche spécifique : Caractéristiques de consommation de cannabis</u></p> <p>1)Statut d'usage de cannabis : Expérimentation, usagers actuels, usagers réguliers, usagers quotidiens, usagers en cours de sevrage</p> <p>2)Usage cumulatif : Cannabis-année</p> <p>3)Echelle CAST</p> <p>4)Produits dérivés : Résine, Herbe, Huile, Cannabis synthétique</p> <p>5)Voie de consommation : Inhalé, Per os</p> <p>6)Test toxicologique urinaire : positif</p> <p>7)Test plasmatique toxicologique : Quantification</p> <p>8)Délai entre dernière consommation et symptomatologie</p> <p>9)Analyse d'échantillon de cannabis consommé</p> <p>10)Consommation d'autres toxiques</p> <p>11)Antécédent de douleur thoracique lors ou après une consommation de cannabis</p>
<p>EXAMENS REALISES</p>	<p>Examens morphologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Coronarographie à l'inclusion -ECG à l'inclusion et sortie d'hospitalisation -Echographie Transthoracique dans les 24heures de l'inclusion et à la sortie d'hospitalisation. <p>Examen biologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Bilan initial : <p>Bilan sanguin : Troponine I us, NFS-plaquettes, bilan de coagulation (TP, TCA, fibrinogène) ionogramme sanguin, urée, créatinine, CRP, bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL) .</p> <p>Screening toxicologique urinaire : benzodiazépines, amphétamines, opiacés, THC, cocaïne, LSD.</p> <p>Bilan toxicologique sanguin : Delta-9-Tétrahydrocannabinol, Acide 11-nor-delta-9-THC-9-COOH</p>

	<p>-Bilan lors de l'hospitalisation :</p> <p>Bilan des facteurs de risque cardiovasculaire : bilan lipidique, (triglycérides, cholestérol total, HDL et LDL), glycémie à jeun, hémoglobine glyquée.</p> <p>Bilan de Thrombophilie : fibrinogène, homocystéinémie, anticoagulant circulant lupique, Anticorps anti bêta2 glycoprotéine I (IgM et IgG), Anticorps anti-cardiolipine (IgG, IgM).</p> <p>Dosage de confirmation à 12 semaines en cas de positivité.</p> <p>-Examens selon orientation étiologique, liste non exhaustive :</p> <p>Echographie transoesophagienne</p> <p>Holter 24h</p> <p>D-Dimères</p> <p>- Si possibilité récupération d'échantillon de cannabis consommé et analyse</p>
<p>ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES</p>	<p>Description de la cohorte : Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques de la cohorte décrites par les paramètres habituels : moyenne et écart-type pour les variables quantitatives, effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives. Comparaison des variables entre usagers de cannabis et non consommateurs.</p> <p>Comparaison de la prévalence sur 1 an de SCA : La prévalence SCA survenant chez les patients usagers de cannabis sera calculée ainsi que leurs intervalles de confiance à 95%. Elle sera comparée à celle des non usagers et celle décrite dans la population générale. Taux de prévalence (estimation approximative du risque par OR)</p> <p>Analyse multivariée avec ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire, tabac, alcool, autres substances, et caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, ethnie) .</p> <p>Analyse secondaire : Analyse stratifiée des consommateurs de cannabis non tabagique avec SCA, Analyse en sous-groupes de l'usage cumulé et SCA.</p>

	<p>Description de la relation temporelle : Le délai entre dernière consommation et SCA sera décrit par les paramètres habituels ; effectifs, pourcentage. Une analyse en sous-groupe sera réalisée selon les catégories de délai.</p> <p>Description des facteurs déterminants : Les caractéristiques de l'usage de cannabis (Usage cumulée, produits dérivées, Voie de consommation, THC sanguin, délai entre dernier consommation et SCA.) décrites par les paramètres habituels : moyenne et écart-type pour les variables quantitatives, effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives. Analyse en sous-groupe sera réalisée selon les différents catégories de facteurs déterminants.</p> <p>Description et comparaison des caractéristiques du SCA et évolution intra hospitalière : Les caractéristiques du SCA et l'évolution intra hospitalière chez les usagers de cannabis seront calculées ainsi que leurs intervalles de confiance à 95%. Elles seront comparées à ceux des non consommateurs.</p>
<p>ASPECT REGLEMENTAIRE</p>	<p>Consentement écrit éclairé pris de chaque patient ou son représentant légal.</p> <p>Confidentialité des résultats maintenue lors de l'étude en faisant une identification par codage pour chaque patient à l'inclusion.</p> <p>Commission Nationale de l'Informatique et Des libertés Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée II Centre Régional de Pharmacovigilance Marseille</p>
<p>ANNEXES</p>	<p>Formulaire d'information (Annexe 8)</p> <p>Formulaire de consentement (Annexe 9)</p> <p>Formulaire de déclaration à la pharmacovigilance des cas d'abus grave d'une substance (Annexe 10)</p> <p>Echelle CAST (Annexe 11)</p> <p>Norme de laboratoire, technique de laboratoire</p>

CONCLUSION

Le cannabis est actuellement la substance illicite la plus utilisée dans le monde. Bien que bénéficiant d'une image de sécurité suggérant une utilisation banalisée par certains médias, son usage est responsable de nombreuses pathologies somatiques et psychiatriques.

A travers l'analyse d'un cas clinique et d'une revue de la littérature, notre travail avait pour but de déterminer les relations entre consommation de cannabis et syndrome coronarien aigu.

Notre revue de la littérature a inclus 119 articles et plus de 250 articles ont été examinés. La relation entre consommation de cannabis et syndrome coronarien aigu est de faible niveau de preuve car la littérature est contradictoire avec peu d'études cohortes cas-contrôle comportant un suivi suffisant.

Récemment, les mécanismes physiopathologiques concernant le système endocannabinoïdes et son implication dans le système cardiovasculaire ont été plus précisément décrits avec la possibilité d'applications thérapeutiques potentielles.

L'utilisation du cannabis à des fins médicales et récréatives et le manque de connaissance concernant le produit, soulignent fortement la nécessité d'intensifier la recherche sur la sécurité de son usage.

Certains pays autorisent le cannabis récréatif et médical, mais n'ont pas publié d'essais contrôlés. En France, certains centres hospitaliers sont autorisés à prescrire le cannabis médical, bien que son utilisation récréative soit interdite.

Nous souhaitons réaliser une étude observationnelle sur le lien entre SCA et les cannabinoïdes (usage récréatif ou médical) en prenant en compte les différents facteurs de confusion et facteurs déterminant.

L'usage de cannabis n'est pas souvent recherché par les praticiens en dehors d'un contexte judiciaire. Les cliniciens devront être plus vigilants et se renseigner davantage sur l'utilisation du cannabis chez leurs patients, particulièrement parmi les jeunes adultes et chez les patients présentant un risque élevé de cardiopathie ischémique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Beck F., Richard J.-B., Guignard R., Le Nézet O. et Spilka S., Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014, exploitation des données du Baromètre santé 2014 . *Tendances*, n°99, 2015, 8 p. Consulté le 14 décembre 2017.
<https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/les-niveaux-dusage-des-drogues-en-france-en-2014-tendances-99-mars-2015/>.
- 2) United Nations Offices of Drugs and Crimes. « WDR 2015 - Use of Drugs ». Consulté le 14 décembre 2014
http://www.unodc.org/documents/wdr2015/WDR15_Cannabis.pdf
- 3) « La légalisation du cannabis : le débat doit-il s'ouvrir ? », IPSOS FRANCE, 10 octobre 2016.Consulté le 15 décembre 2017 (<https://www.ipsos.com/fr-fr/la-legalisation-du-cannabis-le-debat-doit-il-souvir>)
- 4) « WHO | The health and social effects of nonmedical cannabis use ». WHO. Consulté le 14 décembre 2017.
http://www.who.int/substance_abuse/publications/cannabis/en/.
- 5) « Cannabis, données essentielles - OFDT ». Consulté le 15 décembre 2017.
<https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/ouvrages-collectifs/cannabis-donnees-essentielles/>.
- 6) « Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products ». Section scientifique et du laboratoire OFFICE DES NATIONS UNIES CONTRE LA DROGUE ET LE CRIME Vienne Consulté le 14 décembre 2017.
<https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/recommended-methods-for-the-identification-and-analysis-of-cannabis-and-cannabis-products.html>.
- 7) « Le dico des drogues - Cannabis ». Drogues Info Service. Consulté le 15 décembre 2017. <http://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Cannabis>.

- 8) « Législations relatives à l'usage et à la détention de cannabis : définitions et état des lieux en Europe - Note de synthèse - OFDT ». Consulté le 15 décembre 2017.
<https://www.ofdt.fr/publications/collections/notes/legislations-relatives-l-usage-et-la-detention-de-cannabis-definitions-et-etat-des-lieux-en-europe/>.
- 9) « Cannabis - Synthèse des connaissances - OFDT ». Consulté le 15 décembre 2017.
<https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/#lp>.
- 10) Code de la santé publique - Article R5132-86, R5132-86 Code de la santé publique § (s. d.). Consulté le 14 décembre 2017.
- 11) « En Uruguay, le cannabis s'achète désormais en pharmacie » Lemonde.fr. Consulté le 15 décembre 2017.
http://www.lemonde.fr/ameriques/article/2017/07/19/en-uruguay-le-cannabis-s-achete-desormais-en-pharmacie_5162194_3222.html
- 12) Raymond J. M. Niesink and Margriet W. van Laar Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? *Front Psychiatry*. 2013; 4: 130. Published online 2013 Oct 16. doi: 10.3389/fpsy.2013.00130
- 13) Goullé, J.-P., E. Saussereau, et C. Lacroix. « Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) ». */data/revues/00034509/00660004/08000758/*, 16 septembre 2008. <http://www.em-consulte.com/en/article/182953>.
- 14) Nahas, Gabriel G. « The Pharmacokinetics of THC in Fat and Brain: Resulting Functional Responses to Marijuana Smoking ». *Human Psychopharmacology* 16, n° 3 (avril 2001): 247-55.
- 15) « Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ». INSERM Consulté le 16 décembre 2017. <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/40>.
- 16) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal

Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2012;126:2020 –2035.

- 17) Andrew R Chapman, Philip D Adamson, Nicholas L Mills Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice Heart 2017;103:10-18.
- 18) Amelie Gabet , Nicolas Danchin , Valerie Olie , Infarctus du myocarde chez la femme: évolution des taux d'hospitalisation et de mortalité, FRANCE, 2002-2013 INVS . Consulté le 17 décembre 2017. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/7-8/2016_7-8_1.html.
- 19) Item 129 : Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention.Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires. Société française de cardiologie. MASSON
- 20) Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. N Engl J Med 1985;313:1315-22.
- 21) Cannon CP, McGabe CH, Stone PH, Schactman M, Thompson B, Theroux P, et al. Circadian variation in the onset of unstable angina and non Q-wave acute myocardial infarction the TIMI III registry and TIMI IIIb. Am J Cardiol 1997;79:253-8.
- 22) Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, Leizorovicz A, Alamercury I, Schroder R. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM study: absence with prior beta-adrenergic blockade. Circulation 1989;80:853-8.
- 23) Spielberg C, Falkenhahn D, Willich SN, Wegscheider K, Voller H. Circadian, day-of-week, and seasonal variability in myocardial infarction: comparison between working and retired patients. Am Heart J 1996;132:579-85.
- 24) Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second national registry of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1998;31:1226-33.

- 25) Tofler G, Stone PH, Maclure M, Edelman E, Davis VG, Robertson T, et al. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction the MILIS study. *Am J Cardiol* 1990;66:22-7.
- 26) Mittleman M, Maclure M, Tofler G, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy exertion: protection against triggering by regular exertion. *N Engl J Med* 1993; 329:1677-83.
- 27) Kvernmo HD, Osterud B. The effect of physical conditioning suggests adaptation in procoagulant and fibrinolytic potential. *ThrombRes* 1997; 87:559-69.
- 28) Möller J, Ahlbom A, Hulting J, Diderichsen F, de Faire U, Reuterwall C, et al. Sexual activity as a trigger of myocardial infarction. A case crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Programme SHEEP. *Heart* 2001;86:387-90.
- 29) Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Mulry RP, Tofler GH, Jacobs SC, et al. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. *Circulation* 1995;92:1720-5
- 30) Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1.
- 31) Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- 32) Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D, CARE Group. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. *Glob Adv Health Med*. 2013 Sep;2(5):38-43.
- 33) Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in

Epidemiology (STROBE)statement: guidelines for reporting observational studies. Lancet. 2007 Oct 20;370(9596):1453-7.

- 34) Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC Medicine 2010, 8:18. (24 March 2010)
- 35) Borja Ibanez Stefan James Stefan Agewall Manuel J Antunes Chiara Bucciarelli-Ducci Héctor Bueno Alida L P Caforio Filippo Crea John A Goudevenos Sigrun Halvorsen .2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 2, 7 January 2018, Pages 119–177.
- 36) Cannabis : pas de dépenalisation mais une amende forfaitaire, annonce Gérard Collomb. LE Figaro .<http://www.lefigaro.fr/politique/2018/01/25/01002-20180125ARTFIG00107-cannabis-pas-de-depenalisation-mais-une-amende-forfaitaire-annonce-gerard-collomb.php>. Consulté le 26/01/2018 .
- 37) Arora, Shitij, Hemant Goyal, Prachi Aggarwal, et Atul Kukar. « ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in a 37-Year-Old Man with Normal Coronaries—it Is Not Always Cocaine! » *The American Journal of Emergency Medicine* 30, n° 9 (1 novembre 2012): 2091.e3-2091.e5.
- 38) Bachs, Liliana, et Henning Mørland. « Acute cardiovascular fatalities following cannabis use ». *Forensic Science International* 124, n° 2 (27 décembre 2001): 200-203.
- 39) Bailly, Clément, Olivier Merceron, Nadjib Hammoudi, Richard Dorent, et Pierre-Louis Michel. « Cannabis induced acute coronary syndrome in a young female ». *International Journal of Cardiology* 143, n° 1 (6 août 2010): e4-6.

- 40) Basnet, Sangita, Gurpreet Mander, et Ramzi Nicolas. « Coronary Vasospasm in an Adolescent Resulting from Marijuana Use ». *Pediatric Cardiology* 30, n° 4 (1 mai 2009): 543-45.
- 41) Bilbault, Pascal, Corina M Duja, Claire Kam, Gerald Roul, Jacques Kopferschmitt, et Jean Y Bornemann. « Chest pain in young people: Is cannabis a risk factor? » Consulté le 5 décembre 2017.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2938524/>.
- 42) Biyik, I., I. F. Aktürk, A. A. Yalcin, I. C. Tanidir, et M. Erturk. « PP-228 CANNABIS JOINT TRIGGERED RECURRENT ANTERIOR MYOCARDIAL INFARCTION IN AN ADOLESCENT TAKING DUAL ANTI-PLATELET THERAPY ». *International Journal of Cardiology*, Abstracts of the 8th International Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery, 155, n° Supplement 1 (1 mars 2012): S177-78.
- 43) Caldicott, David G. E., James Holmes, Kurt C. Roberts-Thomson, et Leo Mahar. « Keep off the grass: marijuana use and acute cardiovascular events ». *European Journal of Emergency Medicine* 12, n° 5 (octobre 2005): 236.
- 44) Canga, Yigit, Damirbek Osmonov, Mehmet Baran Karatas, Gunduz Durmus, Erkan Ilhan, et Veli Kirbas. « Cannabis: a rare trigger of premature myocardial infarction ». *Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology*, 1 avril 2011.
- 45) Cappelli, Francesco, Chiara Lazzeri, Gian Franco Gensini, et Serafina Valente. « Cannabis: A Trigger for Acute Myocardial Infarction? A Case Report ». *Journal of Cardiovascular Medicine* 9, n° 7 (1 juillet 2008): 725-28.
- 46) Casier, Isabelle, Philippe Vanduyndhoven, Steven Haine, Chris Vrints, et Philippe G. Jorens. « Is recent cannabis use associated with acute coronary syndromes? An illustrative case series ». *Acta Cardiologica* 69, n° 2 (1 avril 2014): 131-36.
- 47) Charles, R., S. Holt, et N. Kirkham. « Myocardial Infarction and Marijuana ». *Clinical Toxicology* 14, n° 4 (avril 1979): 433-38.

- 48) Choi, Young S., et William R. Pearl. « Cardiovascular Effects of Adolescent Drug Abuse ». *Journal of Adolescent Health Care* 10, n° 4 (1 juillet 1989): 332-37.
- 49) Clark, Bradley C., Justin Georgekutty, et Charles I. Berul. « Myocardial Ischemia Secondary to Synthetic Cannabinoid (K2) Use in Pediatric Patients ». *The Journal of Pediatrics* 167, n° 3 (1 septembre 2015): 757-761.e1.
- 50) Collins, J. S. A., J. D. S. Higginson, D. McC Boyle, et S. W. Webb. « Myocardial infarction during marijuana smoking in a young female ». *European Heart Journal* 6, n° 7 (1 juillet 1985): 637-38.
- 51) Cruff, JP, S Klebe, et K Vipul. « Spontaneous Coronary Artery Dissection with Intramural Thrombus - Can We Implicate the “Double-Whammy” of Nicotine and Cannabis ». Consulté le 5 décembre 2017.
http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2015.191.1_MeetingAbstracts.A4595.
- 52) Dahdouh, Ziad, Vincent Roule, Thérèse Lognoné, Rémi Sabatier, et Gilles Grollier. « Cannabis and coronary thrombosis: What is the role of platelets? » *Platelets* 23, n° 3 (1 mai 2012): 243-45.
- 53) De Silva, Kalpa, et Divaka Perera. « Cannabis, Collaterals, and Coronary Occlusion ». Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Cardiology Volume 2011, Article ID 469850, 3 pages
- 54) Deharo, Pierre, Pierre-Laurent Massoure, et Laurent Fourcade. « Exercise-induced acute coronary syndrome in a 24-year-old man with massive cannabis consumption ». *Acta Cardiologica* 68, n° 4 (1 août 2013): 425-28.
- 55) Duchene, C., S. Olindo, N. Chausson, S. Jeannin, P. Cohen-Tenoudji, et D. Smadja. « Infarctus cérébral et myocardique après consommation de cannabis chez une femme jeune ». *Revue Neurologique* 166, n° 4 (1 avril 2010): 438-42.

- 56) Dwivedi, Shridhar, Vivek Kumar, et Amitesh Aggarwal. « Cannabis smoking and acute coronary syndrome: Two illustrative cases ». *International Journal of Cardiology* 128, n° 2 (18 août 2008): e54-57.
- 57) Filali, Thouraya, Dhaker Lahidheb, Mehdi Gommidh, Badii Jdaida, Nadhem Hajlaoui, Wafa Fehri, et Habib Haouala. « Spontaneous multivessel coronary artery dissection associated with cannabis use ». *Journal of Cardiology Cases* 7, n° 1 (1 janvier 2013): e4-7.
- 58) Ghannem, M., I. Belhadj, A. Tritar, T. Moukala, N. Amri, A. Noury, et M. Zaghdoudi. « Cannabis et syndromes coronariens aigus avec sus-décalage de ST ». *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, Numéro spécial GRCI 2013. 20e Réunion Nationale, 62, n° 6 (1 décembre 2013): 424-28.
- 59) Gunawardena, Mudalige Don Vajira Malin, Senaka Rajapakse, Jagath Herath, et Naomali Amarasena. « Myocardial infarction following cannabis induced coronary vasospasm ». *BMJ Case Reports* 2014 (12 novembre 2014).
- 60) Hamilton, Richard J., Vadim Keyfes, et Sahil S. Banka. « Synthetic Cannabinoid Abuse Resulting in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Requiring Percutaneous Coronary Intervention ». *Journal of Emergency Medicine* 52, n° 4 (1 avril 2017): 496-98.
- 61) Hayiroglu, M. I., A. Kaya, S. Avsar, N. Bakishaliev, et E. Bozbeyoglu. « Intracoronary Thrombus in an 18-Year-Old Teenager. Why? ». *Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi* 22, n° 4 (août 2016): 396-98.
- 62) Hodcroft, Christopher J., Melissa C. Rossiter, et Ashesh N. Buch. « Cannabis-associated Myocardial Infarction in a Young Man with Normal Coronary Arteries ». *The Journal of Emergency Medicine* 47, n° 3 (1 septembre 2014): 277-81.
- 63) İnci, Sinan, Gökhan Aksan, et Ali Doğan. « Bonsai-induced Kounis Syndrome in a young male patient ». *Anatolian Journal of Cardiology* 15, n° 11 (novembre 2016): 952-53.

