# Complications somatiques d'une consommation de cannabis

**LOIREADD – Rencontre thématique du 25/03/2021**

# Le système endocannabinoïde

- **Système ubiquitaire avec rôle important dans l'homéostasie de l'organisme**
- **Implication dans de multiples processus physiologiques**
  - développement et plasticité neuronale, mémorisation, apprentissage, anxiété, contrôle moteur etc...
  - thermorégulation
  - nociception, inflammation
  - appétit, digestion, métabolisme et balance énergétique
  - contractilité myocardique
  - …
- **Cibles pharmacologiques des cannabinoïdes**
  - CB1 : effets psychotropes prédominants
  - CB2 : effets immunitaires prédominants
  - mais aussi récepteurs de type vanilloïde (TRPV1…), opioïdes, sérotoninergiques…

# Le système endocannabinoïde : principale répartition des récepteurs

## Récepteurs CB1

**Système nerveux central et périphérique**

*- cellules souches de la crête neurale, neurones (GABA/Glu), astrocytes, oligodendrocytes*

*- néocortex, hippocampe, ganglions de la base, amygdale, thalamus, hypothalamus*

Appareil cardio-vasculaire

Appareil digestif (estomac, intestin, foie, pancréas)

Appareil reproducteur (testicules, utérus, placenta)

Appareil urinaire (vessie, rein)

Appareil locomoteur (os, muscles, articulations)

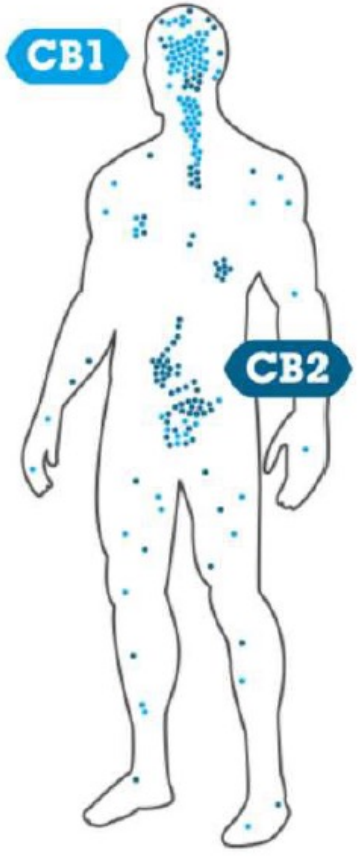
Œil (cellules rétiniennes, corps ciliaires, cornée)

Cellules endothéliales (rate, thymus, ganglions)

Peau

Surrénales

Leucocytes




## Récepteurs CB2

**Système immunitaire**

*- lymphocytes B*

*- cellules NK*

*- monocytes/macrophages*

*- neutrophiles*

*- lymphocytes T / CD8+*

*- lymphocytes T / CD4+*

**Microglie**

Foie

Rate

Thymus

Moelle osseuse

Pancréas

# Cannabis, cannabinoïdes...

- Oui, mais lesquels ?

**ENDOCANNABINOÏDES**

- synthèse endogène chez les vertébrés
- anandamide, 2-arachidonoyl glycérol (2-AG) ...

**PHYTOCANNABINOÏDES**

- règne végétal
- usage abusif, potentiel thérapeutique

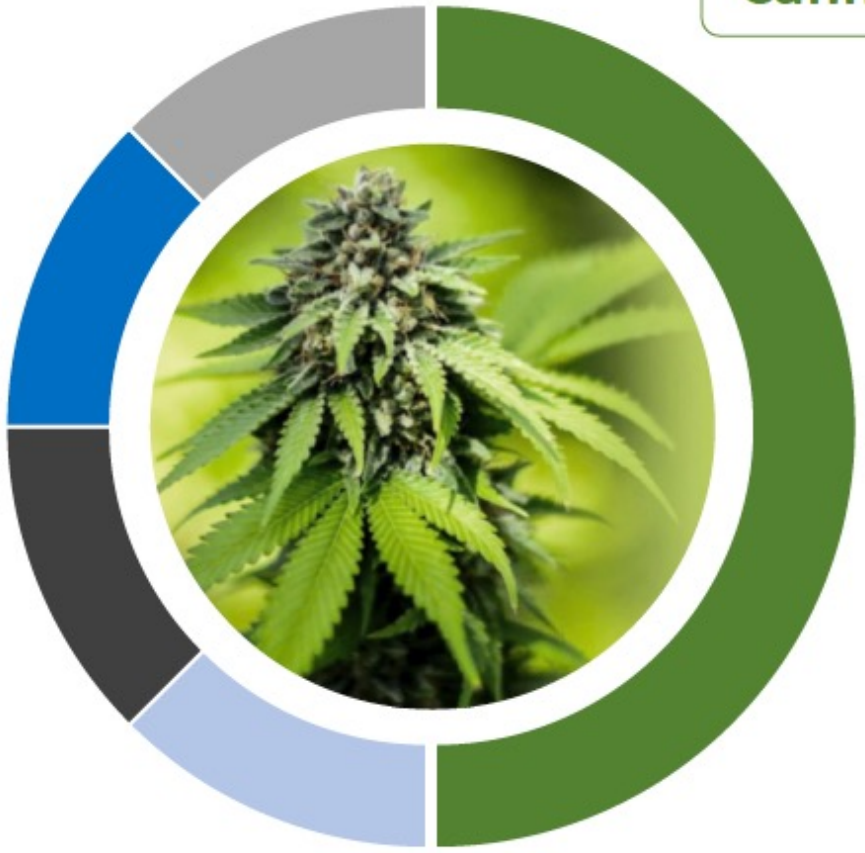
**CANNABINOÏDES DE SYNTHESE**

- recherche fondamentale
- usage détourné

# Phytocannabinoïdes : état des lieux

* Schéma qualitatif, la taille des secteurs n'est pas le strict reflet quantitatif des proportions (ElSohly & Slade, Life Science 2005)

Dérivés terpéniques, **vitaminiques,** phénoliques, protéines, acides gras, glucides... *



## Cannabinoïdes *

**Δ9-tétrahydrocannabinol (THC)**
agoniste partiel récepteurs CB1 > CB2
effets psychoactifs

**Cannabidiol (CBD)**
agoniste inverse récepteurs CB1 et CB2
agoniste 5 $HT_{1A}$, agoniste D2...
effet anxiolytique & anticonvulsivant (enfant)

**> 70 autres cannabinoïdes (cannabinol, cannabigérol...)**
effets peu étudiés

# Phytocannabinoïdes : état des lieux

- **Cannabis : diverses présentations**
  - herbe, résine, huile… joints, bang, pâtisseries…

