

# Cannabis et complications somatiques

DIU Tabacologie et Aide au sevrage tabagique  
2 mars 2017

**Dr Martini Hervé**  
Praticien Hospitalier  
Médecine L – Addictologie  
CHU Nancy Brabois  
h.martini@chu-nancy.fr

## Introduction

- $\Delta^9$  – tétra hydrocannabinol et les autres...
- Marijuana, huile, shit...
- Produits de coupe ?
- Interactions tabac-cannabis...



### Le skuff

- contient 20 à 30% de THC.



HTC-Basset

## Toxicité aiguë

- Faible
- pas de dose létale définie dans la littérature.
  - Moindre expression des récepteurs CB1 au niveau du tronc cérébral.
  - Quelques cas isolés d'intoxications sévères: dépression respiratoire, coma...chez des enfants après ingestion accidentelle « space-cake » !
    - ➔ Macnab A, Anderson E, Susak L. Ingestion of cannabis: a cause of coma in children. *Pediatr Emerg Care.* 1989; 5: 238-9
    - ➔ Boros CA, Parsons DW, Zoanetti GD, Ketteridge D, Kennedy D. Cannabis cookies: a cause of coma. *J Paediatr Child Health.* 1996; 32:194-5.

## Ivresse cannabique

- Delta-9-Tétrahydrocannabinol (THC) = substance psychoactive.
- Manifestations psychiques et somatiques variables selon les individus et la quantité de THC auto-administré.
- Forme mineure
- Forme modérée
- Forme sévère

## Ivresse cannabique: forme sévère

- Dysphorie, troubles du langage, bradypnée
- Troubles de la coordination
- Faiblesse musculaire, tremblements, myoclonies
- Dilatation pupillaire inconstante:
  - lenteur de la constriction pupillaire à la lumière
  - si majeure rechercher d'autres toxiques.

## Manifestations cardiovasculaires

- **10 min environ après la prise de cannabis.**
- **Augmentation de la fréquence cardiaque et du débit cérébral.**
- **TDR**
  - Fisher BAC, Ghuran A, Vadamalai V, Antonios TF. Cardiovascular complications induced by cannabis smoking: a case report and review of the literature. Emerg Med J 2005; 22: 679–80.
- **TA peut être augmentée couchée avec hypotension au lever par vasodilatation périphérique.**
  - Sidney S. Cardiovascular consequences of marijuana use. J Clin Pharmacol. 2002 ; 42 : 64S-70S
- **Syncope orthostatique tachycardie puis bradycardie + hypotension artérielle d'où chute du débit cérébral**
  - Mathew RJ, Wilson WH, Davis R. Postural syncope after marijuana: a transcranial Doppler study of the hemodynamics. Pharmacol Biochem Behav. 2003; 75: 309-18.

## Cannabis et IDM

- Mittelman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE.
  - Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 2001; 103: 2805-9
  
- Étude prospective multicentrique (64 centres aux USA) Août 1989 à septembre 1996
- 3882 patients admis pour IDM
- 2624 hommes 1258 femmes âgés de 20 à 92 ans.
- interrogés en moyenne 4 jours après l' admission: données démographiques, FRCV, localisation et sévérité de l' IDM, consommation de marijuana et modalités de consommation.