- 64) Jehangir, Waqas, Michael Stanton, Rafay Khan, Puneet Sahgal, et Abdalla Yousif. « Did Cannabis Precipitate an STEMI in a Young Woman? » *Cardiology Research* 6, n° 3 (juin 2015): 283-85.
- 65) Karabag, Turgut, Burcu Ozturk, Seda Guven, Nurettin Coskun, Erkan Ilhan, et Nihan Turhan Caglar. « Renal failure and acute coronary syndrome due to use of Cannabis in a 26-year-old young male: A case report ». *International Journal of the Cardiovascular Academy* 1, n° 2 (1 septembre 2015): 74-76.
- 66) Karabulut, Ahmet, et Mahmut Cakmak. « ST segment elevation myocardial infarction due to slow coronary flow occurring after cannabis consumption ». *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)* 68, n° 11 (2010): 1266-68.
- 67) Katukuri, Neelima. « Postpartum spontaneous coronary artery dissection presenting as acute myocardial infarction ». *Journal of Clinical and Invasive Cardiology* 3, n° 1 (2 juin 2016): 9-11.
- 68) Kei, Jonathan, Jennifer Kiss Avilla, et Jeffrey J Cavendish. « Rare Case of Myocardial Infarction in a 19-Year-Old Caused by a Paradoxical Coronary Artery Embolism ». *Perm J.* 2015 Spring; 19(2): e107–e109.
- 69) Keskin, Muhammed, Mert İlker Hayiroğlu, Ümran Keskin, et Mehmet Eren. « Acute myocardial infarction and ischemic stroke coexistence due to marijuana abuse in an adolescent ». *Anatolian Journal of Cardiology* 16, n° 7 (juillet 2016): 542-43.
- 70) Kocabay, Gonenc, Mustafa Yildiz, Nilufer Eksi Duran, et Mehmet Ozkan. « Acute Inferior Myocardial Infarction Due to Cannabis Smoking in a Young Man ». *Journal of Cardiovascular Medicine* 10, n° 9 (1 septembre 2009): 669-70.
- 71) Köklü, Erkan, İsa Öner Yüksel, Nermin Bayar, Çağın Mustafa Üreyen, et Şakir Arslan. « A new cause of silent myocardial infarction: Bonsai ». *Anatolian Journal of Cardiology* 15, n° 1 (janvier 2015): 69-70.

- 72) Leblanc, A., A. Tirel-Badets, N. Paleiron, P. Castellant, J. -C. Cornily, M. Andre, F. Grassin, et al. « Cannabis et infarctus du myocarde du sujet jeune : association fortuite ? À propos d'une observation ». *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 60, n° 3 (1 juin 2011): 154-58.
- 73) Lee, Kyung Been, Bong Gun Song, Gu Hyun Kang, et Yong Hwan Park. « Cannabis smoking and sildenafil citrate induced acute coronary syndrome in a patient with myocardial bridge ». *Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology*, 1 décembre 2012.
- 74) Lindsay, Alistair C., Rodney A. Foale, Oliver Warren, et John A. Henry. « Cannabis as a Precipitant of Cardiovascular Emergencies ». *International Journal of Cardiology* 104, n° 2 (30 septembre 2005): 230-32.
- 75) MacInnes, D. C., et K. M. Miller. « Fatal coronary artery thrombosis associated with cannabis smoking. » *The Journal of the Royal College of General Practitioners* 34, n° 267 (octobre 1984): 575-76.
- 76) Marchetti, Daniela, Angelico Spagnolo, Valentino De Matteis, Laura Filograna, et Nadia De Giovanni. « Coronary Thrombosis and Marijuana Smoking: A Case Report and Narrative Review of the Literature ». *Drug Testing and Analysis* 8, n° 1 (1 janvier 2016): 56-62.
- 77) McIlroy, Graham, Loretta Ford, et Jawad M. Khan. « Acute myocardial infarction, associated with the use of a synthetic adamantyl-cannabinoid: a case report ». *BMC Pharmacology & Toxicology* 17 (16 janvier 2016).
- 78) McKeever, Rita G., David Vearrier, Dorian Jacobs, Gregory LaSala, Jolene Okaneku, et Michael I. Greenberg. « K2—Not the Spice of Life; Synthetic Cannabinoids and ST Elevation Myocardial Infarction: A Case Report ». *Journal of Medical Toxicology* 11, n° 1 (mars 2015): 129-31.

- 79) McLeod, A. L., C. J. McKenna, et D. B. Northridge. « Myocardial Infarction Following the Combined Recreational Use of Viagra® and Cannabis ». *Clinical Cardiology* 25, n° 3 (1 mars 2002): 133-34.
- 80) Mir, Arshid, Adebisi Obafemi, Amy Young, et Colin Kane. « Myocardial Infarction Associated With Use of the Synthetic Cannabinoid K2 ». *Pediatrics* 128, n° 6 (1 décembre 2011): e1622-27.
- 81) Montisci, Massimo, Gaetano Thiene, Santo Davide Ferrara, et Cristina Basso. « Cannabis and cocaine: a lethal cocktail triggering coronary sudden death ». *Cardiovascular Pathology* 17, n° 5 (1 septembre 2008): 344-46.
- 82) Noamen A, Hajlaoui N, Mehdi G, et Haouala H. « Cannabis induced myocardial infarction underlying mechanism and the place of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in its management: Two illustrative cases of acute anterior myocardial infarction related to cannabis ». *Journal of Integrative Cardiology* 2, n° 3 (2016): 292-94.
- 83) Nogi, Masayuki, David Fergusson, et John Michael Chua Chiacio. « Mid-ventricular Variant Takotsubo Cardiomyopathy Associated with Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Case Report ». *Hawai'i Journal of Medicine & Public Health* 73, n° 4 (avril 2014): 115-18.
- 84) Orsini, Jose, Christa Blaak, Salil Rajayer, Vikash Gurung, Eric Tam, Joaquin Morante, Ben Shamian, et Ryan Malik. « Prolonged cardiac arrest complicating a massive ST-segment elevation myocardial infarction associated with marijuana consumption ». *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 6, n° 4 (7 septembre 2016).
- 85) Pierard, Sophie, et Philippe Hantson. « Coronary vasospasm complicating cannabinoid hyperemesis syndrome ». *Journal of Cardiology Cases* 15, n° 4 (1 avril 2017): 115-18.

- 86) Podczeck, Andrea, Klaus Frohner, et Konrad Steinbach. « Acute myocardial infarction in juvenile patients with normal coronary arteries ». *International Journal of Cardiology* 30, n° 3 (1 mars 1991): 359-61.
- 87) Renard, Dimitri, Guillaume Taieb, Guillaume Gras-Combe, et Pierre Labauge. « Cannabis-Related Myocardial Infarction and Cardioembolic Stroke ». *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 21, n° 1 (1 janvier 2012): 82-83.
- 88) Safaa, Ali M., Ryan Markham, et Rohan Jayasinghe. « Marijuana-Induced Recurrent Acute Coronary Syndrome with Normal Coronary Angiograms ». *Drug and Alcohol Review* 31, n° 1 (1 janvier 2012): 91-94.
- 89) Sayin, Muhammet Rasit, Ibrahim Akpinar, Mehmet Ali Cetiner, et Turgut Karabag. « Diffuse Coronary Ectasia and Acute Coronary Syndrome in a Young Man. Who Is Guilty? Cannabis, Smoking or Dyslipidemia?/Genç Bir Erkekten Yaygın Koroner Ektazi ve Akut Koroner Sendrom. Suçlu Kim? Esrar, Sigara Ya Da Dislipidemi? » *The Anatolian Journal of Cardiology (Anadolu Kardiyoloji Dergisi)*, 1 septembre 2013.
- 90) Schmid, Julia, et Johann Auer. « Spontaneous coronary artery dissection in a young man - Case report ». *Journal of Cardiothoracic Surgery* 6 (3 mars 2011): 22.
- 91) Shah, Mahek, Jalaj Garg, Brijesh Patel, Justin Guthier, et Ronald S. Freudenberger. « Can your heart handle the spice: A case of acute myocardial infarction and left ventricular apical thrombus ». *International Journal of Cardiology* 215, n° Supplement C (15 juillet 2016): 129-31.
- 92) Sürder, Daniel, Nils Kucher, Franz R. Eberli, et Marco Roffi. « Intracoronary thrombus in a 26-year-old man ». *European Heart Journal* 27, n° 22 (1 novembre 2006): 2631-2631.
- 93) Taher1, Ali T., Rami A. R. Mahfouz2, Zaher K. Otrrock1, Abdallah G. Rebeiz1, et Jaber I. Sawaya 2. « Acute Myocardial Infarction in a Young Man: A Consequence of Inherited Thrombophilia and Marijuana Smoking ». *Thrombosis and Haemostasis* 95, n° 6 (2006): 1044-1044.

- 94) Tatli, Ersan, Mustafa Yilmaztepe, Gurcan Altun, et Armagan Altun. « Cannabis-Induced Coronary Artery Thrombosis and Acute Anterior Myocardial Infarction in a Young Man ». *International Journal of Cardiology* 120, n° 3 (3 septembre 2007): 420-22.
- 95) Tse, R., S. Kodur, B. Squires, et N. Collins. « Sudden Cardiac Death Complicating Acute Myocardial Infarction Following Synthetic Cannabinoid Use ». *Internal Medicine Journal* 44, n° 9 (1 septembre 2014): 934-36.
- 96) Ul Haq, E., A. Shafiq, A. A. Khan, A. A. Awan, S. Ezad, W. J. Minter, et B. Omar. « “Spice” (Synthetic Marijuana) Induced Acute Myocardial Infarction: A Case Series ». *Case Reports in Cardiology* 2017 (2017).
- 97) Velibey, Yalcin, Sinan Sahin, Ozan Tanik, Muhammed Keskin, Osman Bolca, et Mehmet Eren. « Acute Myocardial Infarction Due to Marijuana Smoking in a Young Man: Guilty Should Not Be Underestimated ». *The American Journal of Emergency Medicine* 33, n° 8 (1 août 2015): 1114.e1-1114.e3.
- 98) Yilmaz, Samet, Sefa Ünal, Mevlüt Serdar Kuyumcu, Kevser Gülcihan Balci, et Mustafa Mücahit Balci. « Acute anterior myocardial infarction after “Bonzaï” use ». *Anatolian Journal of Cardiology* 15, n° 3 (mars 2015): 265-66.
- 99) Yurtdaş, Mustafa, et Mehmet Kasım Aydın. « Acute Myocardial Infarction in a Young Man; Fatal Blow of the Marijuana: A Case Report ». *Korean Circulation Journal* 42, n° 9 (1 septembre 2012): 641-45.
- 100) Zaleta, Sona, Prashant Kumar, et Sarah Miller. « Chest pain, troponin rise, and ST-elevation in an adolescent boy following the use of the synthetic cannabis product K2 ». *Annals of Pediatric Cardiology* 9, n° 1 (2016): 79-81.
- 101) Jouanjus, Emilie, Florence Leymarie, Marie Tubery, et Maryse Lapeyre-Mestre. « Cannabis-Related Hospitalizations: Unexpected Serious Events Identified through Hospital Databases ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 71, n° 5 (1 mai 2011): 758-65.

- 102) Jouanjus, Emilie, Maryse Lapeyre-Mestre, et Joelle Micallef. « Cannabis Use: Signal of Increasing Risk of Serious Cardiovascular Disorders ». *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 3, n° 2 (25 avril 2014).
- 103) Thankavel, Poonam P., Arshid Mir, et Claudio Ramaciotti. « Elevated troponin levels in previously healthy children: value of diagnostic modalities and the importance of a drug screen ». *Cardiology in the Young* 24, n° 2 (avril 2014): 283-89.
- 104) Mittleman, Murray A., Rebecca A. Lewis, Malcolm Maclure, Jane B. Sherwood, et James E. Muller. « Triggering Myocardial Infarction by Marijuana ». *Circulation* 103, n° 23 (12 juin 2001): 2805-9.
- 105) Nawrot, Tim S, Laura Perez, Nino Künzli, Elke Munters, et Benoit Nemery. « Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment ». *The Lancet* 377, n° 9767 (26 février 2011): 732-40.
- 106) Sidney, S, J E Beck, I S Tekawa, C P Quesenberry, et G D Friedman. « Marijuana use and mortality. » *American Journal of Public Health* 87, n° 4 (avril 1997): 585-90.
- 107) Sidney, S Cardiovascular Consequences of Marijuana Use Volume42, Issue S1 November 2002 Pages 64S-70S.
- 108) Reis, Jared P., Reto Auer, Michael P. Bancks, David C. Goff, Cora E. Lewis, Mark J. Pletcher, Jamal S. Rana, James M. Shikany, et Stephen Sidney. « Cumulative Lifetime Marijuana Use and Incident Cardiovascular Disease in Middle Age: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study ». *American Journal of Public Health* 107, n° 4 (16 février 2017): 601-6.
- 109) R, Desai, Patel U, Sharma S, Amin P, Bhuva R, Patel M. S, Sharma N, et al. « Recreational Marijuana Use and Acute Myocardial Infarction: Insights from Nationwide Inpatient Sample in the United States ». *Cureus* 9, n° 11 (3 novembre 2017). <https://www.cureus.com/articles/9611-recreational-marijuana-use-and-acute-myocardial-infarction-insights-from-nationwide-inpatient-sample-in-the-united-states>.

- 110) Kalla, Aditi, Parasuram Krishnamoorthy, Akshaya Gopalakrishnan, Jalaj Garg, et Vincent Figueredo. « CANNABIS USE PREDICTS RISKS OF HEART FAILURE AND CEREBROVASCULAR ACCIDENTS: RESULTS FROM THE NATIONAL INPATIENT SAMPLE ». *Journal of the American College of Cardiology*, American College of Cardiology (ACC) Annual Scientific Sessions 2017, 69, n° 11, Supplement (21 mars 2017): 1784.
- 111) Chami, Ahmad Tarek, et Chang Kim. « CANNABIS ABUSE AND RISK FOR MYOCARDIAL INFARCTION: A POPULATION BASED STUDY ». *Journal of the American College of Cardiology*, American College of Cardiology (ACC) Annual Scientific Sessions 2017, 69, n° 11, Supplement (21 mars 2017): 6.
- 112) Afshar, Maryam, Niraj Karki, Peter Chernetk, Phyo Thet, Binita Sapkota, Swosti R. Magar, Muhammad Ameen, Sridhar Chilimuri, et Jonathan Bella. « Relationship Between Marijuana Use and Hospitalization for Acute Coronary Syndrome ». *Journal of the American College of Cardiology* 69, n° 11 Supplement (29 novembre 2017): 84.
- 113) Draz, Eman I., Mervat M. Oreby, Eman A. Elsheikh, Lamia A. Khedr, et Salwa A. Atlam. « Marijuana use in acute coronary syndromes ». *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 43, n° 5 (3 septembre 2017): 576-82.
- 114) Vinsonneau, Ulric, Philippe Castellant, Romain Didier, Pierre-Philippe Nicol, Mickael Herault, Gwenole Rohel, Marie Piquemal, et al. « 0124: Evaluation of cannabis abuse and epidemiology in 61 young adults aged less than 35 years old hospitalized for acute coronary syndrome ». *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 25es Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie – 14-17 janvier 2015 –Palais des Congrès, Paris, 7, n° 1 (1 janvier 2015): 7-8.
- 115) Mukamal, Kenneth J., Malcolm Maclure, James E. Muller, et Murray A. Mittleman. « An Exploratory Prospective Study of Marijuana Use and Mortality Following Acute Myocardial Infarction ». *American heart journal* 155, n° 3 (mars 2008): 465-70.

- 116) Frost, Lauren, Elizabeth Mostofsky, Joshua I. Rosenbloom, Kenneth J. Mukamal, et Murray A. Mittleman. « Marijuana use and long-term mortality among survivors of acute myocardial infarction ». *American Heart Journal* 165, n° 2 (1 février 2013): 170-75.
- 117) Johnson-Sasso, Cecelia P., David Kao, et Lori A. Walker. « MARIJUANA USE AND SHORT-TERM OUTCOMES IN PATIENTS HOSPITALIZED FOR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ». *Journal of the American College of Cardiology* 67, n° 13, Supplement (5 avril 2016): 569.
- 118) Isbell, H., C. W. Gorodetzky, D. Jasinski, U. Claussen, F. von Spulak, et F. Korte. « Effects of Delta-9-Trans-Tetrahydrocannabinol in Man ». *Psychopharmacologia* 11, n° 2 (1967): 184-88.
- 119) Beaconsfield, Peter, Jean Ginsburg, et Rebecca Rainsbury. « Marihuana Smoking ». *New England Journal of Medicine* 287, n° 5 (3 août 1972): 209-12.
- 120) Weiss JL, Watanabe AM, Lemberger L, Galanter IM, Wyatt RJ, Cardon PV. Cardiovascular effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in man. *Clin Pharmacol Ther* 1972;286(13):671-84.
- 121) Clark, S. C., C. Greene, G. W. Karr, K. L. MacCannell, et S. L. Milstein. « Cardiovascular Effects of Marihuana in Man ». *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 52, n° 3 (1 juin 1974): 706-19.
- 122) Johnson, Stephen, et Edward F. Domino. « Some Cardiovascular Effects of Marihuana Smoking in Normal Volunteers ». *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 12, n° 5 (1 septembre 1971): 762-68.
- 123) Benowitz, N. L., J. Rosenberg, W. Rogers, J. Bachman, et R. T. Jones. « Cardiovascular Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Autonomic Nervous Mechanisms ». *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 25, n° 4 (avril 1979): 440-46.

- 124) Prakash, Ravi, Wilbert S. Aronow, Max Warren, Wayne Lavery, et Louis A. Gottschalk. « Effects of Marijuana and Placebo Marijuana Smoking on Hemodynamics in Coronary Disease ». *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 18, n° 1 (1 juillet 1975): 90-95.
- 125) Tashkin, D. P., J. A. Levisman, A. S. Abbasi, B. J. Shapiro, et N. M. Ellis. « Short-Term Effects of Smoked Marijuana on Left Ventricular Function in Man ». *Chest* 72, n° 1 (juillet 1977): 20-26.
- 126) Renault, Pierre F., Charles R. Schuster, Daniel X. Freedman, Branimar Sikic, Dorothy Nebel de Mello, et Angelos Halaris. « Repeat Administration of Marijuana Smoke to Humans ». *Archives of General Psychiatry* 31, n° 1 (1 juillet 1974): 95-102.
- 127) Malit, L. A., R. E. Johnstone, D. I. Bourke, R. A. Kulp, V. Klein, et T. C. Smith. « Intravenous Delta9-Tetrahydrocannabinol: Effects of Ventilatory Control and Cardiovascular Dynamics ». *Anesthesiology* 42, n° 6 (juin 1975): 666-73.
- 128) R. T. Jones, N. Benowitz, J. Bachman. Clinical studies of cannabis tolerance and dependence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1976, 282, 221.
- 129) R. T. Jones, N. L. Benowitz, R. I. Herning. Clinical relevance of cannabis tolerance and dependence. *J. Clin. Pharmacol.* 1981, 21, 143S.
- 130) Benowitz, Neal L., et Reese T. Jones. « Cardiovascular and Metabolic Considerations in Prolonged Cannabinoid Administration in Man ». *The Journal of Clinical Pharmacology* 21, n° S1 (9 août 1981): 214S-223S.
- 131) Kanakis C, Pouget M, Rosen KM. Lack of cardiovascular effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in chemically denervated men. *Ann Intern Med* 1979;91:571–574.
- 132) Ponto, Laura L. Boles, Daniel S. O’Leary, Julie Koepfel, Robert I. Block, G. Leonard Watkins, John C. W. Richmond, Christine A. Ward, Dean A. Clermont, Beth A. Schmitt, et Richard D. Hichwa. « Effect of Acute Marijuana on Cardiovascular

Function and Central Nervous System Pharmacokinetics of [15O]Water: Effect in Occasional and Chronic Users ». *The Journal of Clinical Pharmacology* 44, n° 7 (1 juillet 2004): 751-66.

133). Kanakis C Jr, Pouget JM, Rosen KM: The effects of Delta- 9-tetrahydrocannabinol (cannabis) on cardiac performance with and without beta blockade. *Circulation* 1976;53:703-707.

134) Gash A, Karliner JS, Janowsky D, Lake CR. Effects of smoking marihuana on left ventricular performance and plasma norepinephrine: studies in normal men. *Ann Intern Med* 1978; 89:448–452.

135) Kochar MS, Hosko MJ: Electrocardiographic effects of marihuana. *JAMA* 1973;225:25-27.

136) Roth WT, Tinkleinberg JR, Kopell BS, Hollister LE: Continuous electrocardiographic monitoring during marihuana intoxication. *Clin Pharmacol Ther* 1973;14:533-540.

137) Aronow, Wilbert S., et John Cassidy. « Effect of Marihuana and Placebo-Marihuana Smoking on Angina Pectoris ». *New England Journal of Medicine* 291, n° 2 (11 juillet 1974): 65-67.

138) Aronow, Wilbert S., et John Cassidy « Effect of Smoking Marihuana and of a High-Nicotine Cigarette on Angina Pectoris ». *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 17, n° 5 (1 mai 1975): 549-54.

139) Bonz, Andreas; Laser, Martin; Küllmer, Sina; Kniesch, Silke; Babin-Ebell, Jörg*; Popp, Verena; Ertl, Georg; Wagner, Jens Andreas Cannabinoids Acting on CB1 Receptors Decrease Contractile Performance in Human Atrial Muscle *Journal of Cardiovascular Pharmacology*: April 2003 - Volume 41 - Issue 4 - p 657-664

140) Formukong, E. A., A. T. Evans, et F. J. Evans. « The Inhibitory Effects of Cannabinoids, The Active Constituents of Cannabis Sativa L. on Human and Rabbit

Platelet Aggregation ». *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 41, n° 10 (1 octobre 1989) : 705-9.