- **Évolution teneur en THC et CBD**

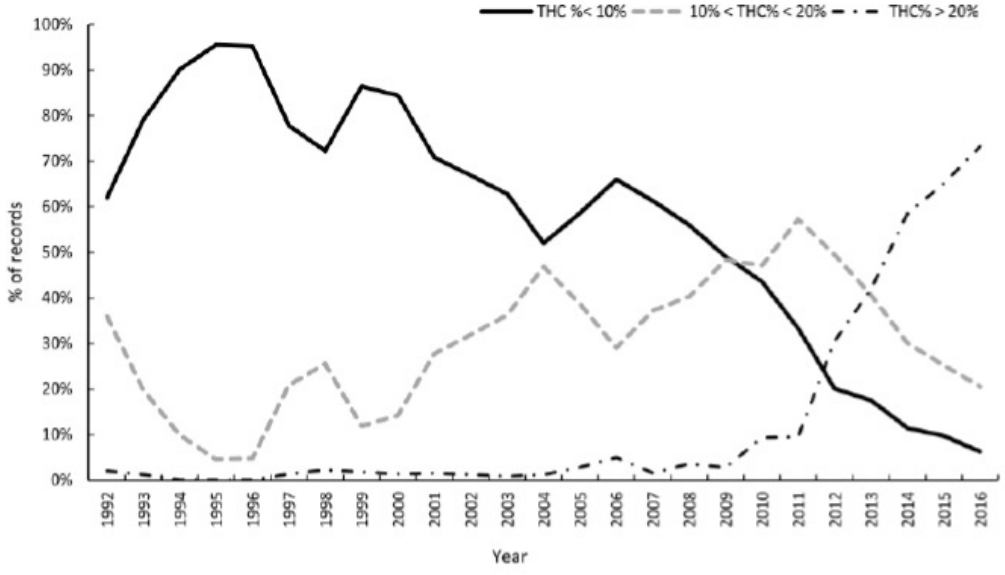



**Fig. 4.** Distribution frequency of cannabis resin records over 25 years for three THC content categories.

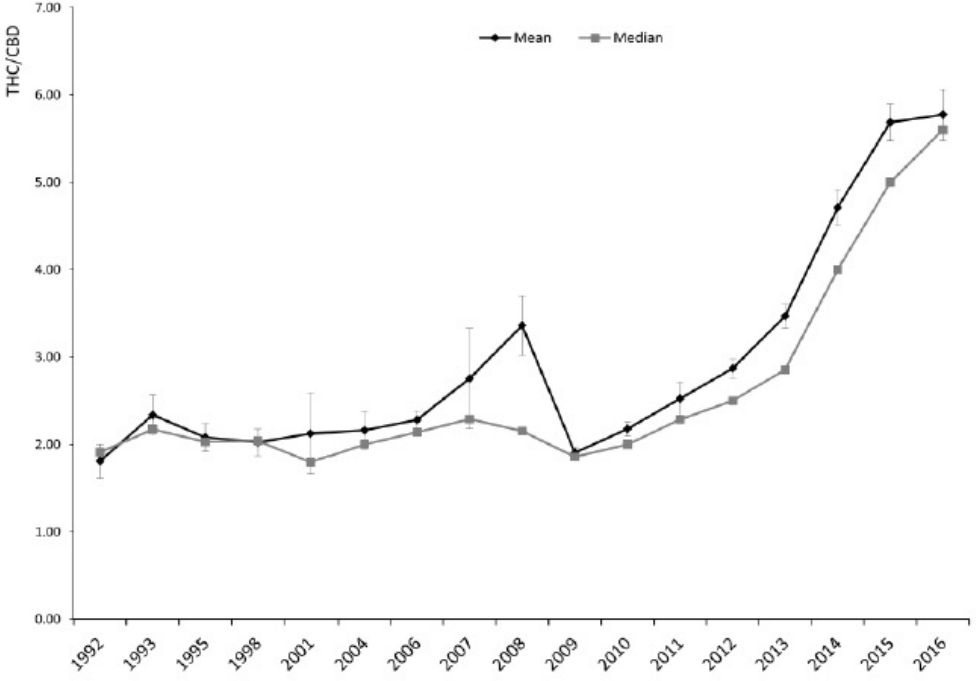
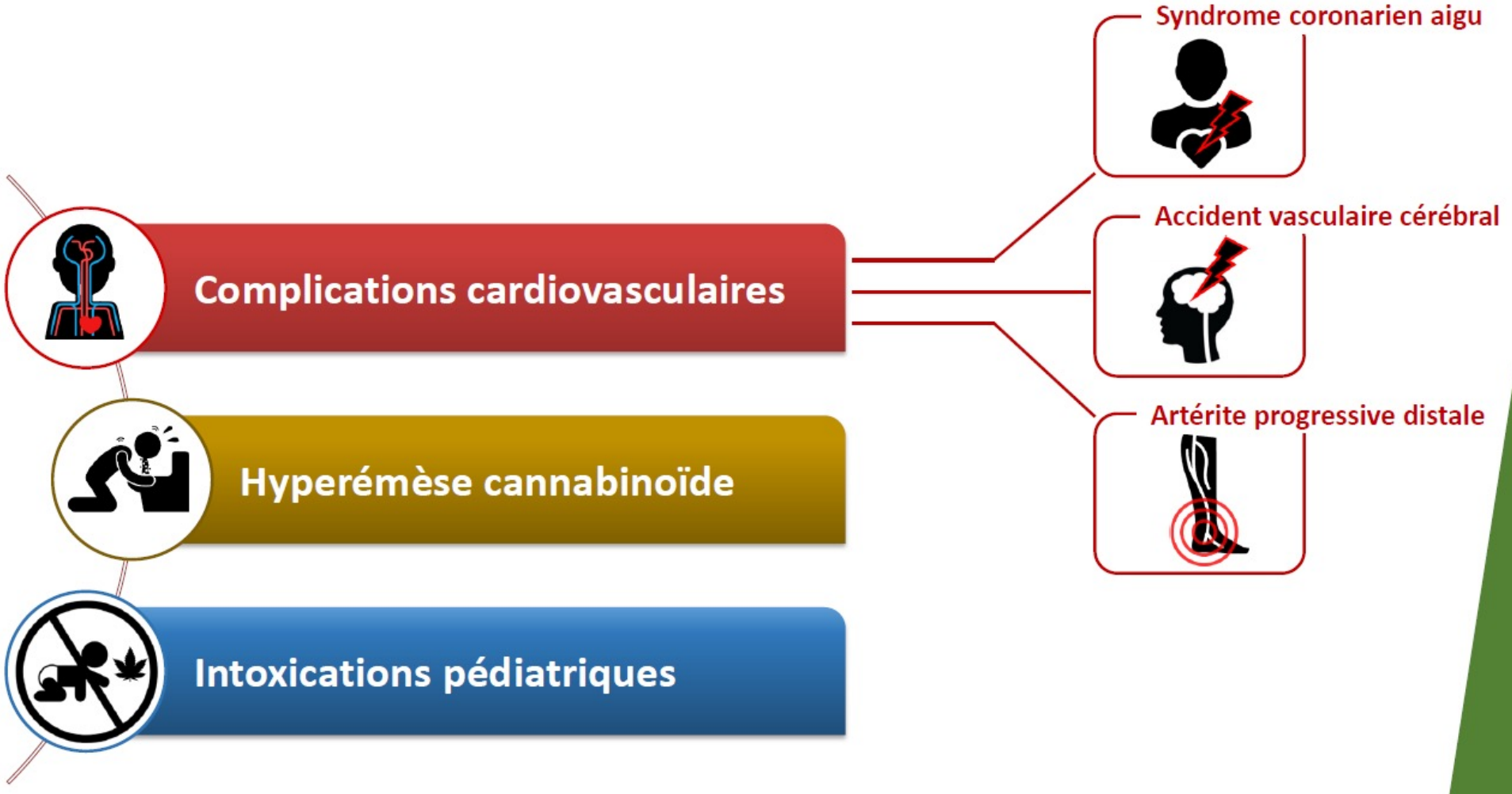