**TABLE 1. Characteristics of the Study Population**

Characteristic	Marijuana Users (n = 124)	Marijuana Abstainers (n = 3758)	<i>P</i>
<b>Age</b>			
Mean $\pm$ SD	43.7 $\pm$ 8.0	62.0 $\pm$ 12.5	<0.001
<50	96 (77)	672 (18)	
50–69	28 (23)	1952 (52)	<0.001
70+	0 (0)	1134 (30)	
<b>Sex</b>			
Male	116 (94)	2508 (67)	
Female	8 (6)	1250 (33)	<0.001
Member of a minority group	28 (23)	495 (13)	0.003
<b>Medical history</b>			
Prior MI	29 (23)	1038 (28)	0.30
Prior angina	15 (12)	935 (25)	<0.001
Hypertension	37 (30)	1659 (44)	0.002
Diabetes mellitus	9 (7)	723 (19)	<0.001
Obese*	53 (43)	1184 (32)	0.008
Current smoker	84 (68)	1196 (32)	<0.001
<b>Medication use before MI</b>			
Aspirin	43 (35)	1414 (38)	0.51
Calcium channel blockers	16 (13)	911 (24)	0.004
$\beta$ -blockers	16 (13)	817 (22)	0.02
ACE inhibitors	10 (8)	505 (13)	0.08

Values are n (%) unless otherwise indicated. MI indicates myocardial infarction; ACE, angiotensin-converting enzyme.

\*Obesity was defined as a body mass index  $>29$  kg/m<sup>2</sup>.

- 124 patients ont admis avoir fumé du cannabis dans l'année précédant l'IDM.

**TABLE 2. Usual Frequency of Marijuana Smoking Among 124 Patients Who Reported Using Marijuana in the Year Before Myocardial Infarction**

Usual Frequency of Smoking Marijuana	n (%)
At least daily	22 (17.7)
$\geq 1$ per week and $<1$ per day	30 (24.2)
$\geq 1$ per month and $<1$ per week	32 (25.8)
Less than once a month	40 (32.3)

- Parmi les 124 consommateurs de cannabis:
  - 37 ont fumé du cannabis dans les 24h ( 28 fumaient au moins 1x/sem)
  - 9 dans l' heure précédant l' IDM (7 fumaient au moins du cannabis 1x/sem)
  - 3 entre 60 et 120 minutes
- Le risque d' IDM était multiplié par 4,8 (intervalle de confiance 95%: 2,9-9,5;  $p < 0,001$ ) durant les 60 minutes après l' usage de marijuana.
- Dans la seconde heure après consommation de marijuana le risque était x 1,7 (ic 95%: 0,6-5,1;  $p = 0,34$ )

- La tachycardie initiale induite par le  $\Delta 9$ THC pourrait entraîner une moindre tolérance à l' effort chez les patients coronariens.

- L' HbCO pourrait être un facteur favorisant.

- Rôle procoagulant du  $\Delta 9$ THC ?

- Deusch E, Kress HG, Kraft B, Kozek-Langenecker SA. The procoagulatory effects of delta tetrahydrocannabinol in human platelets. *Anaesth Analg* 2004; 99: 1127–30.

- ➔ D' autres travaux sont nécessaires pour préciser l' impact d' une consommation de cannabis sur le risque cardio-vasculaire.

- Cannabis as a trigger for myocardial infarction has a population attributable fraction (PAF) of 0.8% (99% confidence interval 0.38–1.67%) even though it is the most widely used illicit drug
- Nawrot TS, Perez L, Kunzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet* 2011

## Accidents Vasculaires Cérébraux

- Quelques cas isolés publiés dans la littérature relatent des AVC chez des fumeurs de cannabis.
- Mais aucune preuve du risque d'augmentation du risque d'AVC chez les consommateurs de cannabis n'a été notée.

Barnes D, Palace J, O'Brien MD. Stroke following marijuana smoking. *Stroke* 1992; 23:1981

Finsterer J. Occipital stroke shortly after cannabis consumption.