- 141) Levy R, Schurr A, Nathan I, Dvilanski A, Livne A. Impairment of ADP-induced platelet aggregation by hashish components. *Thromb Haemost* 1976; 36: 634-40.
- 142) Deusch, Engelbert, Hans Georg Kress, Birgit Kraft, et Sibylle A. Kozek-Langenecker. « The Procoagulatory Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Human Platelets ». *Anesthesia & Analgesia* 99, n° 4 (octobre 2004): 1127.
- 143) De Angelis V, Koekman AC, Weeterings C, Roest M, de Groot PG, Herczenik E, et al. Endocannabinoids control platelet activation and limit aggregate formation under flow. *PLoS One*.2014;9(9):e108282.
- 144) Catani, Maria & Gasperi, Valeria & Catanzaro, Giuseppina & Baldassarri, S & Bertoni, Alessandra & Sinigaglia, Fabiola & Avigliano, L & Maccarrone, Mauro. (2010). Human Platelets Express Authentic CB1 and CB2 Receptors. *Current neurovascular research*. 7. 311-8.
- 145) Heiden D, Rodvien R, Jones R, et al. Effects of oral delta-9-tetrahydrocannabinol on coagulation. *Thromb Res* 1980;17:885–9.
- 146) Williams, Julie C., Thomas W. Klein, Bruce A. Goldberger, John W. Sleasman, Nigel Mackman, et Maureen M. Goodenow. « Δ9-Tetrahydrocannabinol (THC) enhances lipopolysaccharide-stimulated tissue factor in human monocytes and monocyte-derived microvesicles ». *Journal of Inflammation (London, England)* 12 (12 juin 2015).
- 147) Sugamura K, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Activated endocannabinoid system in coronary artery disease and antiinflammatory effects of cannabinoid 1 receptor blockade on macrophages. *Circulation* 2009;119:28-36 .

- 148) Han KH, Lim S, Ryu J, et al. CB1 and CB2 cannabinoid receptors differentially regulate the production of reactive oxygen species by macrophages. *Cardiovasc Res.* 2009;84:378–386.
- 149) Yuan M, Kiertscher SM, Cheng Q, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol regulates Th1/Th2 cytokine balance in activated human T cells. *J Neuroimmunol.* 2002;133:124–131.
- 150) Rajesh M, Mukhopadhyay P, Batkai S, et al. CB2-receptor stimulation attenuates TNF-alpha-induced human endothelial cell activation, transendothelial migration of monocytes, and monocyte-endothelial adhesion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:H2210–H2218.
- 151) Rajesh M, Mukhopadhyay P, Hasko G, et al. Cannabinoid-1 receptor activation induces reactive oxygen species-dependent and -independent mitogen-activated protein kinase activation and cell death in human coronary artery endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 2010;160:688–700.
- 152) Rajesh M, Mukhopadhyay P, Hasko G, et al. CB2 cannabinoid receptor agonists attenuate TNF-alpha-induced human vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Br J Pharmacol.* 2008;153:347–357.
- 153) Rajesh M, Mukhopadhyay P, Hasko G, et al. Cannabinoid CB1 receptor inhibition decreases vascular smooth muscle migration and proliferation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;377: 1248–1252.
- 154) Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:1547–1560.
- 155) O'Leary DH, Reuwer AQ, Nissen SE, et al. Effect of rimonabant on carotid intima-media thickness (CIMT) progression in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome: the AUDITOR trial. *Heart.* 2011;97:1143–1150.

- 156) Topol EJ, Bousser MG, Fox KA, et al. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:517–523.
- 157) Korantzopoulos P, Liu T, Papaioannides D et al. Atrial fibrillation and marijuana smoking. *Int J Clin Pract*, 2008; 62: 308–313.
- 158) Kosior DA, Filipiack KJ, Stolarz P, Opolski G. Paroxymal atrial fibrillation in ayong female patient following marihuana intoxication– a case report of possible association. *Med Sci Monit* 2000;6: 386–9.
- 159) Sing GK. Atrial fibrillation associated with marijuana use. *Pediatr Cardiol* 2000; 21(3): 284.
- 160) Fisher BAC, Ghuran A, Vadamalai V, Antonios TF (2005) Cardiovascular complications induced by cannabis smoking: a case report and review of literature. *Emerg Med J* 22:679–680
- 161) SamuelMenahem Cardiac asystole following cannabis (marijuana) usage – Additional mechanism for sudden death? *Forensic Sci Int*. 2013 Dec 10;233(1-3):e3-5. Epub 2013 Oct 14.
- 162) Romero-Puche AJ, Trigueros-Ruiz N, Cerdan-Sanchez MC, Perez- Lorente F, Roldan D, Vicente-Vera T. Brugada electrocardiogram pattern induced by cannabis. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65(9): 856_8.
- 163) Rezkalla SH, Sharma P, Kloner RA. Coronary no-flow and ventricular tachycardia associated with habitual marijuana use. *Ann Emerg Med* 2003; 42(3): 365_9.
- 164) Wang X, Nie S-P. The coronary slow flow phenomenon: characteristics, mechanisms and implications. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2011;1(1):37-43.

- 165) Erbay AR, Turhan H, Senen K et al. Documentation of slow coronary flow by the thrombolysis in myocardial infarction frame count in habitual smokers with angiographically normal coronary arteries. *Heart Vessels*, 2004; 19: 271–274.
- 166) Wagner JA, Abesser M, Karcher J, et al. Coronary vasodilator effects of endogenous cannabinoids in vasopressin-precontracted unpaced rat isolated hearts. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46:348–355.
- 167) Morales P., Hurst D.P., Reggio P.H. (2017) Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. In: Kinghorn A., Falk H., Gibbons S., Kobayashi J. (eds) *Phytocannabinoids. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, vol 103. Springer, Cham
- 168) T.-C.Wu, D. P. Tashkin, B. Dhahed, and J. E. Rose, “Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco,” *New England Journal of Medicine*, vol. 318, no. 6, pp. 347–351, 1988.
- 169) Coronary no-flow and ventricular tachycardia associated with habitual marijuana use Rezkalla, Shereif H et al.. *Annals of Emergency Medicine* , Volume 42 , Issue 3 , 365 – 369
- 170) Khouzam, Rami N., Rajesh Kabra, et Mohamad Khaled Soufi. « Marijuana, bigeminal premature ventricular contractions and sluggish coronary flow: Are they related? » *Journal of Cardiology Cases* 8, n° 4 (1 octobre 2013): 121-24.
- 171) Marilyn A. Huestis, Allan Barnes, Michael L. Smith « Estimating the Time of Last Cannabis Use from Plasma Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-Carboxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Concentrations ». *Clinical Chemistry* Dec 2005, 51 (12) 2289 - 2295;
- 172) Singh NN, Pan Y, Muengtaweepansa S, Geller TJ, Cruz-Flores S. Cannabis-related stroke: case series and review of literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:555–560.

- 173) Mateo I, Pinedo A, Gomez-Beldarrain M, Basterretxea JM, Garcia-Monco JC. Recurrent stroke associated with cannabis use. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2005;76:435–437
- 174) Finsterer J, Christian P, Wolfgang K. Occipital stroke shortly after cannabis consumption. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;106:305–308.
- 175) Barnes D, Palace J, O'Brien MD. Stroke following marijuana smoking. *Stroke* 1992; 23:1381.
- 176) Santos AF, Rodriguez M, Mare´ R, Ferreira C, Soares-Fernandes J, Rocha J. Recurrent stroke in a young cannabis user. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26(1):e41-e42.
- 177) Westover AN, McBride S, Haley RW. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:495–502.
- 178) Wolff V, Lauer V, Rouyer O, et al. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction a prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke* 2011;42:1778–80.
- 179) Valérie Wolff, Ielyzaveta Zinchenko, Véronique Quenardelle, Olivier Rouyer, Bernard Geny Characteristics and Prognosis of Ischemic Stroke in Young Cannabis Users Compared With Non-Cannabis Users *Journal of the American College of Cardiology* Nov 2015, 66 (18) 2052–2053;
- 180) Geibprasert S, Gallucci M, Krings T. Addictive illegal drugs: structural neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:803–8
- 181) Peyrot I, Garsaud AM, Saint-Cyr I, Quitman O, Sanchez B, Quist D. Cannabis arteritis: a new case report and a review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:388–391.

- 182) Ambrecht GL, Malbrain ML, Coremans P, Verbist L, Verhaegen H. Acute renal infarction and heavy marijuana smoking. *Nephron* 1995; 70:494–496.
- 183) Corvi F, Querques G, Lattanzio R, Preziosa C, Parodi MB, Bandello F. Central retinal vein occlusion in a young patient following cannabis smoke inhalation. *Eur J Ophthalmol.* 2014;24(3): 437–40.
- 184) Cascini F, Aiello C, Di Tanna G. Increasing delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC) content in herbal cannabis over time: systematic review and meta-analysis. *Curr Drug Abuse Rev.* 2012 Mar;5(1):32-40.
- 185) ElSohly, Mahmoud A., Zlatko Mehmedic, Susan Foster, Chandrani Gon, Suman Chandra, et James C. Church. « Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995–2014): Analysis of Current Data in the United States ». *Cannabinoids and Psychotic Disorders* 79, n° 7 (1 avril 2016): 613-19.
- 186) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Understanding the ‘Spice’ phenomenon. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities: EMCDDA; 2009.
- 187) Seely KA, Lapoint J, Moran JH, et al. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;39:234–243.
- 188) Banister, S. D. *et al.* Pharmacology of indole and indazole synthetic cannabinoid designer drugs AB-FUBINACA, ADB-FUBINACA, AB-PINACA, ADB-PINACA, 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, ADBICA, and 5F-ADBICA. *ACS Chem. Neurosci.* 6, 1546–1559 (2015).
- 189) Monika Chmelikova, Lukas Pacala, Lenka Spinarova, Anna Vaskua Association of polymorphisms in the endocannabinoid system genes with myocardial infarction and plasma cholesterol levels *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015 Dec; 159(4):535-539.

- 190) Hafid Ait-Oufella, Alain Tedgui, Ziad Mallat L'athérosclérose : une maladie inflammatoire Sang Thrombose Vaisseaux 2008 ; 20, n° 1 : 25-33
- 191) Staiculescu MC, Foote C, Meininger GA, Martinez-Lemus LA. The Role of Reactive Oxygen Species in Microvascular Remodeling. Csanyi G, ed. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(12):23792-23835.
- 192) J. Delourme ,C. Delattre , P. Godard, F. Steenhouwer , N. Just. Conséquences respiratoires de l'inhalation d'herbe de cannabis frelatée Revue des Maladies Respiratoires Vol 26, N° 5 - mai 2009 pp. 552-556
- 193) Ravi D, Ghasemiesfe M, Korenstein D, et al. Associations between marijuana use and cardiovascular risk factors and outcomes: a systematic review [published online January 23, 2018]. *Ann Intern Med*.
- 194) Rajavashisth TB, Shaheen M, Norris KC, Pan D, Sinha SK, Ortega J, et al. Decreased prevalence of diabetes in marijuana users: crosssectional data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *BMJ Open*. 2012;2:e000494.
- 195) Vidot DC, Prado G, Hlaing WM, Arheart KL, Messiah SE. Emerging issues for our nation's health: the intersection of marijuana use and cardiometabolic disease risk. *J Addict Dis*. 2014;33:1-8.
- 196) Penner EA, Buettner H, Mittleman MA. The impact of marijuana use on glucose, insulin, and insulin resistance among US adults. *Am J Med*. 2013;126:583-9.
- 197) Bancks MP, Pletcher MJ, Kertesz SG, Sidney S, Rana JS, Schreiner PJ. Marijuana use and risk of prediabetes and diabetes by middle adulthood: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Diabetologia*. 2015;58:2736-44.
- 198) Muniyappa R, Sable S, Ouwerkerk R, Mari A, Gharib AM, Walter M, et al. Metabolic effects of chronic cannabis smoking. *Diabetes Care*. 2013;36:2415-22.

- 199) Rodondi N, Pletcher MJ, Liu K, Hulley SB, Sidney S; Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Marijuana use, diet, body mass index, and cardiovascular risk factors (from the CARDIA study). *Am J Cardiol*. 2006;98:478-84.
- 200) Danielsson AK, Lundin A, Yaregal A, Östenson CG, Allebeck P, Agardh EE. Cannabis use as risk or protection for type 2 diabetes: a longitudinal study of 18 000 Swedish men and women. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6278709.
- 201) Hayatbakhsh, M. R., M. J. O'Callaghan, A. A. Mamun, G. M. Williams, A. Clavarino, and J. M. Najman. 2010. Cannabis use and obesity and young adults. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 36(6):350–356.
- 202) Ngueta G, Bélinger RE, Laouan-Sidi EA, Lucas M. Cannabis use in relation to obesity and insulin resistance in the Inuit population. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23:290-5.
- 203) Warren, M., K. Frost-Pineda, and M. Gold. 2005. Body mass index and marijuana use. *Journal of Addictive Diseases* 24(3):95–100.
- 204) Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9- tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:352–363.
- 205) Craft RM, Marusich JA, Wiley JL. Sex differences in cannabinoid pharmacology: A reflection of differences in the endocannabinoid system? *Life sciences*. 2013;92(8-9):476-481.
- 206) Mach F, Montecucco F, Steffens S. Cannabinoid receptors in acute and chronic complications of atherosclerosis. *British Journal of Pharmacology*. 2008;153(2):290-298.
- 207) Busse F, Omid L, Timper K, Leichtle A, Windgassen M, Kluge E, Stumvoll M. Lead poisoning due to adulterated marijuana. *N Engl J Med*. 2008 Apr 10;358(15):1641-2.

208) Caligiani A., Palla G., Bernardelli B., GC-MS analysis of hashish samples: a case of adulteration with colophony , Journal of Forensic Sciences, vol.51, n°5, 2006, p.1096-1100.

ANNEXES

Annexe 1 : CARE statement 2013



Checklist CARE (2013) des informations à inclure dans un rapport de cas

Section	Item	Description	Figure	page n°
Titre	1	Le titre devrait comporter le terme "rapport de cas" avec l'élément d'intérêt principal		
Mots clés	2	2 à 5 mots clés précisant les domaines couverts par le rapport de cas		
Résumé	3a	Introduction—Qu'est-ce qui rend ce cas unique ? Qu'est-ce qu'il apporte à la littérature médicale ?		
	3b	Les principaux symptômes du patient et les signes cliniques importants		
	3c	Les principaux diagnostics, traitements et issue des soins.		
	3d	Conclusion—Quels sont les principaux enseignements à tirer de ce cas ?		
Introduction	4	Un ou deux paragraphes résumant pourquoi ce cas est unique, avec des références		
Antécédents et histoire des problèmes de santé	5a	Informations démographiques non identifiantes et autres caractéristiques du patient		
	5b	Plaintes et symptômes principaux du patient		
	5c	Antécédents familiaux, médicaux et psychosociaux en incluant les informations génétiques pertinentes (cf. frise chronologique).		
	5d	Prise en charge antérieure avec son résultat		
Examen clinique	6	Décrire les éléments pertinents de l'examen dirigé et les anomalies importantes de l'examen complet		
Frise chronologique	7	Moments importants de l'histoire du patient, présentés sous forme de frise chronologique.		
Prise en charge diagnostique	8a	Examens réalisés (notamment examen physique, biologie, imagerie, questionnaires)		
	8b	Obstacles diagnostiques (tels que l'accès aux soins, les ressources financières ou les barrières culturelles)		
	8c	Raisonnement diagnostiques avec les hypothèses évoquées		
	8d	Éléments pronostiques le cas échéant (comme la stadification en oncologie)		
Prise en charge thérapeutique	9a	Interventions réalisées (médicamenteuses, chirurgicales, préventives, soins auto-administrés)		
	9b	Modalités d'administration des traitements (forme galénique, dosage, durée)		
	9c	Modifications de la prise en charge thérapeutique prévue (avec leur justification)		
Suivi et issue des soins	10a	Issue des soins du point de vue du médecin et du patient (si approprié)		
	10b	Résultats des examens complémentaires importants, diagnostiques ou autres,		
	10c	Observance et tolérance du traitement (comment ont-elles été évaluées ?)		
	10d	Effets indésirables ou inattendus		
Discussion	11a	Points forts et limites de la prise en charge du cas		
	11b	Discussion des données bibliographiques pertinentes		
	11c	Justification des conclusions, notamment des liens de causalité proposés		
	11d	Messages clés de ce rapport de cas		
Point de vue du patient	12	Quand cela est approprié, le patient devrait relater son expérience des soins reçus		
Consentement éclairé	13	Le patient a-t-il donné un consentement éclairé ? (à fournir sur demande)	Oui	Non

Annexe 2: STROBE Statement 2007

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) Cohort study—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	Cohort study—Report numbers of outcome events or summary measures over time Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

STROBE Statement—Items to be included when reporting observational studies in a conference abstract

Item	Recommendation
Title	Indicate the study's design with a commonly used term in the title (e.g cohort, case-control, cross sectional)
Authors	Contact details for the corresponding author
Study design	Description of the study design (e.g cohort, case-control, cross sectional)
Objective	Specific objectives or hypothesis
Methods	
Setting	Description of setting, follow-up dates or dates at which the outcome events occurred or at which the outcomes were present, as well as any points or ranges on other time scales for the outcomes (e.g., prevalence at age 18, 1998-2007).
Participants	<p><i>Cohort study</i>—Give the most important eligibility criteria, and the most important sources and methods of selection of participants. Describe briefly the methods of follow-up</p> <p><i>Case-control study</i>—Give the major eligibility criteria, and the major sources and methods of case ascertainment and control selection</p> <p><i>Cross-sectional study</i>—Give the eligibility criteria, and the major sources and methods of selection of participants</p> <hr/> <p><i>Cohort study</i>—For matched studies, give matching and number of exposed and unexposed</p> <p><i>Case-control study</i>—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case</p>
Variables	Clearly define primary outcome for this report.
Statistical methods	Describe statistical methods, including those used to control for confounding
Results	
Participants	Report Number of participants at the beginning and end of the study
Main results	<p>Report estimates of associations. If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period</p> <p>Report appropriate measures of variability and uncertainty (e.g., odds ratios with confidence intervals)</p>
Conclusions	General interpretation of study results

Annexe 3 : CONSORT Statement 2010

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
TITRE & RESUME			
	1a	Identification en tant qu' "essai randomisé" dans le titre	
	1b	Résumé structuré du plan d'essai, méthodes, résultats et conclusions	
INTRODUCTION			
Contexte et objectifs	2a	Contexte scientifique et explication du bien-fondé	
	2b	Objectifs spécifiques et hypothèses	
MÉTHODES			
Plan de l'essai	3a	Description du plan de l'essai (tel que : groupes parallèles, plan factoriel) en incluant les ratios d'allocation	
	3b	Changements importants de méthode après le début de l'essai (tel que les critères d'éligibilité), en expliquer la raison	
Participants	4a	Critères d'éligibilité des participants	
	4b	Structures et lieux de recueil des données	
Interventions	5	Interventions pour chaque groupe avec suffisamment de détails pour pouvoir reproduire l'étude, en incluant comment et quand elles ont été véritablement conduites	
Critères de jugement	6a	Critères "à priori" de jugement principal et secondaires entièrement définis, en incluant comment et quand ils ont été évalués	
	6b	Changement quelconque de critères de jugement après le début de l'essais, en expliquer la raison	
Taille de l'échantillon	7a	Comment la taille de l'échantillon a-t-elle été déterminé ?	
	7b	Quand cela est applicable, explication des analyses intermédiaires et des règles d'arrêt	
RANDOMISATION			
Production de la séquence	8a	Méthode utilisée pour générer la séquence d'allocation par tirage au sort	
	8b	Type de randomisation, en incluant les détails relatifs à une méthode de restriction (comme par ex. : par blocs, avec la taille des blocs)	
Mécanisme	9	Mécanisme utilisé pour mettre en œuvre la séquence d'allocation	

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
d'assignation secrète		randomisée (comme par exemple : l'utilisation d'enveloppes numérotées séquentiellement), en décrivant chaque mesure prise pour masquer l'allocation jusqu'à l'assignation des interventions.	
Mise en oeuvre	10	Qui a généré la séquence d'allocation, qui a enrôlé les participants et qui a assigné les participants à leurs groupes	
Aveugle	11a	Au cas où, décrire qui a été en aveugle après l'assignation des interventions (par exemple, les participants, les administrateurs de traitement, ceux qui évaluent les résultats) et comment ont-ils été empêchés de savoir	
	11b	Si approprié, description de la similitude des interventions	
Méthodes statistiques	12a	Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes au regard des critères de jugement principal et secondaires	
	12b	Méthodes utilisées pour des analyses supplémentaires, telles que des analyses de sous-groupes ou des analyses ajustées	