**Fig. 6.** Evolution of THC/CBD ratio (mean and median) by year, from 1992 to mid-2016.

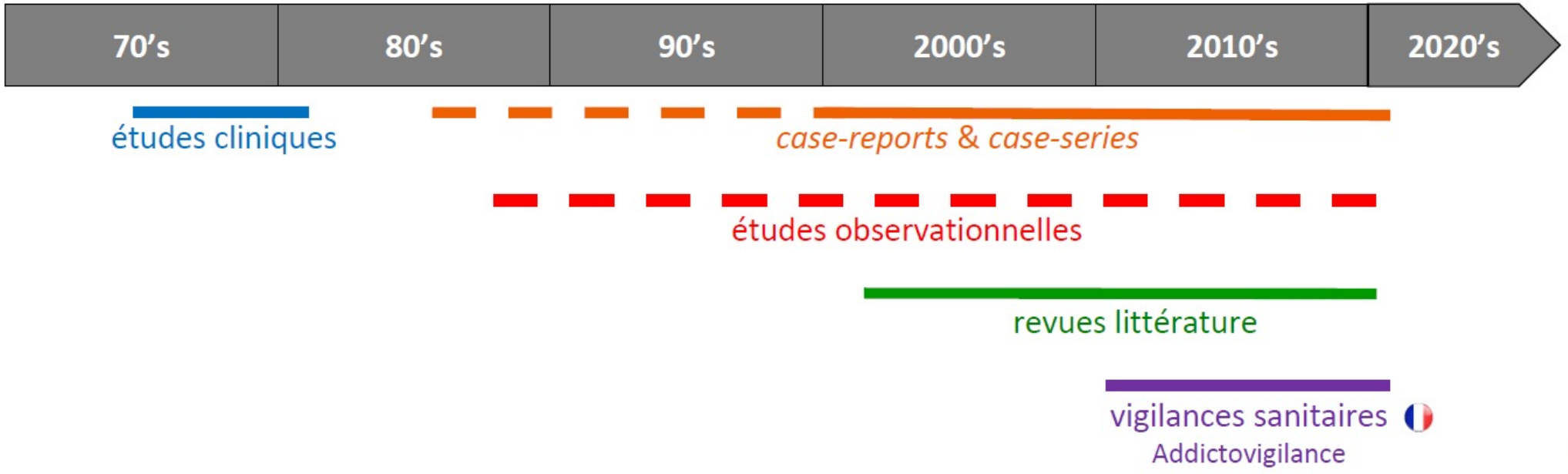
# Cannabinoïdes de synthèse : état des lieux

- **Nombreuses molécules**
  - agonistes puissants, sélectifs et affins des récepteurs CB1 in vitro
    - THC = agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2
    - **MDMB-4en-PINACA** / 5F-MDMB-PICA / 4F-MDMB-BINACA circulent actuellement (France & Europe)
- **Effets cliniques variés (cardio, neuropsy, digestifs, etc...)**
  - sensés mimer les effets du cannabis, les effets peuvent être plus marqués voire atypiques
  - effets cliniques peuvent se manifestent dès de faibles "doses" (parfois 1 ou 2 taffes annoncées)
- **Présents actuellement en France sous forme**
  - d'herbe ou de résine adultérées (mais aspect visuel habituel)
  - de e-liquides (principaux nom de rue « PTC » (« Pète Ton Crâne ») ou « Buddha Blue »)

# Complications somatiques



# Complications cardiovasculaires : approche chronologique



# Complications cardiovasculaires : syndrome coronarien aigu

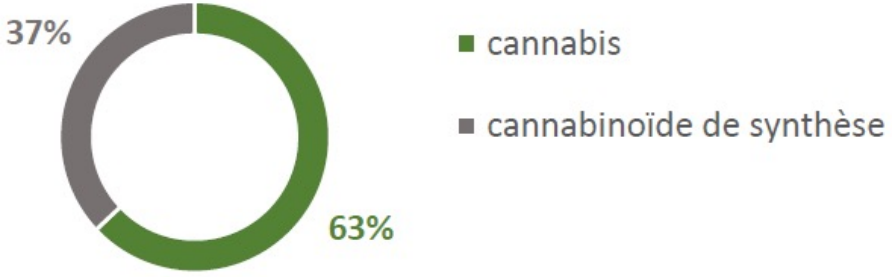
- **Données cliniques (cas rapportés ↗ depuis 2001)**
  - sujets masculins en grande majorité (94%)
  - âge moyen 31 ans [15-56]
  - STEMI (élévation segment ST à l'ECG) dans 71% des cas
  - souvent artères coronaires saines

- **Autres facteurs de risque cardiovasculaire ?**
  - hypertension, anomalie bilan lipidique, diabète, coronaropathie ou ATCD familiaux : non retrouvés dans 75% des cas
  - consommation de tabac : rapportée dans 49% des cas
  - consommation d'autres drogues : rapportée dans 3,9% des cas

*Lapeyre-Mestre & Jouanjus, Presse Med Form. 2020;1:355-363*
*Chetty et al, CJC Open. 2020;3(1):12-21*

# Complications cardiovasculaires : syndrome coronarien aigu

## ○ Quels cannabinoïdes impliqués dans les cas rapportés ?




## ○ Lien temporel entre consommation et survenue de l'événement cardiovasculaire

- cas rapportés : consommation < 6h avant la survenue de l'événement dans 80% des cas
  - parfois après une 1ère consommation alléguée
- risque de survenue d'accident ischémique aigu x5 dans l'heure qui suit la consommation (étude de Mittleman et al)
  - x24 avec la cocaïne
- parfois récidive lors de réexpositions

*Lapeyre-Mestre & Jouanjus, Presse Med Form. 2020;1:355-363*
*Chetty et al, CJC Open. 2020;3(1):12-21*