## Manifestations pulmonaires

- Ce que l'on sait:
  - La composition de la fumée de cannabis est similaire voire plus nocive que la fumée de tabac. (produits de coupe ?)
  - THC activité bronchodilatatrice par action parasympatholytique périphérique.
  - Mais la fumée de cannabis entraîne des signes irritatifs (toux) par action direct du THC et des produits irritants sur les muqueuses (goudrons)

Tableau 7.11 : Analyse comparative des fumées d'une cigarette<sup>1</sup> de tabac ou de cannabis sous forme « d'herbe » (d'après *National academy of sciences*, Anonyme, 1982)

	Cannabis	Tabac
<b>Phase gazeuse</b>		
Monoxyde de carbone (%)	3,06	4,58
Dioxyde de carbone (%)	8,27	9,38
Ammoniaque (µg)	226	196
Acide cyanhydrique (µg)	532	498
Cyanogène (µg)	19	20
Isoprène (µg)	83	310
Acroléine (µg)	82	65
Benzène (µg)	76	67
Toluène (µg)	112	108
Chlorure de vinyle (ng)	5,4	12,4
Diméthyltétramine (ng)	75	84
Méthyléthyltétramine (ng)	27	30
<b>Phase particulaire</b>		
Méthane riche totale (ng)	22,7	36
Phénol (µg)	76,8	136,5
O-crésol (µg)	17,9	24
M. et p-crésol (µg)	54,4	65
Diméthylphénol (µg)	6,8	14,4
Catéchol (µg)	188	328
Camphène (µg)	190	-
THC (µg)	820	-
Camphène (µg)	400	-
Nicotine (µg)	-	2,85
Nitrosomonocotine (µg)	-	590
Naphtalène (µg)	3	1,2
1-méthylnaphtalène (µg)	6,1	3,65
2-méthylnaphtalène (µg)	3,6	1,4
Benzanthracène (ng)	75	43
Benzopyrène (ng)	31	21,1

<sup>1</sup>: Poids moyen : 1,11 g ; longueur : 85 mm

← Monoxyde de carbone

<http://www.inserm.fr>

← Benzothracène

Benzopyrène

### Chapter 6 Conclusions—Cardiometabolic Risk

**There is limited evidence of a statistical association between cannabis use and:**

- The triggering of acute myocardial infarction (cannabis smoking) (6-1a)
- Ischemic stroke or subarachnoid hemorrhage (6-2)
- Decreased risk of metabolic syndrome and diabetes (6-3a)
- Increased risk of prediabetes (6-3b)

**There is no evidence to support or refute a statistical association between *chronic effects* of cannabis use and:**

- The increased risk of acute myocardial infarction (6-1b)

**The Health Effects of Cannabis and  
Cannabinoids:  
The Current State of Evidence and  
Recommendations for Research**

*The National Academies of  
SCIENCES • ENGINEERING • MEDICINE*



**Manifestations liées à un usage  
chronique de cannabis**

## Les effets endocriniens

- Chez l'homme, les conséquences cliniques d'une consommation régulière de cannabis ne font pas l'objet d'un consensus.
- Chez le rat mâle des modifications de la qualité du sperme (viabilité, mobilité) sont relevés.
- Le cycle ovulatoire des rates apparaît perturbé. Les taux plasmatiques de FSH et de LH sont diminués après administration de THC.
- Quelques publications anciennes signalent la survenue de gynécomastie mais aucune étude récente n'a confirmé ce fait.

## Les effets sur le système immunitaire

- L'altération des défenses notamment au niveau de l'appareil respiratoire est liée aux propriétés irritantes de la fumée de cannabis.
- Aucune étude ne permet de préciser le rôle éventuel d'une consommation de cannabis sur le système immunitaire.

### Chapter 8 Conclusions—Immunity

**There is limited evidence of a statistical association between cannabis smoking and:**

- A decrease in the production of several inflammatory cytokines in healthy individuals (8-1a)

**There is limited evidence of *no* statistical association between cannabis use and:**

- The progression of liver fibrosis or hepatic disease in individuals with viral Hepatitis C (HCV) (daily cannabis use) (8-3)

**There is no or insufficient evidence to support or refute a statistical association between cannabis use and:**

- Other adverse immune cell responses in healthy individuals (cannabis smoking) (8-1b)
- Adverse effects on immune status in individuals with HIV (cannabis or dronabinol use) (8-2)
- Increased incidence of oral human papilloma virus (HPV) (regular cannabis use) (8-4)