RESULTATS			
Flux des participants (un diagramme est fortement conseillé)	13a	Pour chaque groupe, le nombre de participants qui ont été assignés par tirage au sort, qui ont reçu le traitement qui leur était destiné, et qui ont été analysés pour le critère de jugement principal	
		Pour chaque groupe, abandons et exclusions après la randomisation, en donner les raisons	
Recrutement	14a	Dates définissant les périodes de recrutement et de suivi	
	14b	Pourquoi l'essai a-t-il pris fin ou a été interrompu	
Données initiales	15	Une table décrivant les caractéristiques initiales démographiques et cliniques de chaque groupe	
Effectifs analysés	16	Nombre de participants (dénominateur) inclus dans chaque analyse en précisant si l'analyse a été faite avec les groupes d'origine	
Critères de jugement et estimations	17a	Pour chaque critère de jugement principal et secondaire, donner les résultats pour chaque groupe, et la taille estimée de l'effet ainsi que sa précision (comme par ex. : intervalles de confiance à 95%)	
	17b	Pour les variables binaires, une présentation de la taille de l'effet en valeurs absolues et relatives est recommandée	
Analyses accessoires	18	Résultats de toute analyse supplémentaire réalisée, en incluant les analyses en sous-groupes et les analyses ajustées, et en distinguant les analyses spécifiées a priori des analyses exploratoires	

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
Risques	19	Tous les risques importants ou effets secondaires inattendus dans chaque groupe (pour un conseil détaillé voir ' <i>CONSORT for harms</i> ')	
DISCUSSION			
Limitations	20	Limitations de l'essais, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécision, et au cas où, en tenant compte de la multiplicité des analyses	
"Généralisabilité"	21	"Généralisabilité" (validité externe, applicabilité) des résultats de l'essai	
Interprétation	22	Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfiques/risques et de possibles autres faits pertinents	
INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES			
Enregistrement	23	Numéro d'enregistrement de l'essai en précisant le registre utilisé	
Protocole	24	Où le protocole complet de l'essai peut-il être consulté, si possible	
Financement	25	Sources de financement et autres ressources (par ex. : fourniture de médicaments), rôle des donateurs	

Annexe 4 : PRISMA Statement 2009

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

Annexe 5 : Résultats études de cas p111-119

Annexe 6 : Résultats études observationnelles p120-125

Hypothèse d'un lien causale p120

Association temporelle : Facteur déclenchant p121

Association statistique p122-123

Caractéristiques du syndrome coronarien aigue p124

Mortalité cardiovasculaire et facteur pronostic p125

Annexe 7 : Résultats études expérimentales p126-137

Effets cardiovasculaires aigus du cannabis p126-131

Effets du cannabis sur la coagulation p131-133

Rôle du système endocannabinoïde dans l'athérosclérose p133-137

Auteurs	Date	Qualité	Age / Sexe	Antécédents / FDRCV	Produit / Délai	Symptôme	ECG	Enzymes cardiaque/toxicologie/Autres	Echocardiographie	Coronarographie / IRM / Rapport autopsie	Traitement	Evolution
Arora et al (37)	2012	23/30	37 / M	Absence / HTA traité, IMC 34	Cannabis et Viagra / Cannabis au moment de la douleur, Viagra (2cp) 36h avant	DT	SusST latéral puis inférieur	TnC + / THC + dans urine / NC	NC	Normale	Double anti agrégation et héparine	Favorable, sortie à 48h avec Échographie normale
Bachs et al (38)	2001	26/30	39 / M	Absence / NC	Cannabis / NC	DT / Décès	NC	NC / THC + dans sang et urine/ NC	NC	Signes d'IDM ancien et récent / athérosclérose diffuse	Décès	Décès
Bachs et al (38)	2001	26/30	43 / M	IDM a 38 ans / NC	Cannabis / NC	Décès	NC	NC / THC + dans sang / NC	NC	Signes d'IDM récent / Athérosclérose diffuse	Décès	Décès
Bailly et al(39)	2008	24/30	36 / F	Absence / Tabac	Cannabis 10 joints par jour depuis 20 ans changement dealer (produit) depuis 5 jours / NC	DT depuis 5 jours	SusST antérieur	TnC +/ NC / NC	NC	Occlusion IVA	Thromboaspiration compliquée d'un dissection rétrograde sur tronc commun et circonflexe , 4 stent	Favorable avec ST persistant en V2
Basnet et al (40)	2009	28/30	17 / M	Absence / Absence	Cannabis / Moins de 12heures	DT	SusST latéral	TnC +/ THC + dans urine / NC	Hypokinésie apicale FEVG normale	Normale / IRM : Hypokinésie apex ventriculaire gauche avec T2 sous endocardique / Biopsie négatif pour myocardite	Amlor	Favorable, échographie normale a 1 mois et 9 mois absence de récurrence après arrêt du cannabis
Bilbault et al (41)	2010	24/30	23 / M	Absence / Tabac	Cannabis (2 joints par jour) / 1 heure	DT / ACR	FV puis SusST antérieur	TnC +/ THC + dans urine /Bilan Thrombophilie -	NC	Thrombose proximale IVA	Désobstruction mécanique puis Stent	Favorable avec sortie à J5
Bilbault et al (41)	2010	24/30	29 / M	Absence / Tabac	Cannabis journalier / 1,5 heures	DT	SusST antérieur	TnC + / THC + dans urine / Bilan Thrombophilie -	NC	Thrombose proximale IVA	Désobstruction mécanique puis Stent	Favorable avec sortie à J5
Biyik et al (42)	2012	19/30	19 / M	Absence / Tabac	Cannabis / Consommation 1h avant douleur puis pour 2eme épisode 3 heures avant	DT	SusSt antérieur	NC / NC / Bilan Thrombophilie -	NC	Thrombus et occlusion IVA proximale ainsi que pour 2eme épisode de SCA	Aspiration / Double anti agrégation	Récidive à J45 après consommation cannabis / occlusion LAD / Suivi 1 an absence de récurrence après arrêt cannabis
Caldicott et al (43)	2005	27/30	21 / M	Absence / Absence	Cannabis alcool / Moins de 12 heures	DT	SusST inférieur	TnC et CKMB normal à l'entrée, CKMB + a 12H / THC + dans urine / Bilan Thrombophilie -	Normal puis hypokinésie anteroapicale lors de la coro	Embole proximale IVA et occlusion complète distale	Stent actif sur lésion proximale	Evolution favorable sortie à J5

Annexe 5 : Résultats des études de Cas

Canga et al (44)	2011	23/30	28 / M	Absence / Tabac	Cannabis (3 joints par semaine) / dernière consommation 2h	DT	SusST antéro-septale	TnC + / NC / bilan Thrombophilie -	Hypokinésie antérieur, antéroseptale antérolatéral et apical , FEVG 35%	Thrombus et occlusion IVA proximale	Aspiration et stent nu	Evolution favorable, sortie à J6
Capelli et al (45)	2008	28/30	30 / M	Absence / Tabac	Cannabis (2-3 joints par semaine) / 2 heures	DT/ ACR	SusST Antérolatéral puis FV	TnC + / THC + dans urine / bilan Thrombophilie -	Hypokinésie anteroapicale et apicale	Thrombus proximale IVA	Aspiration et stent actif	Evolution favorable et sortie à J7
Casier et al (46)	2014	28/30	52 / M	OH, AOMI / Tabac, HTA	Cannabis / 2 heures	ACR	Asystolie puis SusST antérieur et inferieur	TnC + / THC + dans urine / NC	FEVG altérée Hypoakinésie antérieur, latéral, apical	Vasospasme IVA	Nitrates intracoronarien , vasodilatateur IV et agent inotropique	TV à J3 : défibrillation, MCE et antiarythmique. Décès : Autopsie athérosclérose non significatif
Casier et al (46)	2014	28/30	23 / M	Absence / Absence	Cannabis / NC	ACR	SusST inferoposterieur et antérolatéral	TnC + /THC + dans urine / bilan FDRCV négatif	NC	Occlusion IVA ostial et ACD proximale	Aspiration et stents des 2 lésions	Choc cardiogénique : ballon Intraortique puis assistance biventriculaire , transplantation cardiaque à 3 mois .
Casier et al (46)	2014	28/30	28 / M	Arthroscopie de la hanche / Absence	Cannabis occasionnel / NC	ACR	FV puis SusST antérieur et latéral	TnC + / THC + dans urine / bilan FDRCV homocysteinémie et triglycéréémie élevée	NC	Occlusion ostium proximal IVA, ostium branche intermediaire, sténose ostiumACD proximal.FEVG36%	Thromboaspiration et stent nu sur IVA , dose élevée de vasopresseur et agent inotropique	Défaillance multi-viscérale avec décès
Charles et al (47)	1979	21/30	25 / M	Absence / Tabac	Cannabis / 30min	DT	Onde T négative antérieure	CKMB + / NC/ NC	NC	NC / coronarographie a 3M normal	Furosemide , morphine , oxygène	Evolution favorable
Choi et al (48)	1989	22/30	17 / M	Absence / Tabac	Cannabis journalier LSD / NC, LSD 4 jours auparavant	DT	SusST inferolateral	CKMB + / urine + pour cannabis et caféine / NC	NC	NC / à J7 Normal	Nitroglycerine	Evolution favorable
Clarck et al (49)	2015	22/30	15 / M	Absence / Absence	K2 / avant arrivée au urgences	Confusion	SusST latéral	TnC + / NC / NC	FEVG normal, absence d'anomalie cinétique	NC	Absence	Observation 24h avec retour de Tnc et ECG à la normale
Clarck et al (49)	2015	22/30	17 / M	Absence / Absence	K2 / le jour d'arrivée aux urgences	DT , confusion	SusST apical	TnC + / THC - dans urine / NC	Normal	NC	Absence	Observation avec sortie à 36h
Collins et al (50)	1985	20/30	33 / F	Absence / Tabac	Cannabis /Pendant la consommation	DT, FV réduite par CEE , suivi de BAV2/1 puis BAV complet nécessitant SECT	SusST inferieur	CKMB + / THC + dans urine / NC	NC	NC	NC	Sortie à J13, coronarographie réalisée à 3 mois normale avec hypokinésie postérieure

Cruff et al (51)	2015	20/30	27 / M	Absence / Tabac	Cannabis régulier (2 joints par semaine depuis 8 ans) / NC	DT	SusST diffus	TnC + / NC / bilan Thrombophilie -	Akinésie apicale, thrombus ventriculaire gauche, FEVG 45%	Dissection proximal IVA	Stent actif avec thrombolysis TIMI grade 3	NC
Dahdouh et al (52)	2012	22/30	20 / M	Absence / Tabac	Cannabis régulier / NC	ACR nécessitant réanimation	SusST antérieur	NC / NC / Bilan Thrombophilie -	FEVG 10% thrombus apical gauche	Thrombus du TC distal occluant l'ostium de IVA	Support inotropique , oxygenation extracorporel veinoarteriel pour décharge cœur droit , shunt D-G crée par lame , ballon atriostomie	Défaillance multi viscéral de bonne évolution, transplantation cardiaque compliquée de choc septique conduisant à la mort
De Silva et al (53)	2011	27/30	51 / M	Absence / Tabac	Cannabis régulière / NC	DT	SusST antérieur SousST inférieur	NC / NC / NC	NC	Occlusion thrombotique TC, CD dominante produit collatéraux à IVA	PIBA, abciximab , angioplasty , stent nu TC a IVA	PIBA 24 heures, sortie à J5 , à 6M echo montrant FEVG a 40% avec hypokinésie antérieure
Deharo et al (54)	2017	28/30	24 / M	Absence / Tabac	Cannabis 10 joints par jour depuis 12 ans / NC	DT lors d'un match de sport	SusST inférieur	TnC + / NC / NC	Hypokinésie basale et inférieure, FEVG 55%	Occlusion thrombotique portion proximale de CD	Thromboaspiration et Abciximab puis double anti agrégation et héparine	Coro a J4 sténose 30% CD, Coro a J15 CD recanalisé , IVUS athérosclérose minime plaque perturbé avec thrombus résiduel
Duchene et al (55)	2010	27/30	45 / F	OH / Tabac 30PA	Cannabis / 10 joints la veille	Hémiplégie gauche compliquée de DT à 48h	SusST et onde Q inférieure	TnC + / THC + dans urine / bilan FDRCV et Thrombophilie -	Hypokinésie posterobasale VG , FEVG normal, absence FOP	Thrombi intraluminaux ARVG	Antiagrégant	Amélioration progressive sortie à 1 mois en rééducation
Dwivedi et al (56)	2008	26/30	23 / M	OH / Tabac, HTA	Cannabis régulier / NC	DT depuis 3 jours	SousST et onde t - inférieur antérieur étendue	NC / NC / NC	NC	Refus de coronarographie	Traitement médical	Evolution favorable, Coro scanner de stress a 6 semaines ischémie réversible apicale et apicoantérieure
Dwivedi et al (56)	2008	26/30	50 / M	Absence / Tabac	Cannabis régulier / NC	DT	SUSST antero-septo lateral	CKmb + / NC / NC	NC	NR car absence de moyen du patient	Thrombolytique	Evolution favorable
Filali et al (57)	2013	25/30	40 / M	Absence / Absence	Cannabis quotidien / augmentation consommation depuis 1 mois, très grande quantité la veille	DT	SusSt antérieur	TnC + / NC / NC	Absence d'anomalie structurel, FEVG normal	Sténose luminal segment proximal de IVA avec dissection jusqu'à 2eme portion dissection segment proximal Cx et segment moyen CD	Pontage coronarien	Evolution favorable après chirurgie

Ghannem et al (58)	2013	26/30	24 / M	Absence / Tabac	Cannabis grand fumeur / NC	DT	BBD, SusST anteroseptal apical et miroir inférieur	NC	NC	Thrombus étendu de la distalité de TC jusqu'à IVA moyenne avec flux ralenti TIMI 2	Eptifibatide 72h et clopidogrel	Evolution favorable, coro a J2 TIMI 3 et régression partielle thrombus, coro J10 absence de thrombus, plaque inférieure a 30% IVA stable, echo hypokinésie anteroseptale avec FE 50%
Gunawardena et al (59)	2014	29/30	29 / M	Thrombocytemie immunitaire avec splénectomie, plaquettes normales Tabac, dyslipidémie non traitée	Cannabis (KG) / 4heures avant épisode, LSD 48heures auparavant	DT	SUSST inferolatéral évoluant en Sus ST anteroinferolatéral	TnC + / NC / bilan Thrombophilie et bilan FDRCV -	NC	Flux antérograde lent du contraste dans l'IVA	GTN et abciximab intracoronarienne	Evolution favorable et échographie normale
Hamilton et al (60)	2017	26/30	50 / M	NC / NC	Cannabis synthétique PB-22, AMB FUMINACA / lors de la douleur	DT et confusion	SusST inférieur	TnC + / urine + au BZD et opiacés, produit identifié PB-22 et AMB-FUMINACA / NC	Normal	Occlusion de 2 marginales	Stent actif	Evolution favorable, récurrence a 1 mois suite a consommation cocaïne
Hayiroglu et al (61)	2016	21/30	18 / M	Absence / Tabac	Cannabis / 1heure	DT	Normal puis BBD avec RIVA	TnC + / NC / bilan Thrombophilie -	Hypokinésie antérieure ventriculaire, FEVG 40%	Thrombus avec sténose significative au niveau IVA	GPIIb/IIIa	Coro de contrôle montrant résolution thrombus et échographie normale
Hodcroft et al (62)	2014	28/30	21 / M	Absence / Tabac	Cannabis régulier / NC	DT après match de foot	SusST antérolatéral, sous ST en D3	TnC + / NC / hypertriglycéridémie, hyperhomocystéinémie reste du bilan Thrombophilie -	Normal	Thrombus avec thrombolysis IVA proximal TIMI 2	Thromboaspiration altepase et abciximab intracoronarienne	Coro a J3 thrombus résiduel, echo dyskinésie apicale trt par double antiagrégation et anticoagulant par warfarin, coro a 7M avec IVUS thrombus organisé au niveau proximal et mid IVA, absence athérosclérose sous jacente
Inci et al (63)	2016	22/30	27 / M	Absence / Absence	1ère utilisation de cannabis synthétique / 1heure	DT	SusST inférieur	TnC + / NC / hyperleucocytose a éosinophilie, IGE élevée	Hypokinésie antérieure et septale	Normale	Traitement thrombolytique arrêté avant coro devant normalisation de ECG	Evolution favorable, sortie à J3 sous antiagrégant, IEC et atorvastatine
Jehangir et al (64)	2015	23/30	27 / F	Absence / Tabac	Cannabis régulière / NC	2 épisodes DT	Normale, puis SusST inférieur miroir anteroseptal	TnC + / THC + dans urine / bilan Thrombophilie -, hyperlipidémie	Akinésie antérieure FEVG 40%	Sténose 99% IVA	Revascularisation	NC

Karabag et al (65)	2015	26/30	26 / M	Absence / Absence	Kubar (4 ans) et Bonsaï(2ans) , cannabis(6 ans) / le même jour	DT	SusST inférieur	TnC +, IRA / NC / NC	Hypokinésie septale apicale, FEVG 50%, IM moyenne	Occlusion totale de CD et 50% sténose IVA	Stent actif CD, traitement médicamenteux, dialyse	Evolution favorable, biopsie rénale NR due à la double anti agrégation
Karabulut et al (66)	2010	25/30	35 / M	Absence / Tabac	Cannabis depuis 10 ans (3 joints par jour) / 2heures	DT	SusST inférieur et onde Q	TnC + / NC / bilan cardiovasculaire normal	NC	Flux coronaire lent CD	Traitement médical avec double antiagrégant	Evolution favorable sortie à J2
Katukuri et al (67)	2016	22/30	35 / F	4 césariennes / Absence	Cannabis / 7 jours avant, J8 d'une césarienne	DT	SusST antérieur	TnC + / NC / NC	NC	Dissection IVA proximale jusqu'à apicale	Stent actif	Favorable
Kei et al (68)	2015	24/30	19 / M	Souffle cardiaque / Absence	Cannabis régulier / NC	DT	SusST inférieur et sousST anteroseptal	TnC - CKMB + / NC / NC	Large secundum CIA	Occlusion des 2 branches terminales de CD	Eptifibatide	Evolution favorable, chirurgie du defect septal
Keskin et al (69)	2016	28/30	15 / M	Absence / Absence	Bonsaï / 2heures	DT	SusST inférieur et antérolatéral	TnC + / NC / NC	2 contrastes spontanés VG , hypokinésie inférieure et postérolatérale, FEVG 40%	Normale	Diltiazem	Evolution compliquée d'AVC occipital, trt héparine. Sortie à J7 sans séquelle, IRM cardiaque à 1M ischémie postérolatérale
Kocabay et al (70)	2009	25/30	32 / M	Schizophrénie, traitement irrégulier / Tabac	Cannabis (10 joints par jour) / 3heures	DT	SusST inférieur	NC / NC / Bilan Thrombophilie -	Hypokinésie inferoseptale, postérieure, FEVG 40%	Occlusion thrombotique portion moyenne de ACD	Tirofiban	Évolution favorable, sortie à J5
Koklu et al (71)	2015	21/30	31 / M	Absence / Tabac	Bonsaï (2-3 par semaine) / 45minutes	ACR: MCE, retour en sinusale .FV a l'arrivée récupéré par CEE	SusST inférieur	NC/ NC / Bilan Thrombophilie -	NC	Thrombose à 90% de ACD	2 stents nus, tirofiban et héparine	Transfert en neuro sur hypoxie cérébrale liée à ACR
Leblanc et al (72)	2011	24/30	26 / M	Absence / Tabac	Cannabis régulier / NC	Paresthésie et aphasie lors d'un match de foot	Normal	TnC - / THC + dans urine / bilan Thrombophilie -	Akinésie apicale, 2 lésions en grelots mobiles	IRM : IDM transmural non viable de apex VG associée à thrombi	Traitement anticoagulant	Evolution favorable, Coro scanner à distance coronaires saines
Lee et al (73)	2012	19/20	42 / M	Absence / Tabac	Cannabis et sildénafil / rapidement après cannabis et sildénafil	DT lors d'un rapport sexuel	SusST septal	CKMB positif / NC / NC	NC	Pont myocardique : compression systolique à 100% de IVA avec calibre normal lors de la diastole	Traitement médicamenteux	Evolution favorable