# Complications cardiovasculaires : accident vasculaire cérébral

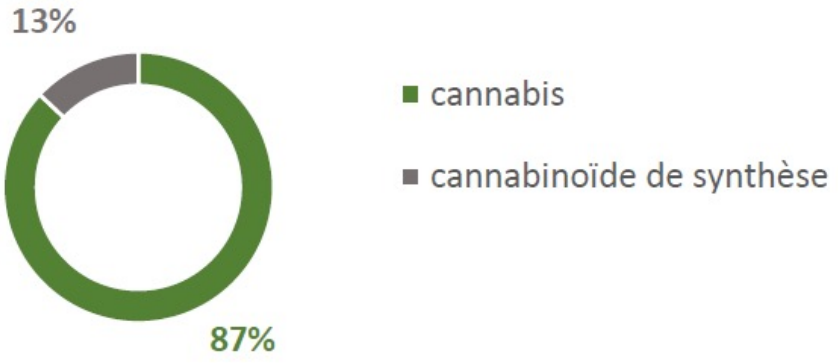
- **Données cliniques (cas rapportés ↗ depuis 2010)**
  - sujets masculins en majorité (73%) ; âge moyen 32,3 ans [15-63]
  - troubles ischémiques en majorité (87%)
    - AVC ischémique
    - AIT (accident ischémique transitoire)

- **Autres causes classiques écartées**
  - cause cardio-embolique, athéromatose, dissection des artères cervico-encéphaliques, …
  - consommation de tabac : rapportée dans 69% des cas
  - consommation d'autres drogues : rapportée dans 10,2% des cas

*Jouanjus & Wolff, Epilepsy Behav. 2017 ;70(Pt B):355-363*

# Complications cardiovasculaires : accident vasculaire cérébral

- **Quels cannabinoïdes impliqués dans les cas rapportés ?**




- **Lien temporel entre consommation et survenue de l'événement cardiovasculaire**
  - consommation accrue dans les jours précédant

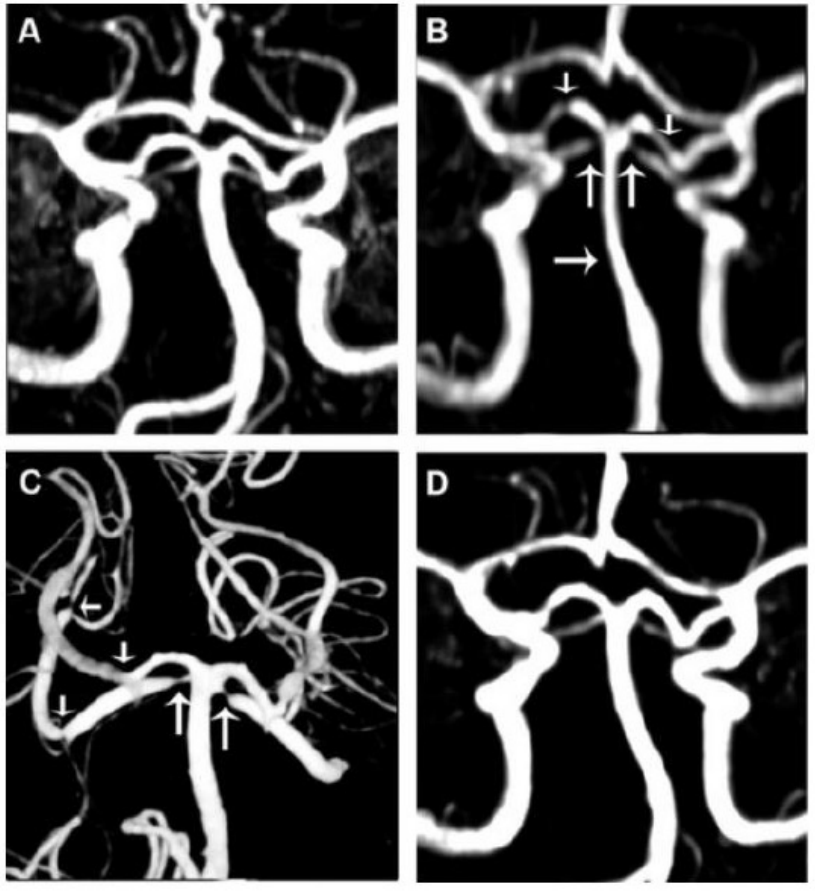
- **Mécanismes potentiels proposés**
  - vasospasmes, trouble du rythme (AC/FA), vascularite
  - **sténoses artérielles multifocales intracrâniennes**

*Jouanjus & Wolff, Presse Med Form. 2020;1:364-372*
*Pacher et al, Nat Rev Cardiol. 2018;15(3):151-166*

# Complications cardiovasculaires : accident vasculaire cérébral

## ○ Sténoses artérielles : réversibilité après sevrage

*Wolff V. et al, Stroke. 2011;42(6):1778-80*




**(A)** Angiographie à 19 ans, sans anomalie

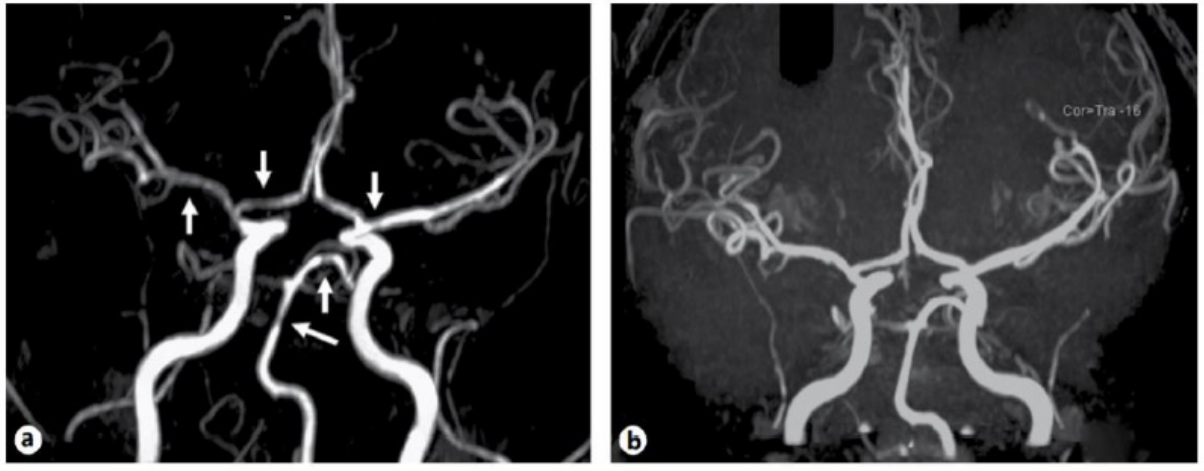
**(B et C)** Début de la consommation de cannabis à 20 ans (hebdomadaire). A 21 ans, hospitalisé avec mise en évidence d'un infarctus cérébelleux et de sténoses artérielles multifocales intracrâniennes (flèches)

**(D)** Arrêt de la consommation de cannabis, évolution favorable et imagerie de contrôle à 3 mois : réversibilité de l'atteinte.