Lindsay et al (74)	2005	24/30	48 / M	Pontage coronarien 38 ans / Tabac	Cannabis régulier / consommation avant les 2 épisodes	Angor, 24h après admission ACR suite à cannabis	ST fluctuant puis FV lors de l'ACR	Initialement TnC - / NC / NC	NC	1er coro : Sur les 3 pontage, seule la mammaire interne était perméable et subocclusion totale stent TC	Stent actif	Evolution favorable, poursuite cannabis avec diminution seuil pour angor
Lindsay et al (74)	2005	24/30	22 / M	Absence / Tabac	Cannabis régulier / Lors des 2 épisodes de douleur thoracique	DT, DT 4 jours auparavant	SusST antérolatérale, miroir inférieur	TnC - / THC + dans urine / NC	NC	Lésion significative IVA	Angioplastie et stent	Évolution favorable
Macinnes et al (75)	1984	20/30	32 / M	Absence / NC	Cannabis /Le même jour	DT compliquée d'ACR conduisant au décès	NC	NC	NC	Post mortem : sténose focale de portion proximale de Cx, ulcération portion proximale de IVA avec thrombus	Décès	Décès
Marchetti et al (76)	2016	28/30	50 / M	Absence / Tabac	Cannabis régulier/ consommation le jour même	Retrouvé décédé dans la voiture	NC	NC/ NC / Urine et sang + au cannabis	NC	Thrombose de CD proximale avec athérosclérose modérée, pas de continuité entre athérosclérose et thrombus	Décès	Décès
Mcllroy et al (77)	2016	22/30	39 / M	TVP MI / Tabac	Black Mamba cannabis synthétique / 3heures	DT suivi d'ACR sur FV nécessitant 4 CEE	SusST antérolatéral	TnC+ / Cannabinoïdes synthétique + / NC	NC	Occlusion ostiale IVA proximale / Sténose résiduelle après thrombectomie	Thrombectomie + stent actif	Évolution favorable
Mckeever et al (78)	2015	25/30	16 / M	Asthme, TDHA : trt non pris par le patient / Tabac	Cannabis régulier arrêté suite à incarcération pour vente, K2 depuis / 2heures	DT	SusST Inferolateral	TnC + / urine - pour cannabis / NC	Absence de trouble de la cinétique, fevg normal péricarde sec	Normale	Nitroglycerin IV puis verapamil	NC
Mcleod et al (79)	2002	23/30	41 / M	Absence / Absence	Cannabis + viagra / 12heures avant douleur	DT au réveil 3 jours avant	SusST inférieur	CKMB positif / NC / NC	NC	NC	Traitement médical	Epreuve d'effort négative, sortie
Mir et al (80)	2011	24/30	16 / M	Absence / Absence	K2 et cannabis / K2 1 jour avant entrée, cannabis depuis 3 semaines	DT depuis 3 jours	SusST inferolateral	TnC + / THC + dans urine / NC	Normal	Normale	NC	NC
Mir et al (80)	2011	24/30	16 / M	Absence / Absence	K2 et cannabis / K2 3 jours avant douleur, cannabis depuis 2 semaines	DT fluctuante depuis 1 semaine	SusST inferolateral	Tnc + / urine négatif pour cannabis et cocaïne / NC	Normal	Normale	NC	NC

Mir et al (80)	2011	24/30	16 / M	Absence / Absence	Cannabis régulier et K2 / cannabis 3 semaine, K2 1 semaine	DT fluctuante depuis 3 jours	SusST inferolateral	TnC + / urine + uniquement pour THC négatif pour synthétique / NC	Normal	NC	NC	NC
Montisci et al (81)	2008	21/30	31 / M	Absence / Tabac	Cannabis et cocaïne régulier / NC	Décès	NC	NC / Urine et sang + au cannabis cocaïne et BZD / NC	NC	Thrombose occlusive IVA proximale / sténose 70% sous-jacente	Décès	Décès
Noamen et al (82)	2016	22/30	22 / M	Don d'un rein / Tabac	Cannabis/ lors de la douleur	DT	SusST antérieur	TnC + / NC / NC	Trouble de la cinétique septal et apical ventriculaire gauche et thrombus apex	Dissection coronarienne de l'IVA proximale avec occlusion complète du segment distal	Glycoprotéine IIb/IIIa inhibiteur	Favorable, coronarographie à 1 semaine normale
Noamen et al (82)	2016	22/30	37 / F	Absence / Tabac	Cannabis / 10h avant douleur	DT	SusST antérieur	TnC + / NC / NC	Trouble de la cinétique du segment apical du mur antérolatéral et segment apicale du mur antérieur	Dissection avec Thrombus grade 3 IVA proximale	Glycoprotéine IIb/IIIa inhibiteur	Favorable, Contrôle coronarographie non réalisé car sortie contre avis médical
Nogi et al (83)	2012	28/30	32 / M	Absence / HTA, dyslipidémie	Cannabis brownie/ 2 semaines avant	Douleur épigastrique	Onde T négative antérolatéral	TnC + / NC / NC	FEVG 30% , hypokinésie midventriculaire	Normale	Labetalol et lisonopril	Favorable
Orsini et al (84)	2016	26/30	40 / M	Absence / Tabac	Usage récréatif drogue / lors de la douleur	Crise tonico clonique, ACR sur FV réduite sur CEE et cordarone	SUSST inferoanteroseptolateral	TnC + / THC + dans urine / NC	FEVG 20%, hypokinésie globale, akinésie apicoseptale thrombus apical calcifié	Rapport autopsie ; ischémie antérolatérale septale	Décès	Décès
Pierard et al (85)	2017	29/30	41 / M	Absence / Tabac	Cannabis 1g/j depuis 20 ans / NC	DT 3 semaines. la veille : TakoTsubo sur ECG et TnC+/coro : 40% IVA / écho:FEVG 37% akinésie apicale	SusST antérieur avec onde q et miroir latéral bas	TnC + /THC + dans urine / NC	Akinésie septale, antérieure et apicale avec FEVG très altérée	Coronarographie inchangée sténose 40% IVA proximale ,test provocation à ergonovine :sub-occlusion réversible segment moyen et distal de IVA avec symptomatologie typique	Traitement médical Molsidomine , diltiazem et clopidogrel	IRM : nécrose transmural ischémique apical antérieur et septal, évolution favorable absence de récurrence après arrêt du cannabis
Podczeck et al (86)	1991	20/30	20 / M	Absence / Tabac	Cannabis régulier /NC	DT	Onde Q inferieur	CKmb positif / NC / NC	NC	Normale	Thrombolyse	Evolution favorable

Renard et al (87)	2012	24/30	33 / M	Absence / Tabac	Consommation régulière depuis 15 ans (6-10) avec augmentation récente depuis 15 jours 20-25/jour	DT compliquée 24h après hémiparésie gauche et dysarthrie	Onde t négative inférieure	TnC + / THC + dans urine / NC	Normal	Normale	NC	Sortie sans récurrence à 6 mois
Safaa et al (88)	2012	29/30	40 / M	Hashimoto sous thyroxine / HTA sous atenolol , pontage chez la mère à 50 ans et 60 ans chez le père	Cannabis régulier / consommation 1h avant douleur	DT	SusST apicale	TnC + / THC + dans urine	FEVG 73% , HVG modérée	Normale	Inhibiteur calcique qui remplace le bêtabloquant	Evolution favorable, refus de réhabilitation cardiaque
Sayin et al (89)	2013	20/30	30 / M	Absence / Tabac	Cannabis régulier / NC	DT	QS inférieur	TnC + / NC / NC	NC	Ectasie diffuse et plaque dans IVA et Cx avec flux lent dans IVA, et occlusion proximale CD	Angioplastie et traitement médicamenteux	Coro de contrôle montrant CD distale occluse
Schmid et Auer (90)	2011	25/30	31 / M	AVC ischémique, anémie ferriprive, schizophrénie / Tabac	Cannabis et héroïne depuis 17 ans / NC	DT	Trouble de la repolarisation non spécifique	TnC + / NC / NC	Akinésie antérieure et apicale, thrombus ventriculaire gauche	Dissection IVA proximale jusqu'à apicale, TIMI 2+	Traitement médical	Coro à J3 TIMI 3 , évolution favorable , coro à J5 absence de dissection sténose 40-50% IVA proximale
Shah et al (91)	2016	25/30	24 / M	Absence / Tabac	Consommation régulière cannabis, spice depuis 1 semaine / NC	DT	Normal	TnC + / THC + dans urine / bilan Thrombophilie -	Thrombus apical avec hypokinésie apicale	Thrombus calcifié à 70% IVA, TIMI grade 2	Échec de thrombectomie manuel, stent actif sur la lésion	Évolution favorable
Surder et al (92)	2006	14/30	26 / M	Absence / Tabac	Cannabis régulier / 1 jour	DT	SusST antérieur	TnC + / THC + dans urine / bilan Thrombophilie -	NC	Thrombus segment moyen et proximal de IVA avec sténose partiel	r-tpa, héparine et abciximab et clopidogrel et aspirine	Coro à 12 heures : persistance thrombus, échec de thromboaspiration extraction direct du thrombus par système filtre protection
Taher et al (93)	2006	20/30	24 / M	Absence / Tabac 16PA	Cannabis / lors de l'épisode	DT	SusST antérolatéral	Troponine + / THC + dans urine / facteur V leiden hétérozygote , mutation MTHFR et A1298C	Dyskinésie VG , FEVG 40%	Occlusion thrombotique portion proximal de IVA	Stent	Évolution favorable sortie à J7
Tatli et al (94)	2007	24/30	24 / M	Absence / Tabac	Cannabis régulier / 2heures	DT	SusST antérieur	CKMB + / NC / NC	NC	Thrombus massif portion distale du Tronc commun à 1er septale de l'IVA	r-tpa	Coro de contrôle à J5 normale , sortie à J6

TSE et al (95)	2014	23/30	45 / M	Absence / Tabac, HTA non traité	Black Widow cannabis synthétique / NC	ACR, décès	NC	NC	NC	NC	Thrombose des 3 artères coronaires, signe IDM antérieur avec anévrisme apical, thrombus mural, et infarctus septal récent. IVA athérosclérose sévère	Décès	Décès
Ul Haq et al (96)	2017	26/30	31 / M	Absence / NC	Spice (cannabis synthétique) / 40 minutes	DT	SusST antérolatéral	NC	Hypokinésie antéro-septale et FEVG 45-50%	Thrombus subocclusif IVA TIMI 1	Thrombectomie par aspiration puis stent nu	Evolution favorable sortie à J3	
Ul Haq et al (96)	2017	26/30	26 / M	Absence / HTA	Spice / quelques heures	DT	SusST latéral	NC	Hypokinésie antérieure	Thrombus IVA proximal et origine 1er diagonale	Thrombectomie par aspiration	Évolution favorable, suivi à 4 semaines normal	
Ul Haq et al (96)	2017	26/30	47 / M	Absence / HTA	Cannabis et spice / 6 heures	DT	SusST inférieur et antérolatéral	NC	Hypokinésie apicale avec FEVG 40-45%	Thrombus occlusif complet IVA distale / sténose 40% CD	Thrombectomie par aspiration puis stent actif	Évolution favorable, suivi à 2 semaines normal	
Velibey et al (97)	2015	26/30	27 / M	Absence / Absence	Cannabis depuis 10 ans (4 joints par semaine) / NC	DT	R lente inférieur et antéroseptal, sous ST V5V6	TnC et CKMB + / NC / NC	Hypokinésie globale	Occlusion totale du TC avec perfusion rétrograde du ventricule gauche par CD dominante	Pontage coronarien	Absent	
Yilmaz et al (98)	2015	21/30	29 / M	Absence / Tabac	1 utilisation BONSAI / 3 fois en 3 heures	ACR sur FV réduit après CEE	SusST antérieur	NC	NC	Thrombus proximale IVA	Thrombectomie par aspiration puis stent nu	Évolution favorable, sortie à J5	
Yurtdas et al (99)	2012	29/30	26 / M	Absence / Tabac	Cannabis régulier (2 joints par semaine depuis 8 ans) / 3h	DT	SUSST inférieur	TnC + /NC / bilan Thrombophilie -	NC	Occlusion totale de CD, TIMI O	3 stents, perfusion intra coronarienne et IV de G2B3A, tirofiban	Évolution favorable, onde Q inférieure, sortie à J4	
Zaleta et al (100)	2016	23/30	14 / M	Absence / Absence	1er utilisation K2 / 4 heures	DT	Normal puis SusST septal lors d'une récurrence résolutif	TnC + / THC + dans urine / NC	Normal	NC	Absence	Epreuve d'effort négative, sortie, suivi à 1 an normal	

ACR : Arrêt cardio-respiratoire / ARVG artère retroventriculaire gauche / CD : coronaire droite / Cx : Artère circonflexe / DT : Douleur thoracique / F : Femme / FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche / FDRCV : Facteur de risque cardiovasculaire / FV : Fibrillation ventriculaire / H : Homme / HVG : hypertrophie ventriculaire gauche / IM : Insuffisance mitrale / IVA : interventriculaire antérieur / IVUS : Intravascular Ultrasound / MCE : Massage cardiaque externe / NC : Non connu / PIBA : Pompe a ballonnet intra-aortique / SECT : sonde électrode cardiaque temporaire / TC : tronc commun / THC : tetrahydrocannabinol / TnC : troponine / TV : Tachycardie ventriculaire.

Auteur /Titre/Journal/Date	Schéma d'étude	Objectif	Population	NB	Résultats principaux	Qualité
Hypothèse d'un lien causale						
Jouanjus et al (101) "Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases" British Journal of Clinical Pharmacology. 2011	Etude transversale : Consommateurs de cannabis recrutés à partir de la base de données hospitaliers grâce au codage ICD10. Le diagnostic, les informations du compte rendu et les rapports toxicologiques pour le cannabis ont été analysés afin de confirmer l'imputabilité du cannabis.	Evaluer les événements indésirables liés au cannabis et estimer leur incidence annuel	Consommateurs de cannabis hospitalisés dans la région Midi-Pyrénées de 2004 à 2007	200	58 des 200 patients ont présenté un événement cardiovasculaire dont 7 IDM et 4 AVC. Sur la base des données du « baromètre santé 2005 », les auteurs ont déduit que l'incidence d'événements cardiovasculaires sont de 1,5 pour 1000 (IC à 95% : 1,1, 1,9) chez les consommateurs de cannabis récents et de 2,6 pour 1000 (IC à 95% : 1,9, 3,2) chez les utilisateurs réguliers de cannabis.	31/34
Jouanjus et al (102) "Cannabis Use: Signal of Increasing Risk of Serious Cardiovascular Disorders" American Heart association 2014	Série de cas : Recherche de complications cardiovasculaires parmi les rapports spontanés à l'Addictovigilance	Rechercher des cas de complications cardiovasculaires liées au cannabis	Rapports spontanés de complications liées à la consommation de cannabis collectés par le réseau français d'Addictovigilance de 2006 à 2010	1979	35 cas (1,8%) (30 hommes et 5 femmes, âge moyen : 34,3 ± 8,8 ans) était liés à des complications cardiovasculaires. Ils comprenaient 20 SCA (Age moyen 35,5+/-9, homme a 100%) Les tentatives de réanimation cardiaque chez 6, dont 2 qui ont subi une thrombolyse. Les techniques invasives utilisées dans 12 cas : 8 angioplasties, 6 stents cardiaques, 3 pontage coronarien.	30/34
Vinsonneau et al (114) « Evaluation of cannabis abuse and epidemiology in 61 young adults aged less than 35 years old hospitalized for acute coronary syndrome" Archives of Cardiovascular Diseases Supplements 2015	Etude transversale : patients présentant un IDM interroge a posteriori dans les 2 mois sur leur consommation de cannabis	Évaluation de la consommation de cannabis et de caractéristiques d'IDM de jeunes adultes âgés de moins de 35	Patients âgés de moins de 35 ans hospitalisés entre le 01/01/1998 and 31/12/2010 pour IDM STEMI et non STEMI à Hôpital de Brest	61	Une consommation régulière de cannabis était présente chez 22,9% des patients. La coronarographie était normale chez dix patients significativement plus souvent chez les fumeurs de cannabis (50%, p <0,05).	NC

Annexes 6 : Résultats des études observationnelles

Facteur déclenchant						
Mittleman et al (104) "Triggering Myocardial Infarction by Marijuana" Circulation 2001	Etude de cas croisés Multicentrique Entretien dans les 4 jours post IDM sur la consommation de cannabis. L'utilisation déclarée de cannabis dans l'heure précédant l'apparition de la symptomatologie d'IDM était comparée à sa fréquence attendue en utilisant des données de contrôle auto-appariées	Evaluer le rôle déclencheur du cannabis dans le SCA	Patients hospitalisés pour IDM entre 1989 et 1996	3882	Les patients consommateur de cannabis était significativement moins âgées (43+/-8, p<0,001) 124 (3,2%) ont déclaré avoir fumé du cannabis dans l'année précédente, 37 dans les 24 heures et 9 dans l'heure avant déclenchement du SCA. Risque d'IDM 4,8 plus élevé dans l'heure après inhalation du cannabis (95% IC, 2.4–9.5 ; p<0.001) Association non significative dans la deuxième heure (RR 1,7 [IC, 0,6-5,1] ; P = 0,34) RR après analyse de sensibilité excluant 3 cas présentant d'autres déclencheurs (rapport sexuel et cocaïne 3,2 (IC95% (1,4-7,3) P=0,007.	32/34
Nawrot et al (105) "Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment" The Lancet 2011	Meta-analyse	Comparaison des déclencheurs d'IDM au niveau individuel et de la population.	28 études de cas croisés, 7 séries chronologiques et 1 étude cas-témoins	36	OR 4,8 pour le cannabis = Mittleman et al La fraction attribuable à la population est de 0,75% (0.38 to 1.67) en avant dernière position d'une liste de 13 déclencheurs.	25/27

Association statistique						
Sidney et al (106-107) « Marijuana Use and Mortality » American Journal of public health 1997	Etude de cohorte prospective Questionnaire auto-administré sur la consommation de cannabis, tabac et alcool. Suivi de 12 ans	Evaluer le risque d'hospitalisation pour IDM associé à la consommation de cannabis (Article initial ne développait pas sur le risque d'hospitalisation, l'analyse est présente dans un autre article de Sidney et al (107))	Hommes et femmes âgés de 15 à 49 ans	65171	22% d'utilisateurs actuels, 20% usagers anciens, 38% de non consommateurs. Le RR associé à la consommation de cannabis a été évalué ajusté sur l'âge, la race, l'éducation, l'IMC), l'HTA, le tabagisme et l'alcool. Le RR d'IDM chez les utilisateurs actuels était de 1,1 (IC à 95% = 0,7 à 1,7) chez les hommes et de 1,8 (IC à 95% = 0,5 à 6,3) chez les femmes ; Chez les anciens utilisateurs il était de 0,9 (IC à 95% = 0,6-1,5) chez les hommes et de 1,0 (IC de 95% = 0,2-4,5) chez les femmes.	25/34
Reis et al (108) “Cumulative Lifetime Marijuana Use and Incident Cardiovascular Disease in Middle Age: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study” American Journal of Public health 2017	Etude de Cohorte prospective multicentrique Suivi médian 26,9 ans Evaluation tous les 2 à 5 ans de la consommation de cannabis et événements cardiovasculaire	Enquêter sur les effets du cannabis dans le développement d'incidents cardio et cérébrovasculaires.	Adultes de 18 à 30 ans	5113	215 événements cardiovasculaires dont 104 IDM. Usage récent chez 960 sujets (18,8%) Absence d'association statistiquement significative entre la consommation cumulative et l'utilisation récente avec l'IDM. - ≥ 5 cannabis-années AHR 0,84 (0,28-2,51) - Utilisation dans les 1-9 jours AHR 0,85 (0,40-1,79) / 10-19 jours AHR 1,3 (0,43-3,95) / ≥20 jours 1,01 (0,38-2,65) / p=0,97	34/34
Desai et Al (109) “Recreational Marijuana Use and Acute Myocardial Infarction: Insights from Nationwide Inpatient Sample in the United States” Cureus 2017	Etude transversale Recherche dans base de données du National Inpatient sample (NIS) de patient hospitalisé pour IDM puis recherche de patient dépendant ou usager de cannabis grâce au codage. La NIS est un échantillon de 20% des patients hospitalisés dans 1000 hôpitaux de 40 états aux Etats unis	Analyser la prévalence de l'IDM, l'incidence de l'IDM et les prédicteurs de la mortalité des patients hospitalisés pour IDM avec l'utilisation du cannabis comparativement à des non usagers.	Patients âgés de 11-70 ans hospitalisés pour IDM de 2010 à 2014	2 451 933	35,771 avec antécédents de dépendance ou usage de cannabis et 2416162 non usagers. Association significative cannabis et IDM ajusté à l'âge, le sexe, la race (AOR 1,079, IC à 95% 1,065-1,093, p <0,001) ; ajusté à l'âge, féminin, race, tabagisme, abus de cocaïne (AOR 1,041, IC à 95% 1,027-1,054, p <0,001); ajusté à l'âge, les femmes, la race, le statut de payeur, le tabac, cocaïne, l'alcool et l'amphétamines (AOR: 1,031 , IC à 95%: 1,018 à 1,045, p <0,001). L'utilisation globale de cannabis était associée à une augmentation de 3-8% du risque d'IDM. Le risque de mortalité hospitalier n'étaient pas significativement augmentées dans le groupe cannabis. (OR ajusté 0,742, IC 0,693-0,795, p <0,001).	32/34