# Complications cardiovasculaires : accident vasculaire cérébral

- **Sténoses artérielles : réversibilité après sevrage**

*Wolff V. et al, Cerebrovasc Dis 2015;39:31-38*




**(a)** Sténoses multifocales (flèches) chez un jeune patient ayant présenté un AVC ischémique

**(b)** Suivi à 3 mois, après arrêt de la consommation de cannabis : réversibilité de l'atteinte

# Complications cardiovasculaires : artérite progressive distale

*Michon-Pasturel U. Sang Thrombise Vaisseaux 2013;25(6):382-388*
*Latif & Garg, J Clin Med. 2020;9(6):1925*

## Données cliniques

- défaut de vascularisation des extrémités
- symptômes d'apparition (sub)aiguë, pathologie souvent révélée par une claudication avec douleur des extrémités ; disparition précoce des pouls distaux
  - prédominance atteinte des membres inférieurs
- à terme, risque d'ulcération voire de nécrose des orteils/doigts
- tableau proche de la maladie de Buerger : variant ou sous-type ?

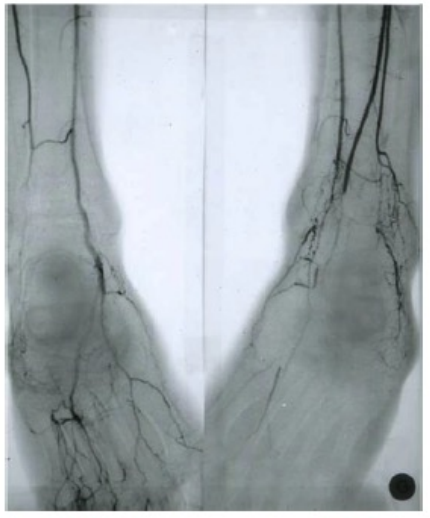
## Points de divergence avec la maladie de Buerger

- patients plus jeunes (et toujours nette prédominance masculine)
- prédominance atteinte unilatérale, atteinte proximale possible (mais rare)
- tabagisme modéré, sevrage ayant peu d'influence sur la progression de la maladie
- évolution corrélée à un sevrage complet en cannabis ; pronostic péjoratif si non

# Complications cardiovasculaires : artérite progressive distale

*https://www.podiatrytoday.com/when-patient-presents-forefoot-pain-and-ulceration-complicated-cannabis-arteritis*
*(consulté le 25/03/2021)*

Homme de 30 ans
Pas de tabac ni d'alcool, mais marijuana depuis 10 ans (pas d'autre drogue)
Pas de diagnostic différentiel
Indication de sevrage + traitement médicamenteux + soins locaux
=> nette amélioration mais perdu de vue



*http://www.research-journal.net/fr/Cannabis-arteritis-three-new-cases.html*
*(consulté le 25/03/2021)*

Gauche : homme de 20 ans
Tabac (modéré) et cannabis (important)
Pas de diagnostic différentiel
Indication de sevrage + traitement médicamenteux + régularisation chirurgicale
=> évolution favorable

Droite : homme de 35 ans
Tabac (modéré) et cannabis (important)
Claudication intermittente depuis 2 ans ; pas de pouls pédieux
Indication de sevrage + traitement médicamenteux
=> évolution défavorable avec amputation de l'avant-pied

# Complications cardiovasculaires : données d'Addictovigilance

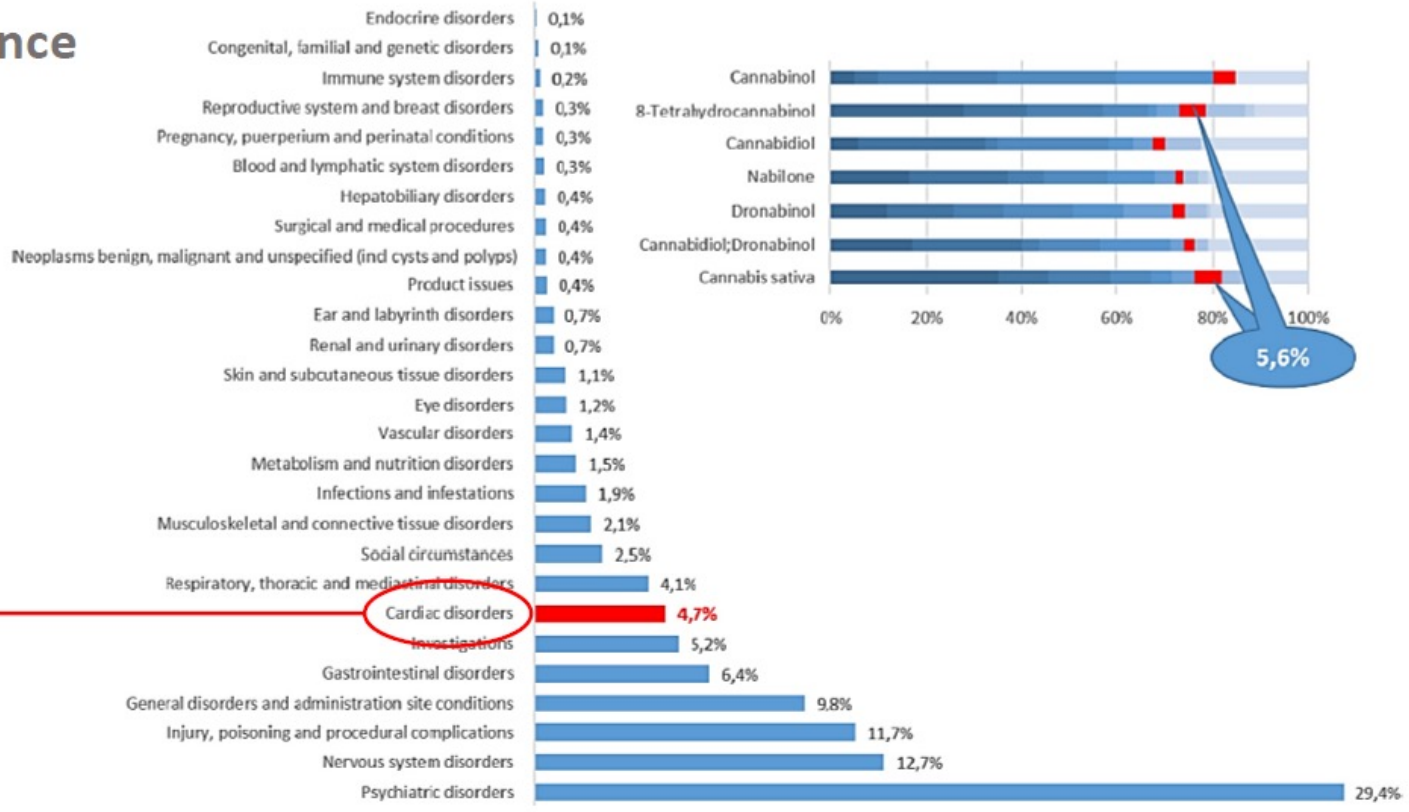
- **Addictovigilance : notification spontanée**
  - suivi 2012-2017 : 7,7% d'effet cardiovasculaires rapportés
  - données concordantes avec littérature médicale : tachycardie/palpitations, douleurs thoraciques, infarctus, AVC ischémiques...