<p>Kalla et al (110) « Cannabis use predicts risks of heart failure and cerebrovascular accidents: results from the national inpatient sample ». <i>Journal of the American College of Cardiology</i>, American College of Cardiology 2017</p>	<p>Etude transversale Recherche dans la base de données du NIS (2009-2010) de consommateur de cannabis puis analyse des dossiers pour facteur de risque et événement cardiovasculaires</p>	<p>Examiner l'incidence des facteurs de risque et des événements cardiovasculaires chez les patients consommateurs de cannabis comparativement à la population générale</p>	<p>Patients âgés de 18-55 ans consommateur de cannabis</p>	<p>20,815,612</p>	<p>Usage de cannabis dans 1,5% (n=316,397) Incidence de l'insuffisance cardiaque, AVC, coronaropathie, mort subite cardiaque, et l'HTA était significativement plus élevée chez les patients avec usage de cannabis. Après régression multivariée en ajustant sur l'âge, le sexe, le diabète, HTA, coronaropathie, l'usage du tabac et d'alcool, le cannabis resté un prédicteur indépendant d'insuffisance cardiaque (OR = 1,1 [1,03-1,18], p <0,01) et AVC (OR = 1,24 [1,14-1,34], p <0,001).</p>	<p>11/13</p>
<p>Chami et al (111) "Cannabis abuse and risk for myocardial infarction: a population based study" <i>Journal of the American College of Cardiology</i>, American College of Cardiology 2017</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective appariée utilisant base de données multi-institutionnels (Explorés Inc, Cleveland, OH)</p>	<p>Evalue association de l'abus du cannabis et de l'incidence d'IDM</p>	<p>Patients inclus sur les bases de données multi-institutionnelle entre 2011 et 2016</p>	<p>10605760</p>	<p>210 700 patients avec abus de cannabis et 10 395 060 témoins appariés selon l'âge. Incidence cumulative de IDM sur 5 ans était significativement plus élevée dans le groupe cannabis par rapport aux témoins (1,28% vs 0,89%, RR 1,44 [IC 95% : 1,39-1,50]). Le risque était plus élevé chez les jeunes, avec RR 3,20 [2,51-4,07] pour les âges 25-29 et RR 4,56 [3,75-5,54] pour les âges 30-34. En analyse multivariée, l'abus de cannabis était significativement associé à l'IDM (OR 1,72 [1,67-1,77]), p <0,0001), indépendamment de l'âge avancé, l'hypertension, la coronaropathie, le diabète, le tabagisme, l'abus d'alcool et l'abus de cocaïne.</p>	<p>10/13</p>
<p>Afshar et al (112) "Relationship between marijuana use and hospitalization for acute coronary syndrome" <i>Journal of the American College of Cardiology</i>, American College of Cardiology 2017</p>	<p>Etude transversale Inclusion de patients ayant reçu une analyse toxicologique urinaire puis inclusion des hospitalisations ayant comme diagnostic principal un SCA</p>	<p>Comparer risque SCA chez patients avec test toxicologique positif au cannabis par rapport à un test négatif</p>	<p>Patients âgés de moins de 54 ans présentant un SCA et ayant réalisés un test toxicologique</p>	<p>254</p>	<p>Cannabis + : 59 / Cannabis - : 195. L'incidence des SCA entre les 2 groupes n'était pas différente (RR : 0,90, IC à 95% : 0,67-1,20, p = 0,48). Cependant, il y avait une différence significative dans l'incidence de SCA dans le groupe d'âge 18-36 (RR : 2.84, IC 95% : 1.14-7.07, p = 0,01). Analyses multivariées après ajustement sur le tabagisme et de l'usage de la cocaïne montre une persistance d'une augmentation significative de l'incidence des SCA chez les 18-36 ans (OR : 5,24, IC à 95% : 1,84-16,93, p = 0,002).</p>	<p>11/13</p>

Caracteristiques SCA						
<p>Draz et al (113) "Marijuana use in acute coronary syndromes" The American Journal of Drug and Alcohol Abuse 2017</p>	<p>Etude transversale Réalisation de test toxicologique urinaire chez des patients hospitalisés pour IDM 3 groupes : groupe 1 patients uniquement positifs au cannabis ; groupe 2 patients positifs pour autres substances d'utilisation (BZD ou opiacés) ; et groupe 3, patients négatifs pour toute substance d'utilisation. Les patients positifs aux amphétamines, tramadol et cocaïne ont été exclus.</p>	<p>Évaluer l'usage du cannabis comme facteur de risque de SCA chez des jeunes hommes à faible risque et comparer les caractéristiques d'IDM des patients exposés et non-exposés au cannabis</p>	<p>Patients de moins de 40 ans hospitalisés pour SCA d'août 2014 à janvier 2015.</p>	<p>85</p>	<p>Groupe 1 (23), groupe 2 (28), groupe 3 (34)</p> <p>Le groupe 1 n'avait aucun autre facteur de risque que le tabac. Dans les groupes 1(87%) et 2(82,1%), STEMI était dominant. Le groupe 3 NSTEMI dominant (67.6%). Les anomalies de la cinétique : 47,8% du groupe 1 et seulement 11,8% du groupe 3. Coronarographie normale : Aucun du groupe 1, 14,3% du groupe 3. En analyse multivariée groupe 1 avaient risque significativement plus élevées de STEMI (OR : 13.939), de trouble de la cinétique (OR = 6.875) de lésion coronaire unique (OR= 6,073) Enfin il existe une relation significative du niveau de THC (<1000 />1000ng/ml) avec les changements d'ECG, le nombre de vaisseaux coronaires affecté, la fonction myocardique et les niveaux de troponine I.</p>	<p>30/34</p>
<p>Thankavel et al (103) "Elevated troponin levels in previously healthy children: value of diagnostic modalities and the importance of a drug screen" Cardiology in the Young 2014</p>	<p>Série de cas : Patients hospitalisés avec troponinémie positive</p>	<p>Evaluer la contribution des modalités diagnostiques et de la troponine pour le diagnostic final.</p>	<p>Patients âgés de moins de 20 ans (14-20 ans)</p>	<p>32</p>	<p>7 patients ont été diagnostiqués d'IDM liée à l'usage de drogues. 4 présentaient un test urinaire positif au cannabis , 1 cannabis et cocaïne et 2 ont admis l'utilisation de K2 (cannabinoïdes synthétique). 6/7 présentaient un Sus décalage ST.3 coronarographies normales, 1 vasospasme , 1 pont myocardique , 2 n'ont pas eu de coronarographie.</p>	<p>31/34</p>

Mortalité et Facteur pronostic						
Mukamal et al (115) "An Exploratory Prospective Study of Marijuana Use and Mortality Following Acute Myocardial Infarction" American Heart Journal 2008	Cohorte prospective Suivi médian de 3,8 ans	Déterminer la mortalité selon l'usage autodéclaré de cannabis au cours de l'année précédant l'IDM.	Adultes hospitalisés pour IDM dans 45 hôpitaux américains entre 1989 et 1994	1913	52 patients ont déclaré avoir consommé du cannabis au cours de l'année précédant au début de l'étude. 317 patients sont décédés dont 7 consommateurs de cannabis. HR de mortalité pour une consommation moins qu'hebdomadaire de cannabis était de 2,5 (IC à 95% : 1,2-4,3), la consommation hebdomadaire de cannabis ou plus est de 4,2 (95% CI: 1.2-14.3). De plus, toute utilisation de cannabis signalée était associée avec un HR de 1,9 (IC 95%: 0,6-6,3) pour la mortalité cardiovasculaire et HR de 4,9 (IC à 95%: 1,6-14,7) pour la mortalité non cardiovasculaire.	30/34
Frost et al (116) "Marijuana use and long-term mortality among survivors of acute myocardial infarction" American Heart Journal 2013	Cohorte prospective Suivi médian 12,7 ans	Evaluer l'association entre usage de cannabis et la mortalité après IDM	Patients hospitalisé pour IDM dans 45 hôpitaux américains de 1989 à 1996.	3886	22 décès sur les 109 déclaré avoir consommé du cannabis au cours de l'année avant leur IDM. Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre l'usage de cannabis et la mortalité. Comparé à des non consommateurs, le taux de mortalité était de 29% plus élevé (IC à 95% 0,81-2,05, p = 0,28)	29/34
Johnson-Sasso et al (117) "Marijuana use and short-term outcomes in patients hospitalized for acute myocardial infarction" <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , American College of Cardiology 2017	Etude transversale Analyse de dossiers hospitalier d'IDM de 8 états Critère principal composite : décès, la mise en place d'une pompe à ballonnet intra-aortique, une ventilation mécanique, un arrêt cardiaque et choc.	Comparaison conséquences post IDM d'usagers déclarés de cannabis par rapport à des non usagers.	Patients âgés de moins de 70 ans hospitalisés pour IDM	1,237,897	3,854 des 1,237,897 déclare un usage de cannabis à l'admission. Il n'y avait aucune association entre l'utilisation de cannabis et le résultat composite principal dans l'analyse multivariée pour l'âge, la race, payeur, et les facteurs de risque cardiaques connus. Cependant, les patients qui avaient consommé de du cannabis présentaient une diminution de la probabilité de mortalité à l'hôpital (AOR 0,83, p = 0,045) mais une probabilité accrue de ventilation mécanique (OR 1,19, p = 0,004) après IDM.	11/13

AHR : Adjusted hazard ratio / AOR : Adjusted Odd ratio / IC: Intervalle de confiance / OR : Odd ratio / RR : Risque relatif

Auteur/titre/journal/date	Schéma d'étude	Objectif	Population	Résultat principaux
Effets Cardiovasculaires				
Beaconsfield, Peter, Jean Ginsburg, et Rebecca Rainsbury. (119) « Marihuana Smoking ». New England Journal of Medicine 1972	Etude expérimental Croisée contrôlé cannabis inhalé vs cigarette	Evaluer effets cardiovasculaires et potentiel mécanisme par l'utilisation de propranolol, epinephrine et atropine avant consommation de cannabis inhalé	10 médecins sains	Augmentation FC ($p < 0,001$). Augmentation non significative de la TA. Augmentation significative du flux sanguin périphérique. ECG : élargissement de l'onde P, inversion T en V3. Les effets sont toujours présents après atropine mais disparaissent après Béta bloquant.
Weiss JL, Watanabe AM, Lemberger L, Galanter IM, Wyatt RJ, Cardon PV. (120) "Cardiovascular effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in man." Clinical Pharmacology & Therapeutics 1972	Etude expérimental croisée contrôlée en aveugle THC ingérée vs placebo	Évaluer effets cardiovasculaires du THC et d'observer la relation avec les niveaux de plasmatique de THC, excrétion urinaire de catécholamine et effets psychique	8 sujets de 23 à 27 ans sains fumeur régulier de cannabis.	Pic plasmatique à 3heures. Absorption de 95%. Augmentation FC de 11% ($p < 0,001$) durant 4 à 5 heures. Augmentation non significative de TA allongé, période d'hypotension orthostatique. Diminution significative de la période de pré-éjection ventriculaire la première heure avec récupération progressive. Excrétion urinaire augmenté pour epinephrine mais n'est pas modifié pour Norépinephrine.
Clark, S. C., C. Greene, G. W. Karr, K. L. et al (121) « Cardiovascular Effects of Marihuana in Man ». Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 1974	Étude expérimentale croisée contrôlé en simple et double aveugle cannabis inhalé vs placebo	Evaluer effets cardiovasculaire du cannabis	28 sujets sains, groupé en fonction de leur sexe et de leur familiarité avec le Cannabis. Étude en double aveugle réalisé que sur les 12 sujets familiers au cannabis.	Augmentation significative de la FC ($P < 0,001$), la pression veineuse ($P < 0,02$) et augmentation minime pour TA ($p < 0,005$)
Johnson, Stephen, et Edward F. Domino. (122) « Some Cardiovascular Effects of Marihuana Smoking in Normal Volunteers ». Clinical Pharmacology & Therapeutics 1971	Etude expérimentale croisée contrôlée a bras unique : Cannabis inhalé à 0.5% et 2.9 %	Evalue effet cardiovasculaire du cannabis inhalé	25 sujets sains entre 21 et 33 ans familier avec le cannabis	Augmentation significative de la FC ($p < 0,001$) et association significative lié à la dose de THC ($\log_{10} 0,8 < 0,001$) FC maximal a 30 minute et perdure 90 min. Augmentation significative TA pour une dose supérieur à 10mg ($p < 0.01$) mais n'était pas liée à la dose de THC ($\log_{10} 0,3 < 0,05$) . ECG : Tachycardie sinusale, aplatissement onde T, 2 sujets présentant des ESV.

<p>Benowitz, N. L., J. Rosenberg, W. Rogers, J. Bachman, et R. T. Jones. (123) « Cardiovascular Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Autonomic Nervous Mechanisms ». Clinical Pharmacology and Therapeutics 1979</p>	<p>Etude expérimental simple bras THC intraveineux</p>	<p>Evalue la contribution du système nerveux autonome dans les effets cardiovasculaires du THC IV.</p>	<p>5 sujets sains de 22 à 29 ans fumeur quotidien de cannabis</p>	<p>FC, TA et flux sanguin périphérique augmenté tandis que la résistance vasculaire périphérique et température périphérique diminué. L'atropine et le propranolol atténué l'augmentation de FC, alors que l'atropine avec le propranolol aboli la hausse de FC et de TA.</p>
<p>Prakash, Ravi, Wilbert S. Aronow, Max Warren, et al (124) « Effects of Marihuana and Placebo Marihuana Smoking on Hemodynamics in Coronary Disease ». Clinical Pharmacology & Therapeutics 1975</p>	<p>Etude expérimentale à double aveugle, croisée contrôlée Cannabis inhale Vs placebo-cannabis</p>	<p>Evaluation échocardiographie des effets du cannabis inhalé</p>	<p>10 sujets de 38 à 59 ans avec angor stable avec preuve angiographique de coronaropathie sévère (sténose >75% d'au moins une artère coronaire principale)</p>	<p>Augmentation FC (max 42%). Augmentation TAS (Max 8%) TAD (max7%) Diminution du volume télédiastolique ventriculaire gauche 15min après (max 13%) Diminution volume éjectionnel (max 29%) Diminution de la fraction d'éjection (max19%)</p>
<p>Tashkin, D. P., J. A. Levisman, A. S. Abbasi, et al (125) « Short-Term Effects of Smoked Marihuana on Left Ventricular Function in Man ». Chest 1977</p>	<p>Etude expérimentale simple bras cannabis inhalé a 2,2% THC. Evaluation par dilution indicateur échocardiographique, phonocardiographique et techniques indirect d'enregistrement des impulsions carotidiennes</p>	<p>Evaluer effets aigue du cannabis sur performance ventriculaire gauche</p>	<p>21 sujets sains fumeur réguliers de cannabis de 21 à 29 ans</p>	<p>FC augmenté de 16 à 53 %, le débit cardiaque augmenté 4 à 9%, le volume d'éjection n'est pas modifié ou légèrement diminué, et la fraction d'éjection, Période pre-éjection /période d'éjection ventriculaire gauche, ne change pas, sauf légère augmentation de la vitesse de raccourcissement des fibres circonférentielle (15%)</p>
<p>Renault, Pierre F., Charles R. Schuster, Daniel X. Freedman et al (126) « Repeat Administration of Marihuana Smoke to Humans ». Archives of General Psychiatry 1974</p>	<p>2 études expérimentales double bras 1 : THC 1,5% et 2,8% inhalé 2 fois par jour pendant 10 jours et suivis par 3 jours d'un placebo 2 fois par jour. 2 : THC 1,5 administrée 6 à 8 fois à des intervalles d'une semaine.</p>	<p>Evaluer la tolérance des patients aux effets du cannabis</p>	<p>1^{er} expérience :7 sujets masculin sains de 21 à 24 ans. 2eme expérience : 3 sujets sains de 22 à 29 ans.</p>	<p>Effet dose : les sujets qui ont reçu 2,8% de THC avait une fréquence cardiaque constamment plus élevés que ceux qui ont reçu 1,5% THC. Il n'avait pas de tolérance à la tachycardie.</p>

Malit, L. A., R. E. Johnstone, D. I. Bourke, R. A. Kulp, V. Klein, et T. C. Smith. (127) « Intravenous Delta9-Tetrahydrocannabinol: Effects of Ventilatory Control and Cardiovascular Dynamics ». Anesthesiology 1975	Etude expérimentale simple bras THC IV 135 à 145 ug/kg	Evaluer effets THC IV sur ventilation et dynamiques cardiovasculaire	10 sujets sains 21 à 41 ans	Les FC ont augmenté à plus de 100 / min dans cinq des six sujets. L'index cardiaque est passé de 4,04 +/- 0,62 l / min / m-2 avant TCH à 6,92 +/- 2,34 l / min / m-2 après 134 mug / kg. La TA moyenne augmente légèrement et la résistance périphérique diminue.
R. T. Jones, N. Benowitz, J. Bachman. (128) "Clinical studies of cannabis tolerance and dependence." Annals of the New York Academy of science 1976	Etude expérimentale double aveugle croisée contrôlé THC a différente dose Placebo VS cannabis inhalé.	Evaluer la tolérance et la dépendance au cannabis	53 sujets masculins sains de 21 à 31 ans.	La diminution de la durée et de l'intensité de l'augmentation de la FC est significative (p <0,001). Perte rapide de cet aspect de tolérance est illustrée par l'augmentation de la fréquence cardiaque presque normale induite par le cannabis seulement 20-48 heures après la dernière dose orale de THC. La tolérance ne se développe pas à l'hypotension orthostatique.
R. T. Jones, N. L. Benowitz, R. I. Herning. (129) "Clinical relevance of cannabis tolerance and dependence." The Journal of Clinical Pharmacology 1981	Etude expérimentale double aveugle THC VS cannabidiol	Evaluer la tolérance et dépendance au cannabis	121 sujets masculins sains consommateur chronique	Avec une administration soutenu l'augmentation de la FC disparaît progressivement Hypotension orthostatique diminue en 12 à 24heures
Benowitz, Neal L., et Reese T. Jones. (130) « Cardiovascular and Metabolic Considerations in Prolonged Cannabinoid Administration in Man ». The Journal of Clinical Pharmacology 1981	5 études expérimental 1= THC IV précédé de Propanolol ou atropine ou les deux 2= croisée THC ingéré VS placebo pendant 18 à 20 jours 3=THC ingeré avec Bbloquant, atropine, beta et alpha adrénergique agonist. 4=croisée cannabidiol ingeré VS placebo	Evaluer effet cardiovasculaire et métabolique dans l'administration prolongé de cannabinoides	1 = 4 sujets masculins sains 22 à 29 ans 2= 12 sujets masculins sains de 20 à 29 ans 3=10 sujets masculin sains 21 à 31 ans 4=10 sujets masculins sains de 21 à 28 ans	L'augmentation de la FC atténué par un prétraitement avec de l'atropine ou propranolol et presque aboli par la combinaison. A l'opposé augmentation de FC et TA chez patient avec exposition prolongé au THC. Après administration THC prolongée, tolérance à hypotension l'orthostatique, tachycardie et augmentation TA allongé qui reviens aux niveaux prétraitement. Après Cannabidiol pas de changements dans FC ou TA.

<p>Kanakis C, Pouget M, Rosen KM. (131) "Lack of cardiovascular effects of delta-9- tetrahydrocannabinol in chemically denervated men". Annals of Internal Medicine 1979</p>	<p>Etude expérimentale Simple bras 0,1 mg / kg IV propranolol et 2 mg IV atropine avant 25 ug/ kg THC IV</p>	<p>Evaluer effet cardiovasculaire THC et mécanisme d'action</p>	<p>10 sujets sains</p>	<p>La FC moyenne avant et après THC était de 89 +/- 4 et 87 +/- 3 bttms / min (NS) ; la période de pré-éjection moyenne avant et après THC était de 107 +/- 5 et 109 +/- 4 ms (NS) ; et moyenne LVETc avant et après THC était 433 +/- 6 et 429 +/- 6 ms (NS) . Les effets cardiaques du THC semblent être médiés par le SNA.</p>
<p>Ponto, Laura L. Boles, Daniel S. O'Leary et al (132) « Effect of Acute Marijuana on Cardiovascular Function and Central Nervous System Pharmacokinetics of [15O]Water: Effect in Occasional and Chronic Users ». The Journal of Clinical Pharmacology 2004</p>	<p>Etude expérimental croisée contrôlé cannabis inhalé Vs placebo Consommateur occasionnel VS chronique Chaque sujet a reçu 4 injections d'150 à deux occasions séparées par un minimum 1 semaine. Où ils ont consommé du cannabis inhalé ou placebo.</p>	<p>Évaluer les effets aigue du cannabis sur la fonction cardiovasculaire et la pharmacocinétique du (15o)eau dans SNC chez les consommateurs occasionnels et chroniques</p>	<p>36 sujets sains ,24 utilisateurs occasionnels (12 hommes et 12 femmes, tranche d'âge 20-36 ans,) et 12 utilisateurs chroniques (6 hommes et 6 femmes, tranche d'âge 20-36 ans).</p>	<p>Les consommateurs chroniques presentaient une augmentation plus faible de la FC qui aboutit à un produit de fréquence-pression par rapport aux consommateurs occasionnels. Les niveaux de THC, TA et la durée d'arrivée d'injections 15O cérébrale était augmenté mais n'étaient pas significativement différents entre les groupes. Les consommateurs chroniques présenté une tolérance à l'augmentation de la FC mais pas à la TA.</p>
<p>Kanakis C Jr, Pouget JM, Rosen KM (133) "The effects of Delta- 9- tetrahydrocannabinol (cannabis) on cardiac performance with and without beta blockade." Circulation 1976</p>	<p>Etude expérimental simple bras THC IV 25ug/kg</p>	<p>Evaluer effets du THC sur performance cardiaque avant et après Béta bloquant</p>	<p>10 sujets sains masculin de 22 à 30 ans</p>	<p>Pic d'effet entre 5 et 25 minutes, effets dure 30 à 120 minutes. Augmentation moyenne de FC de 32 ± 7/ min, alors que le TAS et TAD étaient inchangées. Durée électromécanique de la systole allongée 17 ± 4,2 ms, temps d'éjection ventriculaire gauche prolongés 24 ± 4,0 ms et la période de pré-éjection raccourcie 17 ± 5,1 ms. Après béta bloquant effet comparable mais moins marqués pour la FC, TA, et Période pre-éjection.</p>
<p>Gash A, Karliner JS, Janowsky D, Lake CR. (134) "Effects of smoking marihuana on left ventricular performance and plasma norepinephrine: studies in normal men." Annals of Internal Medicine 1978</p>	<p>Etude expérimental double aveugle cannabis inhalé 6mg Vs placebo</p>	<p>Evaluer effets cannabis inhalé sur performance ventriculaire gauche et norépinephrine plasmatique</p>	<p>14 sujets masculins sains de 22 à 31 ans</p>	<p>Taux moyen de raccourcissement du diamètre interne et de l'excursion de la paroi postérieure systolique était significativement augmenté par rapport aux valeurs témoins et placebo 10 et 30 min après avoir fumé. Réduction du temps d'éjection ventriculaire gauche. Après 30 minutes d'exposition au cannabis, le niveau de norépinephrine plasmatique étaient significativement plus élevés que les valeurs de contrôle et ceux du placebo, et ils resté élevé pendant au moins 2 h.</p>