- **Addictovigilance : focus enquête épidémiologique DRAMES**
  - Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances
    - contexte médicolégal avec analyses toxicologiques
  - cannabis impliqué dans <10% des décès inclus
    - toxicologie : cannabis seul identifié dans la majorité des cas ou rôle jugé prédominant
    - pathologie cardiovasculaire connue ou révélée à l'autopsie
    - autopsie : cardiopathie ischémique > cardiomyopathie

*Lapeyre-Mestre & Jouanjus, Presse Med Form. 2020;1:355-363*
*Jouanjus & Wolff, Presse Med Form. 2020;1:364-372*
*http://www.addictovigilance.fr/*

# Complications cardiovasculaires : données internationales

- Base de pharmacovigilance de l'OMS



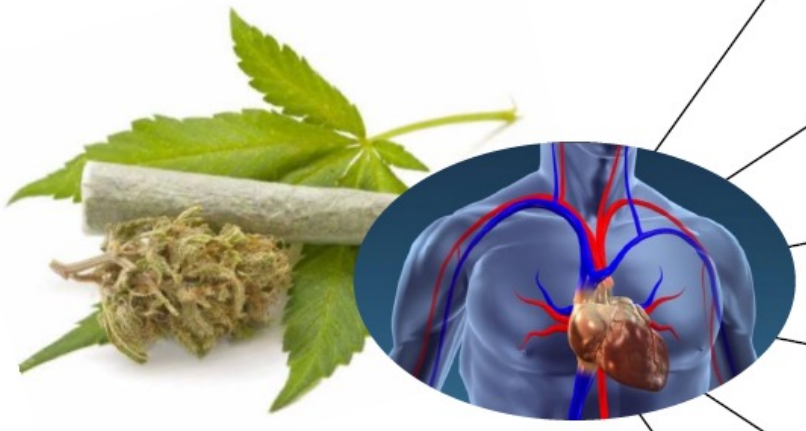

tachycardie
infarctus du myocarde
vasospasme coronarien
ischémie myocardique
accident vasculaire cérébral
ischémie cérébrale
vasoconstriction cérébrale
accident ischémique transitoire

FIGURE 2

**Nombre d'effets indésirables enregistrés dans la base de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé, Vigibase®, entre 2008 et 2018, impliquant un cannabinoïde. La proportion en rouge correspond aux effets indésirables cardiovasculaires (incluant les accidents vasculaires coronariens, cérébraux ou autres) pour les cannabinoïdes confondus, et pour chaque substance. Pour rappel, les extraits purifiés, la nabilone et le dronabinol sont des médicaments.**

*Lapeyre-Mestre & Jouanjus, Presse Med Form. 2020;1:355-363*

# Complications cardiovasculaires : mécanismes potentiels proposés



**Facteurs de confusion / Éléments manquants**
- tabac, alcool, polyconsommation
- cannabinoïdes de synthèse (versant analytique)
- fréquence & ancienneté usage ? corrélation à [THC] ?

**Vasospasme artériel**
- infarctus du myocarde
- accident vasculaire cérébral

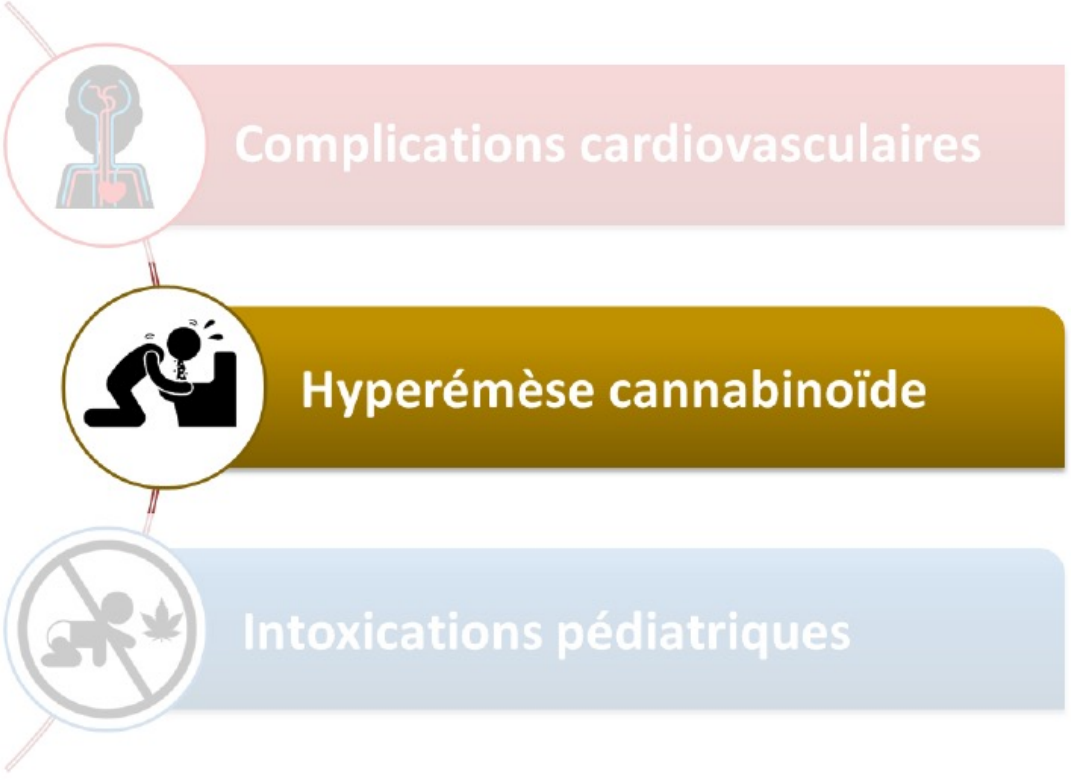
**Activation plaquettaire**
- infarctus du myocarde
- accident vasculaire cérébral