<p>Kochar MS, Hosko MJ (135) “Electrocardiographic effects of marihuana.” Journal of the American Medical Association 1973</p>	<p>Etude expérimental croisée contrôlé THC ingéré vs placebo 2 doses de THC, 200 ug/ kg et 300 ug/ kg, administrés par voie orale à chaque sujet à un intervalle de trois jours, et un placebo a été administré entre les 2 doses de THC.</p>	<p>Evaluer effet électrocardiographique du THC</p>	<p>7 sujets sains de 24 à 28 ans fumeurs et non-fumeurs</p>	<p>Après la petite dose de THC, 2/7 sujets ont montré des changements électrocardiographiques (SusST inférieur , onde t aplati) . Après la plus grande dose, 6/7 ont manifestés une augmentation de la FC, 2 susST et l'onde T aplati, et l'un avait des ESV.</p>
<p>Roth WT, Tinkleinberg JR, Kopell BS, Hollister LE (136) “Continuous electrocardiographic monitoring during marihuana intoxication.” Clinical Pharmacology and Therapeutics 1973</p>	<p>Etude expérimentale croisée contrôlé cannabis (THC 2%) vs placebo</p>	<p>Evaluer effet électrocardiographique du THC</p>	<p>10 sujets sains entre 21 et 29 ans fumeur réguliers de cannabis</p>	<p>Seulement 5 ESV sur le total des enregistrements, qui n'étaient pas liés à intoxication au cannabis. La tachycardie induite par le cannabis avait une moyenne de 127,6 btms/min avec un temps de latence de 17,8 minutes entre le moment de la consommation et le maximum de tachycardie.</p>
<p>Aronow, Wilbert S., et John Cassidy. (137) « Effect of Marihuana and Placebo-Marihuana Smoking on Angina Pectoris ». New England Journal of Medicine 1974</p>	<p>Etude expérimentale à double aveugle, croisée contrôlée Cannabis inhalé vs placebo-cannabis</p>	<p>Evaluer effet du cannabis inhalé sur fonction cardiovasculaire et angor d'effort chez des patients avec angor stable</p>	<p>10 sujets avec angor stable avec preuve angiographique de coronaropathie sévère (sténose >75% d'au moins une artère coronaire principale)</p>	<p>Le temps d'exercice à l'angor a été diminué de 48% contre 9% avec un placebo (p<0,001). Le taux de carboxyhémoglobine est augmenté significativement après le cannabis (2,2% à 3,49%, p<0,001)</p>
<p>Aronow, Wilbert S., et John Cassidy (138) « Effect of Smoking Marihuana and of a High-Nicotine Cigarette on Angina Pectoris ». Clinical Pharmacology & Therapeutics 1975</p>	<p>Etude expérimentale à double aveugle, croisée contrôlée Cannabis inhalé vs cigarette forte en nicotine</p>	<p>Evaluer effets du cannabis inhalé sur fonction cardiovasculaire et angor d'effort chez des patients avec angor stable</p>	<p>10 sujets avec angor stable avec preuve angiographique de coronaropathie sévère (sténose >75% d'au moins une artère coronaire)</p>	<p>Le temps d'exercice à l'angor a été diminué de 50% contre 23% avec un placebo (p<0,001). Le taux de carboxyhémoglobine est augmenté significativement après le cannabis par rapport a la cigarette (t=2,39, p<0,05)</p>

Bonz andreas , Martin laser , Sina Kullmer , Sike Kniech et al (139) "Cannabinoids Acting on CB1 Receptors Decrease Contractile Performance in Human Atrial Muscle " Journal of Cardiovascular Pharmacology 2003	Etude in vitro : préparations muscle cardiaque auriculaire humain isolé stimulées pour contracter isométriquement à la longueur optimale et ont été contestées avec le cannabinoïde anandamide, R-méthanandamide, et l'agoniste CB1 synthétique HU-210.	Evaluer effet des cannabinoïdes sur la performance contractile du muscle atrial humain	Les fibres musculaires atriales humaines ont été récoltées lors de chirurgie à cœur ouvert chez les patients qui ont subi pontage coronarien sans avoir d'autres pathologie cardiaque	Anandamide diminué de façon dose-dépendante la force systolique ($82,2 \pm 4,8\%$ et $60,8 \pm 6,8\%$ de la force systolique maximale $0,1$ et $1 \mu\text{M}$, respectivement ($P < 0,05$). L'antagoniste selectif du récepteur CB1, AM-251 ($1 \mu\text{M}$, $P < 0,05$), mais pas l'antagoniste récepteur CB2 , AM-630 ($1 \mu\text{M}$) empêché l'effet. Le Rmethanandamide et l'agoniste CB1 HU-210 ont des effets inotropes négatifs similaires.
Effets sur la Coagulation				
Formukong E.A , A. T. EVANS AND F. J . EVANS (140) "The Inhibitory Effects of Cannabinoids, The Active Constituents of Cannabis Sativa L. on Human and Rabbit Platelet Aggregation" . Journal of Pharmacy and Pharmacology 1989	Etude in vitro : Etude de l'effet de l'Olivetol, cannabigérol (CBG), CBD, cannabiol (CBN) et THC sur préparation plasmatique riche en plaquettes associé à des agonistes. Les agonistes choisis étaient l'ester de phorbol (TPA), l'adrénaline, l'ADP et facteur d'activation plaquettaire (FAP).	Evaluer capacité de l'Olivetol, cannabigérol (CBG), cannabidiol (CBD), cannabiol (CBN) et THC à inhiber l'agrégation plaquettaire induite par l'agoniste et libération de $[14\text{C}]$ 5-HT	Echantillon sanguin humain de 14 sujets sains masculin.	À l'exception de l'olivetol (efficacité maximale de 40%), aucun des composés a inhibé l'agrégation induite par le TPA de plaquettes humaines. Tous les cannabinoïdes inhibent partiellement l'agrégation primaire et inhibent totalement l'agrégation plaquettaires humaines lorsque l'adrénaline était utilisée comme agoniste. L'inhibition était dose-dépendante. L'agrégation plaquettaire de l'homme induite par l'ADP a été inhibée d'une manière dose-dépendante et l'ordre d'activité était $\text{CBG} > \text{CBD} > \text{olivetol} > \text{THC} > \text{CBN}$.
Levy R, Schurr A, Nathan I, Dvilanski A, Livne A.(141) Impairment of ADP-induced platelet aggregation by hashish components. Thrombosis Haemostasis. 1976	Etude in vitro : Evaluation de l'agrégation plaquettaire avec cannabinoïdes THC et CBD avec seules ou avec présence d'inducteur : ADP, collagène et thrombine	Déterminer l'effet du THC et cannabidiol sur sur l'agrégation plaquettaire	Plasma riche en plaquettes humaines	Avec une concentration supérieure à 10^{-5} M de cannabinoïdes indépendamment d'un inducteur ajouté : Agregation plaquettaire non réversible. Le THC plus puissant que le CBD pour présenter l'effet biphasique. L'agrégation induite par le collagène et la thrombine est à peine affectée par THC ou CBD. Le THC et le CBD réduisent également l'agrégation réversible induite par l'ADP dans le plasma riche en plaquettes, tandis que la libération de sérotonine et l'agrégation irréversible causée par l'ADP, le collagène ou la thrombine ne sont pas affectées

<p>Deusch Engelbert , Hans Georg Kress, , Birgit Kraft et Sibylle A. Kozek-Langenecker, (142) "The Procoagulatory Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Human Platelets" Anesthesia & Analgesia 2004</p>	<p>Etude in vitro : Les effets du THC sur l'expression de la glycoprotéine IIb-IIIa et P sélectine caractérisé par la cytométrie de flux. Expression de surface des récepteurs cannabinoïde sur les plaquettes par WB.</p>	<p>Déterminer l'existence des récepteurs aux cannabinoïdes sur la membrane de surface des plaquettes et étudier l'effet du THC sur la fonction plaquettaire au niveau cellulaire</p>	<p>Échantillons sanguins de 8 volontaires sains</p>	<p>L'expression de la glycoprotéine activée IIb-IIIa et P sélectine sur les plaquettes humaines était significativement augmentée par le THC d'une manière concentration dépendante . Les préparations de membranes plaquettaires étaient positives pour les deux récepteurs CB1 et CB2.</p>
<p>De Angelis V, Koekman AC, Weeterings C, Roest M, de Groot PG, Herczenik E et al. (143) "Endocannabinoids control platelet activation and limit aggregate formation under flow." PLoS One 2014</p>	<p>1) Etude in vitro : effets anandamide sur l'agrégation plaquettaire en suspension, sur la diffusion des plaquettes et formation d'agrégats sous écoulement 2-3) Etude ex vivo : Analyse de l'agrégation induite par le collagène dans le plasma de donneur riche en plaquettes avec anandamide et dans un autre groupe de 3 usagers : après 10 jours de consommation quotidienne puis après 10 jours d'arrêt.</p>	<p>Examiner le rôle des endocannabinoïdes et du THC dans la fonction plaquettaire</p>	<p>1) Echantillon sanguin de sujet sains 2) Echantillon sanguin 4 consommateurs de Cannabis sativa et 4 donneurs sains. 3) Echantillon sanguin de 3 consommateurs de cannabis régulier</p>	<p>L'anandamide inhibe l'agrégation plaquettaire L'anandamide entraîne une diffusion réduite sur le fibrinogène immobilisé, ont une capacité réduite à lier le fibrinogène en solution perturbant la formation d'agrégats plaquettaires sous écoulement sur le collagène. L'agrégation plaquettaire induite par le collagène ex vivo et la formation d'agrégats sur le collagène immobilisé sous écoulement ont été inhibées dans le sang total des donneurs ayant consommé Cannabis sativa.</p>
<p>Catani, Maria & Gasperi, Valeria & Catanzaro, Giuseppina & Baldassarri, S et al (144) "Human Platelets Express Authentic CB1 and CB2 Receptors." Current neurovascular research 2010</p>	<p>Etude in vitro : Analyse des niveaux de protéines récepteurs CB1 et CB2 par WB et ELISA / visualisation de leur localisation cellulaire par microscopie cofocale / vérifié leur fonctionnalité par test de liaison</p>	<p>Vérifié l'existence de récepteur CB1 et CB2 au niveau des plaquettes</p>	<p>Échantillons sanguin recueilli auprès de sujets sains (20-40 ans),</p>	<p>CB1, et dans une moindre mesure CB2, sont exprimés dans des plaquettes humaines hautement purifiées. Les deux récepteurs étaient principalement localisés à l'intérieur de la cellule</p>

Heiden D et al (145) "Effects of oral delta-9-tetrahydrocannabinol on coagulation" Thrombosis Research 1980	Etude in Vivo : THC Per os contenant 30 mg de THC dans l'huile de sésame. THC débuté à 70 mg / jour et augmenté sur deux à cinq jours à un niveau fixe de 210 mg / jour en doses. L'apport de 210 mg a été poursuivi pendant 12 à 16 jours. Data collecté à J7-13 puis 3-7 jours après arrêt.	Tester la toxicité in vivo du THC sur les plaquettes et la coagulation	12 hommes volontaires sains usagers réguliers de cannabis entre 22 et 27 ans	Aucun des 12sujets n'a présenté de saignement anormal ou a montré de signes physiques de coagulation anormale (purpura spontané / pétéchies ou thrombophlébites). La numération, l'adhésion plaquettaire et le temps de saignement n'étaient pas affectés par le THC. L'activité du facteur VII a augmenté légèrement mais significativement apres ingestion de THC (p =0,05). L'activité du Facteur V et VIII augmenté mais non significativement (p= 0,3)
Williams, Julie C., Thomas W. Klein, Bruce A. Goldberger et al (146) " Δ9-Tetrahydrocannabinol (THC) enhances lipopolysaccharide-stimulated tissue factor in human monocytes and monocyte-derived microvesicles ». Journal of Inflammation 2015	Etude in vitro : Monocytes et microvesicules stimulés par LPS Analyse de l'activite de FT Analyse des proteines par Wb et Elisa ARNm et PCR en temps temps pour évaluation FT, IL-6, TNFα, IL-8 et GAPDH	Determiner l'effet du THC sur l'activité du Facteur tissulaire	Monocytes et microvésicules issues de monocytes humaines	Après 24 h de stimulation par le LPS, l'activité de FT diminué dans les monocytes et microvésicule, mais persisté avec le THC. Au bout de 24 h, la protéine FT décliné à des niveaux presque indétectables sans THC, mais était environ 4 fois plus élevée avec le THC. Avec le THC les niveaux d'ARNm de FT étaient 10 fois supérieurs à partir H2 pendant 3 à 24 h. L'activation des voies MAPK ou NF-κB et le taux IL6 n'ont pas été modifiée par le THC, les taux de TNF et d'IL-8 ont été augmentés 20 à 50%.
Rôles des cannabinoïdes dans l'athérosclérose				
Sugamura K, Sugiyama S, Nozaki T, et al. (147) "Activated endocannabinoid system in coronary artery disease and antiinflammatory effects of cannabinoid 1 receptor blockade on macrophages." Circulation 2009	Etude in vitro : 1) Quantification expression ARNm de CB1 sur échantillon athérome coronarien chez patient avec angor stable et instable . 2) Mesure de taux d'endocannabinoïdes circulant chez patient présentant coronaropathie vs sains 3) Etude par RT-PCR WB	Déterminer si le système endocannabinoïde pourrait être impliqué dans l'athérosclérose humaine et si le blocage du récepteur CB1 pourrait moduler l'activité pro-inflammatoire dans les macrophages.	1) échantillons d'athérectomie coronarienne directe à partir de 14 patients : 7 angor stable et 7 angor instable 2) Echantillon sanguin : 20 patients avec coronaropathie et 20 sujets sains. 3) Cellules mononuclées du sang périphériques et lignée	-L'expression l'ARNm de CB1 dans les échantillons d'athérectomie coronarienne étaient significativement plus élevé chez les patients présentant un angor instable que chez ceux ayant un angor stable (3,62 ± 2,96 fois,p < 0,05). -Analyse par agent immunoréactive montre une expression CB1 plus importante dans plaques athéromes riches en lipides que dans les plaques fibreuses surtout dans les macrophages CD68 (9.5 ± 1.2% versus 0.6+/-0.6% ; P < 0.01). -Taux d'endocannabinoïdes sanguins étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de coronaropathie que chez sujets sains. -Dans les macrophages en culture, l'expression

	des monocytes et macrophages 4) Etude de l'effet du blocage CB1 sur macrophage humain cultivée		cellulaire monocyttaire de sujets sains.	de CB1 était significativement augmenté au cours de la différenciation monocyte-macrophage ($1,78 \pm 0,13$ fois, $n = 6$, $p < 0,01$). -Le blocage de CB1 dans les macrophages induit une augmentation significative de l'AMPc, inhibe la phosphorylation de la kinase c-Jun N-terminal et entraîne une diminution significative de la production de médiateurs pro inflammatoires IL-1, IL-6, IL-8, TNF- β , MMP-9.
Han KH, Lim S, Ryu J, et al. (148) "CB1 and CB2 cannabinoid receptors differentially regulate the production of reactive oxygen species by macrophages." Cardiovascular Research. 2009	Etude in vitro : 1) Analyse expression ARNm de CB1 et CB2 dans cellules mononuclées 2) Effets de stimulation et blocage de CB1 et CB2 sur croissance et évolution de cellules mononuclées 3) Expression déterminée par RT PCR de récepteur CB1/CB2 dans athérome coronarien 4) Détection DRO par fluorescence spécifique dans les monocytes	Détermine mécanisme et effets de l'activation des récepteurs CB1 et CB2 sur l'activité inflammatoires des macrophages	1) Cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) ont été isolées de Sang entier frais 2) Athérome coronarien de six sujets mâles avec angor instable a été utilisé pour l'analyse de CB1 et CB2 dans les athéromes	-La RT PCR a montré l'expression prédominante de CB2 dans monocytes humains isolés. L'induction de différenciation induit une augmentation de CB1 et augmentation du rapport CB1 / CB2 en 5 jours. -Immunohistochimie montrée que CB1 était localisée dans les macrophages CD68- et CD36-d'athérome humain. -les récepteurs CB1 et CB2 médiés des effets opposés sur la production de DRO. -La cytométrie en flux montrée que la production de DRO par les macrophages était CB1 dépendant. Les tests d'immunoblot confirmés que CB1, et non CB2, induisaient une phosphorylation de la protéine kinase p38-mitogen-activated, qui modula la production de DRO et la synthèse subséquente du TNF et de la protéine chimioattractante monocyttaire 1.
Yuan M, Kiertscher SM, Cheng Q, et al. (149) "Delta 9-tetrahydrocannabinol regulates Th1/Th2 cytokine balance in activated human T cells." Journal of Neuroimmunology 2002	Étude in vitro : Evaluation Effet du THC sur la prolifération cellulaire d'antigène-spécifique T. La capacité pour THC, IL-4 ou IL-12 de modifier la maturation de lymphocytes T en Th1, capables de sécréter IFN-g ou des cellules Th2, capables de produire IL-4 lorsqu'elles	Déterminer l'impact du THC sur la prolifération spécifique d'antigène, libération de cytokine, et génération de cellules Th1 ou Th2 activées.	Cellules mononuclées d'échantillon de sang périphérique	THC supprimé la prolifération des cellules T, inhibé la production d'interféron-g et déplacé l'équilibre de T helper 1 (Th1) / T helper 2 (Th2). Le THC réduisit à la fois le pourcentage et la fluorescence moyenne de l'intensité des cellules T activées capables de produire de l'interféron-g, avec des effets variables sur le nombre de cellules T capables de produire interleukine-4. L'exposition au THC a également diminué les niveaux d'ARNm codant pour les cytokines Th1, tout en augmentant les niveaux d'ARNm pour

	sont activées .Effet du THC sur les cytokines ont été détectés par IMF.			Th2 cytokines. L'antagoniste du récepteur CB2, élimine la majorité de ces effets.
Rajesh M, Mukhopadhyay P, Batkai S, et al. (150) "CB2-receptor stimulation attenuates TNF-alpha-induced human endothelial cell activation, transendothelial migration of monocytes, and monocyte-endothelial adhesion." American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 2007	Etude in vitro : Détection par IMF de récepteur CB1 et CB2 sur les CEC. Détection de ICAM1 et VCAM1 par ELISA en présence d'agoniste CB2. Détection par IMF l'adhérence monocyte-endothélial Expression de protéine chimioattractrice monocyttaire dans les CEC par ELISA migration transendothéliale des monocytes par IMF Activation de NF-KB par TNF-a et l'effet des agonistes/ Antagonistes CB2 ont été analysés par WB et IMF respectivement	Évalué les effets de l'activation des récepteurs CB2 sur l'activation de NF KB et de RhoA induite par le TNF –alpha , des molécules d'adhésion ICAM-1 et VCAM-1, expression de protéine chimioattractrice monocyttaire dans les CEC , migration transendothéliale des monocytes, adhérence monocyte-endothéliale in vitro, et réponse inflammatoire vasculaire induite par l'endotoxine in vivo.	Cellules endothéliales d'artère coronaire humaine (CEC)	Les récepteurs CB1 et CB2 sont exprimé dans les CEC. L'agoniste CB2 Inhibe l'expression in vitro TNF-a -Induite de ICAM-1 and VCAM-1 Les agonistes CB2 inhibe l'expression in vivo l'endotoxine (LPS) induite de ICAM-1 et VCAM-1 et adhésion des monocytes aux segments aortiques. Les agonistes CB2 Inhibe la migration transendothéliale induite par le TNF- a et l'activation RHOA . Les agonistes CB2 diminuent l'activation de NF-B induite par le TNF –alpha dans les CEC
Rajesh M, Mukhopadhyay P, Hasko G, et al. (151) "Cannabinoid-1 receptor activation induces reactive oxygen species-dependent and - independent mitogen-activated protein kinase activation and cell death in human coronary artery endothelial cells." British Journal of Pharmacology 2010	Etude in vitro : Détermination par cytométrie de flux et outils de biologie moléculaire : expression du récepteur CB1, La mort cellulaire, génération d'espèces réactives de l'oxygène et activation des voies de transduction du signal dans les CEC	Étudié les effets l'activation du récepteur CB1 avec l'AEA ou l'agoniste synthétique HU210 sur la mort cellulaire et voies de transduction CEC	Cellules endothéliales d'artère coronaire humaine (CEC)	CEC exprime les récepteurs CB1. l'AEA et l'HU210 déclenche l'activation concentration et temps dépendante de la protéine p38 et c-Jun NH2-terminale kinase (JNK) -mitogen-activated protein kinases (MAPK), la mort cellulaire et la génération de DRO. Parmis les effets induits par AEA ou HU210, la mort et l'activation de MAPK ont été atténuées par les antagonistes CB1 (rimonabant et AM281), inhibiteurs de p38 et JNK-MAPKs ou l'antioxydant N-acétylcystéine.

<p>Rajesh M, Mukhopadhyay P, Hasko G, et al. (152) “CB2 cannabinoid receptor agonists attenuate TNF-alpha-induced human vascular smooth muscle cell proliferation and migration.” British Journal of Pharmacology 2008</p>	<p>Etude in vitro : CMLC stimulés avec le TNF-a. -Prolifération musculaire lisse déterminée par d'incorporation de BrdU - la migration dosée par une chambre modifiée de Boyden. -Les expressions de CB2 et / ou CB1 étaient déterminé par WB, RT-PCR, PCR en temps réel, IMF et cytométrie de flux.</p>	<p>Étudié les effets des agonistes des récepteurs CB2 sur la prolifération , migration et transduction du signal dans les CMLC TNF-a induite</p>	<p>Cellules musculaires lisses d'artère coronaire humaine (CMLC)</p>	<p>De faibles niveaux de récepteurs CB2 et CB1 étaient détectables dans CMLC par rapport aux taux élevés de récepteurs CB2 exprimé dans les monocytes THP-1. Le TNF-a déclenché jusqu'à 80% d'augmentation de ARNm récepteur CB2 et / ou l'expression des protéines dans les CMLC , et l'activation induite de Ras, p38 MAPK, ERK 1/2, SAPK / JNK et Akt, en association avec une augmentation de la prolifération et de la migration. Les agonistes CB2, JWH-133 et HU-308, atténuent de manière dose-dépendante les effets TNF-a.</p>
<p>Rajesh M, Mukhopadhyay P, Hasko G, et al. (153) “Cannabinoid CB1 receptor inhibition decreases vascular smooth muscle migration and proliferation.” Biochemical and Biophysical Research Communications 2008</p>	<p>Etude in vitro : CMLC stimulés avec le PDGF. - Prolifération musculaire lisse déterminée par d'incorporation de BrdU - la migration dosée par une chambre modifiée de Boyden. - Les expressions de CB1 déterminé par WB, RT-PCR, PCR en temps réel, IMF et cytométrie de flux</p>	<p>Étudié les effets de l'antagoniste des récepteurs CB1 rimonabant , sur la prolifération , la migration et la transduction du signal des CMLC PDGF induite</p>	<p>Cellules musculaires lisses d'artère coronaire humaine (CMLC)</p>	<p>Le PDGF induit l'activation de Ras et ERK 1/2, tout en augmentant la prolifération et la migration CMLC, qui ont été atténuées en fonction de la dose par l'antagoniste CB1, le rimonabant.</p>

AEA : Anandamide / CBD : cannabidiol / CEC : Cellules endothéliales de l'artère coronaire primitive humaine / CMLC : Cellules musculaires lisses d'artère coronaire humaine / DRO : dérivés réactifs de l'oxygène / FC : Fréquence cardiaque / FDRCV : Facteur de risque cardiovasculaires / FT :Facteur tissulaire / IL : Interleukine / IVUS : Intravascular Ultrasound / IMF : Immunofluorescence /LPS :Lipolysaccharides / NS : Non significatif / RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction / WB : Western blot

<p>Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. (154) “Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial.” Journal of the American Medical Association 2008</p>	<p>Etude prospective, multicentrique, multinational, Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, en 2 groupes parallèle. IVUS coronaire à l'inclusion et à 18 mois</p>	<p>Déterminer si un antagoniste des récepteurs CB1 réduit la progression de la maladie coronariennes chez les patients souffrant d'obésité abdominale et le syndrome métabolique</p>	<p>839 patients âgés supérieur à 18 ans présentant une coronaropathie associée à un syndrome métabolique ou fumeurs</p>	<p>Dans les groupes rimonabant vs placebo, le volume d'athérome en pourcentage (IC à 95%) à augmenter respectivement de 0,25% (-0,04% à 0,54%) contre 0,51% (0,22% à 0,80%)(P = 0,22). Le volume d'athérome totale a diminué de 2,2 mm³ (-4,09 à -0,24) contre une augmentation de 0,88 mm³ (-1,03 à 2,79) (P = 0,03). Parmi les effets indésirables, il n'y avait de différence significative pour la mortalité cardiovasculaire (0% vs 0,5%, p :0,25) ou IDM (2,1% vs 1% p=0,17)</p>	<p>37/38</p>
<p>O'Leary DH, Reuwer AQ, Nissen SE, et al. (155) “Effect of rimonabant on carotid intima-media thickness (CIMT) progression in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome: the AUDITOR trial.” Heart. 2011</p>	<p>Étude prospective, Randomisé, multicentrique, en double aveugle, contrôlé par placebo, en 2 groupes parallèle comparant le rimonabant avec un placebo. 2 IVUS carotidienne pré inclusion et une à 30 mois</p>	<p>Déterminer si un antagoniste des récepteurs CB1, réduit la progression de l'athérosclérose carotidienne chez les patients souffrant d'obésité abdominale et le syndrome métabolique.</p>	<p>661 patients âgées supérieur a 55 ans avec obésité abdominal et syndrome métabolique</p>	<p>La progression de la valeur moyenne pour 6 segments de la couche profonde de l'épaisseur intima-media de carotide de mur de l'inscription à 30 mois était de 0,010 +/- 0,095 mm dans le groupe rimonabant et 0,012 +/- 0,091 mm dans le groupe placebo (p=0,67). La progression annuelle était une augmentation de 0,005 +/- 0,042 mm pour le groupe traité par rimonabant et 0,007 +/- 0,043 mm pour le groupe traité par placebo (p=0,45). Il n'y avait pas de différence entre les groupes d'étude pour l'AVC, IDM ou mort cardiovasculaire en intention de traiter (p=0,43)</p>	<p>36/38</p>
<p>Topol EJ, Bousser MG, Fox KA, et al. (156) « Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial.” Lancet. 2010</p>	<p>Étude prospective, Randomisé, multinational, multicentrique, en double aveugle, contrôlé par placebo, en 2 groupes parallèle comparant le rimonabant avec un placebo.</p>	<p>Évalué si le rimonabant améliorerait la survie sans événement vasculaire.</p>	<p>18 695 patients avec un risque manifeste ou accru de maladie vasculaire : Obésité abdominale, âge > 55 ans ; et soit maladie coronaire documenté, cérébrovasculaire, ou une maladie artérielle périphérique dans les 3 ans , ou au moins 2 FDRCV majeurs .</p>	<p>Après suivi moyen de 13,8 mois (IC 95% 13,6-14,0), l'essai a été interrompu prématurément en raison de préoccupations concernant le risque suicidaire chez les personnes recevant du rimonabant. À la fin de l'essai, le critère principal composite de décès cardiovasculaires, IDM ou AVC sont survenus chez 364 patients (3,9%) affectés au rimonabant(4,0%) assignés au placebo (rapport de risque 0,97, IC 95% 0 ,84-1,12, p = 0,68).</p>	<p>37/38</p>

Annexe 8 : Fiche d'information destinée au patient

Titre de la recherche : Cannabis et Syndrome Coronarien Aigu

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude de recherche clinique.

Cette lettre d'information vous détaille en quoi consiste cette étude.

Vous pourrez prendre le temps pour lire et comprendre ces informations, de réfléchir à votre participation, et demander au médecin responsable de l'étude de vous expliquer ce que vous n'aurez pas compris.

BUT DE L'ETUDE :

Evaluer l'association du cannabis au syndrome coronarien aigu et déterminer les caractéristiques de cette association.

DEROULEMENT DE L'ETUDE :

Une fiche d'information concernant vos caractéristiques sociodémographiques et celles d'infarctus du myocarde sera remplis par le chercheur de l'étude. Elle vous sera remise ensuite afin que vous ayez connaissance des informations recueillies.

Si vous êtes consommateurs de cannabis, une fiche d'information spécifique vous sera remise afin de la remplir.

Les examens réalisés lors de l'étude correspondent aux examens habituels réalisés lors de la prise en charge d'un infarctus du myocarde à l'exception des analyses toxicologiques réalisées en début d'étude.

Les traitements qui vont seront administrées lors de l'étude correspondent au traitement habituel de la prise en charge d'un syndrome coronarien aigu. Durant l'étude aucun traitement supplémentaire ne vous sera administré.

La durée de participation à l'étude correspond du jour de votre hospitalisation au jour de votre sortie d'hospitalisation.

À tout moment vous pourrez indiquer au médecin votre volonté d'interrompre la récolte de données vous concernant sans avoir à justifier votre décision.

FRAIS MEDICAUX :

Votre collaboration à ce protocole de recherche n'entraînera pas de participation financière de votre part. Conformément à la loi, tous les frais liés à l'étude seront pris en charge par le promoteur de l'étude.

LEGISLATION - CONFIDENTIALITE

Conformément aux articles L. 1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique, le Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée II a étudié ce projet de recherche et a émis un avis favorable à sa réalisation le xx/xx/xxxx

Un contrat d'assurance « *numéro de police* » a été souscrit par le promoteur de l'essai, « *nom du promoteur, adresse du promoteur* » auprès de la compagnie : « *nom de la compagnie, adresse de la compagnie* » pour couvrir les risques liés à cette recherche.

Toute information vous concernant recueillie pendant l'étude sera traitée de façon confidentielle.

Seuls les responsables de l'étude et éventuellement les autorités de Santé pourront avoir accès à ces données. A l'exception de ces personnes - qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, votre anonymat sera préservé. La publication des résultats de l'étude ne comportera aucun résultat individuel.

Traitement informatisé des données :

Les données enregistrées à l'occasion de cette étude feront l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur. S'agissant de données nominatives, vous bénéficierez à tout moment, du droit d'accès et de rectification des données vous concernant auprès des responsables de l'étude et , en ce qui concerne les informations de nature médicale, ce droit est exercé par l'intermédiaire du Docteur CHEHAB Jad conformément à la loi 78-17 du 06 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés, modifiée par la loi n°94-548 du 1er juillet 1994, relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé. Le projet a reçu un avis favorable de la CNIL en date du xx/xx/xx.

Conformément à l'article L 1122-1 du Code de la Santé Publique (loi de Mars 2002 relative aux droits des malades) les résultats globaux de l'étude pourront vous être communiqués si vous le souhaitez.

Si vous avez des questions pendant votre participation à cette étude, vous pourrez contacter le médecin responsable de l'étude, le Dr CHEHAB Jad., tél :

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui vous seront prodigués.

Vous pouvez également décider en cours d'étude d'arrêter votre participation sans avoir à vous justifier.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information. Si vous êtes d'accord pour participer à cette recherche, nous vous invitons à signer le formulaire de consentement ci-joint.

Annexe 9 : Formulaire de consentement

Titre de recherche : Cannabis et syndrome coronarien aigu

Je soussigné(e) accepte de participer à l'étude Cannabis et Syndrome Coronarien Aigu

Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par le Dr CHEHAB Jad.

J'ai lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise.

J'accepte que les documents de mon dossier médical qui se rapportent à l'étude puissent être accessibles aux responsables de l'étude et éventuellement aux autorités de santé. A l'exception de ces personnes, qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, mon anonymat sera préservé.

J'accepte que les données nominatives me concernant recueillies à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de la recherche. Je pourrai exercer mon droit d'accès et de rectification auprès du Dr CHEHAB Jad .

J'ai bien compris que ma participation à l'étude est volontaire. Je suis libre d'accepter ou de refuser de participer, et je suis libre d'arrêter à tout moment ma participation en cours d'étude. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui me seront prodigués.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m'est proposée.

Fait à

Le

Nom et signature de l'investigateur

Signature du sujet

Annexe 10 : Déclaration à la pharmacovigilance

REPUBLIQUE FRANÇAISE



PHARMACODÉPENDANCE

Déclaration obligatoire d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou tout autre produit ayant un effet psychoactif mentionné à l'article R.5219-2 du code de la santé publique
Articles R. 5219-1 à R. 5219-15 du code de la santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin déclaré par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, conformément aux dispositions de la loi du 5 janvier 1978.

DECLARATION A ADRESSER AU :
 Centre de Pharmacodépendance

CACHET du praticien déclarant

PATIENT

Nom (3 premières lettres) Prénom (3 premières lettres) Département de résidence

Age réévalué ans Sexe F ** M ** Poids Taille
 (barre la mention inutile)

Activité professionnelle Oui ** (y compris lycéens, étudiants) Prêcher :
 Non ** Prêcher :

Situation familiale : Seul ** Entouré ** Enfants à charge **

Antécédents

- Antécédents médicaux, sérologiques, psychiatriques, etc :
- Antécédents d'abus ou de dépendance : (préciser antécédents : consommation d'alcool ; tabac ; opiacés ; cannabis ; stimulants ; etc... quantités consommées par jour et ancienneté)

Description clinique

(être aussi complète que possible ; détailler le mode d'utilisation, par exemple association systématique à l'alcool, etc.)

Gravité :

- * Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- * Incapacité ou invalidité permanente
- * Mise en jeu du pronostic vital
- * Décès

Evolution : (si connue)

- * décès, préciser date :/../... et cause :
- * hospitalisation, préciser date :/../.....
- * séquelles, préciser :
- * sevrage, préciser date :/../...
- * autre, préciser :

(Si suivi prévu par un autre médecin, préciser ses coordonnées) :

Médicaments (1) ou autres produits : (consommés actuellement ou arrêtés récemment)

Nom	Voie d'administration (2)	Posologie (3)	Date de début	Date de fin	Commentaires (4)	Effets recherchés

(1) y compris traitements de substitution

(2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre

(3) préciser posologie ou quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine si consommation occasionnelle. Noter si augmentation récente de posologie (6 derniers mois)

(4) préciser la forme utilisée (aiguille, ampoule, buvard, comprimé, décodon, feuille, graine, poudre, reine, etc.)

Mode d'obtention :

* * prescription (motif à préciser) : * * autre (à préciser) :


Dosages, recherche de produits éventuellement consommés :

Date	Produit recherché	Prélèvement biologique	Résultat

Tentative(s) antérieures(s) d'arrêt (préciser dates, modalités, évolution) :

Commentaires :

A qui déclarer



Alsace
Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
Tel: 03 83 31 44 00
Fax: 03 83 31 44 01
Email: pharmacod@ars-alsace.fr

Centre Aquitaine
Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
Tel: 05 57 00 00 00
Fax: 05 57 00 00 01
Email: pharmacod@ars-aquitaine.fr

Centre Auvergne
Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
Tel: 04 77 33 33 33
Fax: 04 77 33 33 34
Email: pharmacod@ars-auvergne.fr

Centre Bretagne
Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
Tel: 02 99 99 99 99
Fax: 02 99 99 99 98
Email: pharmacod@ars-bretagne.fr

Centre Centre
Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
Tel: 02 39 39 39 39
Fax: 02 39 39 39 38
Email: pharmacod@ars-centre.fr

Centre Île-de-France
Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
Tel: 01 47 47 47 47
Fax: 01 47 47 47 48
Email: pharmacod@ars-iledefrance.fr

Centre Languedoc-Roussillon
Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
Tel: 04 67 67 67 67
Fax: 04 67 67 67 68
Email: pharmacod@ars-languedoc-roussillon.fr

Centre Midi-Pyrénées
Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
Tel: 05 62 62 62 62
Fax: 05 62 62 62 63
Email: pharmacod@ars-midi-pyrenees.fr

Centre Nord-Pas-de-Calais
Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
Tel: 03 20 20 20 20
Fax: 03 20 20 20 21
Email: pharmacod@ars-nord-pas-de-calais.fr

Centre Normandie
Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
Tel: 02 31 31 31 31
Fax: 02 31 31 31 32
Email: pharmacod@ars-normandie.fr

Centre Pays de la Loire
Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
Tel: 02 51 51 51 51
Fax: 02 51 51 51 52
Email: pharmacod@ars-pays-de-la-loire.fr

Centre Rhône-Alpes
Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
Tel: 04 72 72 72 72
Fax: 04 72 72 72 73
Email: pharmacod@ars-rhone-alpes.fr

Centre Île de France
Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
Tel: 01 47 47 47 47
Fax: 01 47 47 47 48
Email: pharmacod@ars-iledefrance.fr

Centre Corse
Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
Tel: 04 95 95 95 95
Fax: 04 95 95 95 96
Email: pharmacod@ars-corse.fr

Définitions (Article R.5219-1 du Code de la santé publique)

Pharmacodépendance : Ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique.

Abus : Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables pour la santé physique ou psychique.

Pharmacodépendance grave ou abus grave : pharmacodépendance ou abus tel ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraîner une invalidité

L'obligation de signalement

Article R. 5219-13 du code de la santé publique : "Tout médecin, chirurgien dentiste ou sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5219-3, en fait la déclaration immédiate, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

"De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

"Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

Annexe 11 : Echelle CAST

Une seule croix par ligne	Jamais	Rarement	De temps en temps	Assez souvent	Très souvent
Avez-vous fumé du cannabis avant midi ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
Avez-vous fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
Avez-vous eu des problèmes de mémoire quand vous fumez du cannabis ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
Des amis ou des membres de votre famille vous ont ils dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
Avez-vous essayé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis sans y arriver ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
Avez-vous eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultat à l'école...) ? Lesquels : ///	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

ABREVIATIONS

ACR : Arrêt Cardio Respiratoire
AVC : Accident Vasculaire Cérébrale
AIT : Accident Ischémique transitoire
BBG : Bloc de Branche Gauche
CB : Récepteurs cannabinoïdes
ECG : Electrocardiogramme
ETT : Echocardiographie Trans Thoracique
FDRCV : facteurs de risque cardiovasculaire
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
HTA : hypertension artérielle
HR : Hazard Ratio
IDM : Infarctus Du Myocarde
IMC : Indice Masse Corporelle
IT : Insuffisance Tricuspide
IVA : Interventriculaire Antérieur
MeSH (Medical Subject Headings)
NFS : Numération Formule Plaquette
NSTEMI : Infarctus myocardique sans élévation du segment ST
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds Ratio
PAP : Pression Artérielle Pulmonaire
SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente
SCA : Syndrome coronarien aigu
STEMI : Infarctus myocardique avec élévation du segment ST
TNc : Troponine Cardiaque
VCI : Veine Cave Inférieure
UE : Union Européenne

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Introduction : L'usage du cannabis est de plus en plus répandu mais ses risques cardiovasculaires ne sont pas bien déterminés. Un patient de 33 ans sans facteurs de risque cardiovasculaire, fumeur de cannabis occasionnel, a présenté un syndrome coronarien aigu (SCA) 2heures après avoir consommé du cannabis.

L'objectif de notre étude était d'évaluer et synthétiser les preuves publiées concernant l'imputabilité du cannabis dans la survenue d'un SCA ainsi que le lien physiopathologique probable existant.

Méthode : Une revue systématique de la littérature a été réalisée. Tous les articles suggérant un lien entre cannabis et SCA ont été inclus jusqu'au 1 janvier 2018. L'inclusion était basée sur un algorithme de recherche utilisé sur PubMed, Science direct, Google scholar, Cochrane Library, LiSSa et DOAJ.

Résultats : 119 articles ont été inclus dans notre revue de la littérature : 64 études de cas regroupant 74 patients, 16 études observationnelles, et 39 études expérimentales. Une synthèse qualitative a été réalisée.

Le cannabis entraînait une tachycardie dose dépendante et une diminution du temps d'exercice à l'angor.

Des résultats contradictoires sur la coagulation et une implication certaine mais non caractérisée dans l'athérosclérose ont été mis en évidence.

Il existait un lien temporel caractérisé par une augmentation du risque de SCA dans l'heure suivant la consommation de cannabis.

4 études rétrospectives retrouvaient une association statistique entre l'usage de cannabis et le SCA surtout chez les plus jeunes. Cependant ces résultats n'étaient pas soutenus par deux études prospectives. Les études étaient limitées par un biais de classification et une évaluation inadéquate de l'exposition

L'absence d'analyse toxicologique systématique pouvait être source de sous-évaluation importante du rôle du cannabis dans le SCA. Sa présence pourrait renforcer un lien causal via une relation dose effet et temporelle.

Des facteurs déterminants seront à considérer dans les études futures : la nature du produit dérivé, la concentration en THC, la voie d'exposition, la fréquence et l'usage cumulés.

Conclusion : La relation causale du cannabis avec le SCA semble probable mais les preuves sont insuffisantes. Des études épidémiologiques prospectives et des études expérimentales visant une meilleure compréhension du rôle du système endocannabinoïdes dans la régulation du système cardiovasculaire sont nécessaires. Les cliniciens devront être plus vigilants et se renseigner davantage sur l'utilisation du cannabis chez leurs patients, particulièrement parmi les jeunes adultes et chez les patients présentant un risque élevé de cardiopathie ischémique.

Mots clés : Revue systématique, étude de cas, Syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde, cardiovasculaire, cannabis, marijuana, cannabinoïdes, cannabinoïdes synthétiques.