**Stress oxydatif**
- altération épithélium vasculaire, inflammation
- athérosclérose, artériopathie

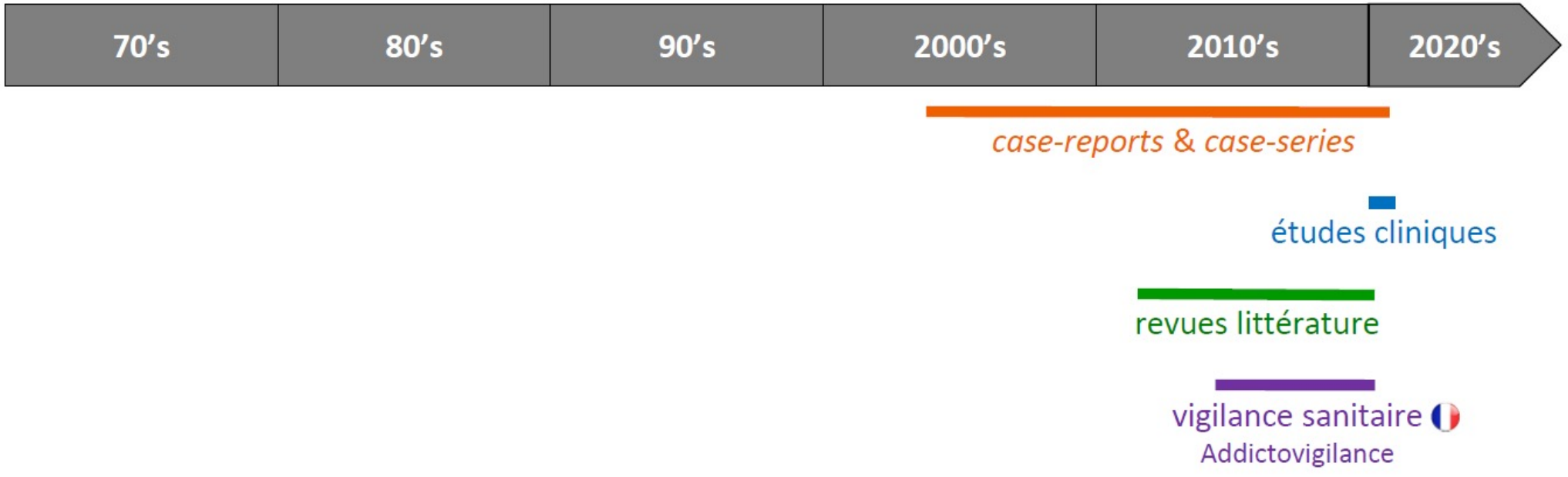
**Hyper-adrénergie**
- libération de noradrénaline, tachycardie
- troubles du rythme

**Effets myocardiques**
- cardiomyopathie

*d'après Lapeyre-Mestre & Jouanjus, Presse Med Form. 2020;1:355-363*


Complications cardiovasculaires
Hyperémèse cannabinoïde
Intoxications pédiatriques

# Hyperémèse cannabinoïde : approche chronologique



# Hyperémèse cannabinoïde

*Desjardins & Stheneur. Arch Pediatr. 2016;23(6):619-623*

## ○ Syndrome paradoxal avec 5 critères diagnostiques majeurs

Consommation **régulière** et **importante** **(> hebdomadaire)**

**Nausées** et **vomissements sévères** et **cycliques**

**Douleur abdominale,** épigastrique ou péri-ombilicale

**Soulagement** par **douches/bains chauds**

**Rémission à l'arrêt** de la consommation

- critères mineurs :

Âge inférieur à 50 ans

Bilans et examens peu/pas contributifs (biologie, imagerie...)

Symptômes plutôt matinaux

Perte de poids > 5 kg

- écarter les autres causes de vomissements (médicales/chirurgicales, iatrogènes ou physiologiques)

# Hyperémèse cannabinoïde

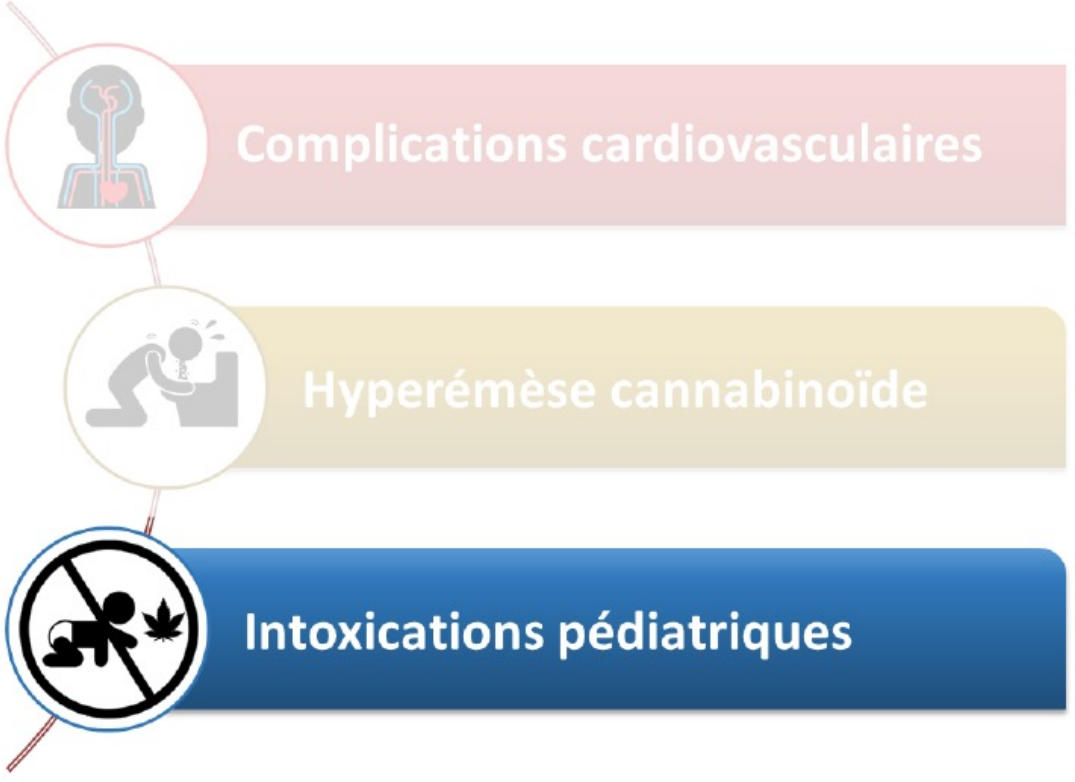
*Desjardins & Stheneur. Arch Pediatr. 2016;23(6):619-623*

- **3 phases distinctes : prodromique, hyperémèse active, récupération**
  - prodromique : plusieurs semaines
    - nausées matinales, inconfort abdominal sans autre répercussion à ce stade
    - consommation de cannabis inchangée (voire croissante)
  - hyperémèse : 24 à 48h
    - nausées paroxystiques & invalidantes, vomissements incoercibles & profus, perte de poids
    - soulagement temporaire par douches / bains chauds compulsifs
    - consultations médicales
  - récupération : débute à l'arrêt de la consommation de cannabis
    - retour progressif à état général habituel (appétit, reprise pondérale...)
    - retour à usage raisonné des douches / bains chauds
  - évolution cyclique : phases entrecoupées de périodes asymptomatiques +/- longues

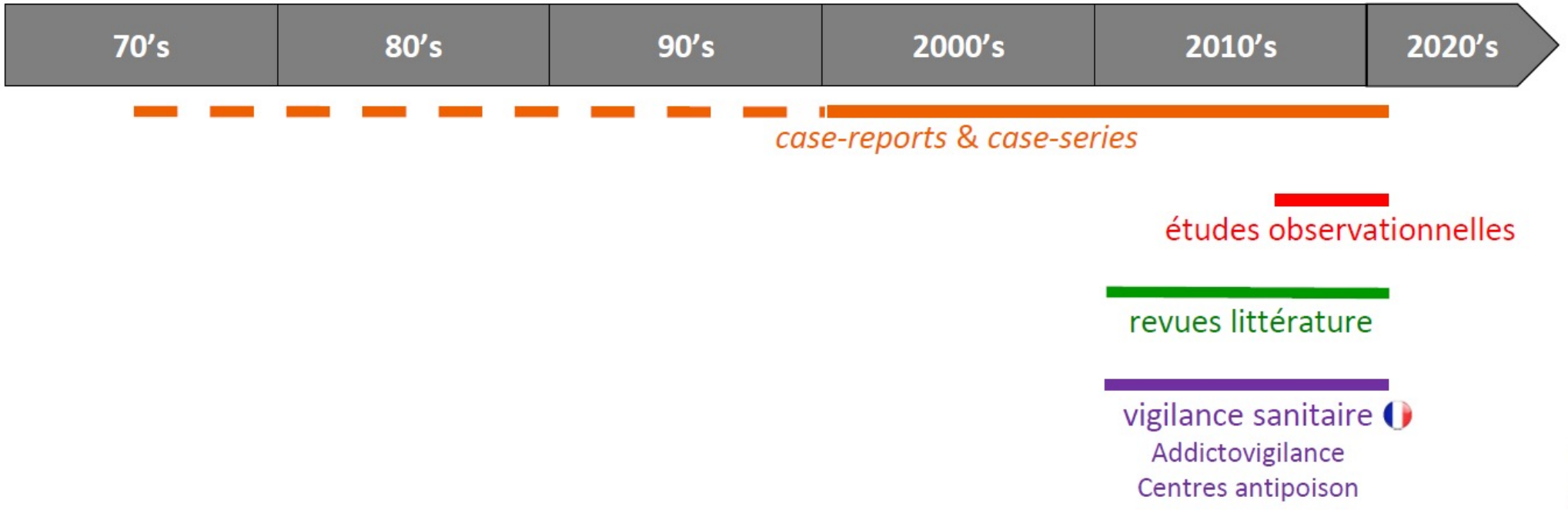
# Hyperémèse cannabinoïde

*Desjardins & Stheneur. Arch Pediatr. 2016;23(6):619-623*

- **Risque de complications**
  - digestives (œsophagite, gastrite, syndrome de Mallory-Weiss)
  - insuffisance rénale aiguë (cf déshydratation)
  - perturbations hydroélectrolytiques dont hypokaliémie parfois sévère
- **Traitement symptomatique, efficacité aléatoire des antiémétiques conventionnels**
  - lorazépam, halopéridol ?
  - capsaïcine topique ?
- **Dysrégulation probable des systèmes endocannabinoïde/endovanilloïde**
  - vidange gastrique altérée, thermorégulation perturbée, dysrégulation système nerveux sympathique...
  - susceptibilité individuelle ?
- **Approche conjointe urgentiste/interniste/addictologue**
- **Elément pivot de la prise en charge : arrêt de la consommation de cannabis & prévention récidive**


Complications cardiovasculaires
Hyperémèse cannabinoïde
Intoxications pédiatriques

# Intoxications pédiatriques accidentelles : approche chronologique



# Intoxications pédiatriques accidentelles

- **Données des CAPTV français**

Deguigne et al, ToxAC 2019;31(2):S48

- étude rétrospective & observationnelle des cas d'exposition par ingestion de cannabis
  - du 01/01/2010 au 31/12/2017, chez les enfants de 0 à 10 ans

- 966 cas inclus : +271% du nombre d'appels pour exposition infantile sur la période
  - nombre moyen de cas : **93/an de 2010 à 2014** versus **167/an de 2015 à 2017**
  - âge médian = 1,3 an [0,25-10] et sex-ratio = 1

- lieu d'exposition

**88% : domicile ou cadre familial**

**7% : lieu recevant du public**
(parc, crèche, restaurant…)

**4% : voie publique ou parties communes des logements**

# Intoxications pédiatriques accidentelles

## ○ Données des CAPTV français

Deguigne et al, ToxAC 2019;31(2):S48

- forme de cannabis impliquée

- 79% des enfants sont symptomatiques : agitation, ataxie, troubles de conscience, **défaillance respiratoire**, **convulsions**
  - évolution favorable dans tous les cas où elle est renseignée

- des cas plus nombreux et plus sévères

| | 2010-2014 | 2015-2017 | |
|---|---|---|---|
| cas symptomatiques | 73% | 84% | p < 0,0001 |
| cas PSS2 et PSS3* | 13% | 38% | p < 0,0001 |
| admission Réanimation | 6% | 17% | p < 0,0001 |
| durée hospitalisation | 21 ± 14 h | 29 ± 20 h | p < 0,0001 |

*PSS : Poisoning Severity Score

# Intoxications pédiatriques accidentelles

- **Et les cannabinoïdes de synthèse ?**

Thornton et al, Ann Emerg Med. 2015;66(3):343-344

  - nourrisson de 10 mois sans ATCD
  - retrouvée en train de mâcher un joint contenant du « K2 » (DSI = 1/2 joint maxi) et adressée aux Urgences dans les 30 minutes
  - dans les 90 minutes après son arrivée :
    - ne répond plus aux stimulations (verbales et physiques)
    - dépression respiratoire nécessitant une intubation oro-trachéale
  - discordance tableau clinique et bilan toxicologique
    - dépistage urinaire immunochimique négatif
    - AB-PINACA et son métabolite identifiés dans le sang (méthode chromatographique)
  - extubation après 36h (pneumopathie d'inhalation) et guérison sans séquelle

# Les points-clés

- **Cannabis et effets cardiovasculaires**
  - cas rapportés : argument chronologique et absence de diagnostic différentiel
    - niveau de preuve épidémiologique reste modéré (cas rapportés/série de cas ; études observationnelles, rétrospectives)
  - mécanisme de survenue probablement multifactoriel
  - net faisceau d'arguments pour un sur-risque cardiovasculaire associé au cannabis
- **Cannabis et syndrome d'hyperémèse**
  - retentissement fonctionnel non négligeable, risque de complication à prendre en compte
  - mécanisme de survenue probablement multifactoriel
- **Cannabis et intoxications pédiatriques accidentelles**
  - de + en + fréquentes et de - en - anodines
  - ingestion peut passer inaperçue ; surveillance hospitalière de principe
- **Attention aux cannabinoïdes de synthèse**

# Nous contacter

**Service Hospitalo-Universitaire de Pharmaco-Toxicologie :**

- Centre d'Addictovigilance : 04 72 11 69 97
  : ceip.addictovigilance@chu-lyon.fr

- Centre Antipoison : 04 72 11 69 11 (7/7 & H24)
  : centre.antipoison@chu-lyon.fr
  (sauf 1er contact à caractère d'urgence médicale => téléphone)