The Health Effects of Cannabis and  
Cannabinoids:  
The Current State of Evidence and  
Recommendations for Research

The National Academies of  
SCIENCES • ENGINEERING • MEDICINE



## « L' artérite cannabique »

- Description dès les années 50 chez des consommateurs marocains de kifs qui présentaient des tableaux d' artériopathie distale sévères.
- Depuis 1992, ≈12 cas décrits dans la littérature.
- Cliniquement et radiologiquement très proche de la maladie de Buerger qui atteint classiquement des sujets jeunes et fumeurs de tabac.
- En cause ? : le monoxyde de carbone (CO), l' arsenic, les hydrocarbures aromatiques polycycliques...
- l' association tabac-cannabis est fréquente.
- Sterne J, Ducastaing C. Les artérites du cannabis indica. Arch Mal Cœur. 1960 ; 53 : 143-7
- Cazalets C, Laurat E, Cadot B, Jan F, Rolland Y, Jégo P, Grosbois B. Cannabis arteritis : four new cases. Rev Med Interne 2003; 24:127-30

## Manifestations pulmonaires

- Roth et coll. a confirmé une atteinte inflammatoire bronchique par vidéobronchoscopie, lavage alvéolaire et biopsies bronchiques étagées.
- 40 patients volontaires sains de 20 à 49 ans.
  - 10 étaient des non fumeurs,
  - 10 des fumeurs exclusifs de cannabis,
  - 10 des fumeurs exclusifs de tabac
  - et 10 fumeurs de tabac et de cannabis.
  
- Atteinte inflammatoire se manifeste par:
  - Un épaissement de la membrane basale
  - Un œdème sous-muqueux
  - Une hyperplasie vasculaire
  - Une infiltration muqueuse cellulaire
  - Altération du tapis ciliaire
  - Une augmentation de IL8 et des PNN

## Conséquences sur la fonction respiratoire

- l'usage prolongé de cannabis entraînerait une majoration des symptômes fonctionnels respiratoire (toux matinale, sibilants, expectoration...) mais aussi des altérations de la fonction respiratoire en spirométrie : diminution du rapport VEMS/CV. Ce dernier point est controversé.
  - Bloom JW, Kaltenborn WT, Paoletti P, Camilli A, Lebowitz MD. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. Br Med J. 1987; 295: 1516-8
  - Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE, Ramankutty P, Sears MR. The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. Addiction 2000; 95: 1669-77

Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE, Ramankutty P, Sears MR. **The respiratory effects of cannabis dependence in young adults.** Addiction 2000; 95: 1669-77

- Étude de cohorte de 1037 jeunes nés entre 1972-73 (Nouvelle-Zélande)
- **But:** évaluer le retentissement sur la fonction respiratoire de la fumée de cannabis.
- 943 enfants ont été revus à l'âge de 21 ans.
  - non fumeur (n=588),
  - fumeurs de tabac uniquement (n=264),
  - fumeurs dépendants selon le DSM III au cannabis seul (n= 28)
  - fumeurs de tabac et dépendant au cannabis (n= 63).

- Sur le plan spirométrique, chez les fumeurs de cannabis exclusifs:
    - diminution significative du rapport VEMS/CV par rapport aux non-fumeurs (tabac et cannabis).
  - A l' inverse aucune différence significative n' était signalée entre les fumeurs exclusifs de cannabis et les fumeurs exclusifs de tabac.
- 
- Parmi les fumeurs de tabac uniquement:
    - une majoration de l' ensemble des symptômes notamment la toux et l' expectoration matinale par rapport au non fumeur.
  - Patients usagers de cannabis: la toux et les râles sibilants étaient surtout notés.

Tashkin DP, Coulson DH, Clark VA, Simmons M, Bourque LB, Duann S, Spivey GH, Gong H.

Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135:209-16

Tashkin DP, Simmons MS, Sherrill DL, Coulson AH. Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV1 with age. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 141-8

Hancox RJ et coll. Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 2010;35:42-7

Tashkin DP, Simmons MS, Sherrill DL, Coulson AH.  
Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV1 with age.

*Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 141-8

- **But:** évaluer les effets d' une consommation de marijuana chez les fumeurs réguliers au cours du temps en comparaison avec les fumeurs de tabac. (USA)
- 394 jeunes adultes (33 ans +/- 6 ans, 68% d' hommes) suivi pendant 8 ans.



- 131 étaient des fumeurs réguliers de marijuana exclusif,
  - 112 fumaient de la marijuana plus du tabac,
  - 65 consommaient du tabac régulièrement et exclusivement,
  - enfin 86 étaient non-fumeurs (tabac, cannabis et autres substances).
  - n=255 (65%) ont été revus au moins six fois à intervalle régulier (1,7 +/- 1,1 ans) pour une évaluation fonctionnelle respiratoire.
- 
- Pas de déclin de la fonction ventilatoire chez les fumeurs de cannabis (3 joints/j) au cours du temps.
  - A l' inverse des sujets tabagiques.
  - Pas d' argument pour suggérer un effet additif du cannabis dans la survenue de la bronchopathie tabagique.

# Asthme et cannabis

- Revues systématiques:
  - Reprend un travail de Gaeta et al 1996
    - Etude cas contrôle n= 100
    - 18 – 55 ans avec et sans asthme admis aux urgences
    - → pas de lien

Tetrault et al. (2007) :

## Chapter 7 Conclusions—Respiratory Disease

### There is substantial evidence of a statistical association between cannabis smoking and:

- Worse respiratory symptoms and more frequent chronic bronchitis episodes (long-term cannabis smoking) (7-3a)

### There is moderate evidence of a statistical association between cannabis smoking and:

- Improved airway dynamics with acute use, but not with chronic use (7-1a)
- Higher forced vital capacity (FVC) (7-1b)

### There is moderate evidence of a statistical association between *the cessation* of cannabis smoking and:

- Improvements in respiratory symptoms (7-3b)

### There is limited evidence of a statistical association between cannabis smoking and:

- An increased risk of developing chronic obstructive pulmonary disease (COPD) when controlled for tobacco use (occasional cannabis smoking) (7-2a)

### There is no or insufficient evidence to support or refute a statistical association between cannabis smoking and:

- Hospital admissions for COPD (7-2b)
- Asthma development or asthma exacerbation (7-4)

The Health Effects of Cannabis and  
Cannabinoids:  
The Current State of Evidence and  
Recommendations for Research

The National Academies of  
SCIENCES • ENGINEERING • MEDICINE



## Cannabis et Cancer

- Goudrons et autres dérivées contenus dans la fumée de cannabis: potentiellement cancérigène.
  - Benzopyrène, nitrosamine, aldéhydes...
  - Métaplasie constatée expérimentalement sur la peau de souris exposées.
- Inhalation plus profonde:
  - Mode de consommation: bouffées profondes
  - Effets bronchodilatateurs modérés du THC
- Concentration supérieure de goudrons dans la cig de cannabis:
  - Benzopyrène 2,9 µg/100 cig (cannabis) 1,7 µg/100 cig (tabac)

## Cannabis et Cancer

- Le THC n'est pas considéré comme mutagène chez le rat et la souris.
- Les effets des autres substances ne sont pas tous individualisables notamment les produits de coupes.
- L'association fréquente tabac, cannabis et alcool limite souvent l'interprétation des études.
- A l'inverse, l'association du tabagisme au cannabis peut faire sous-estimer le rôle du cannabis, le tabac pouvant être alors « chargé de tous les maux ».

# Cannabis et cancer

- Fliegel et coll. indiquent que des modifications histologiques que l'on considère être des précurseurs de carcinomes sont présentes chez les fumeurs chroniques de cannabis (3 à 4 cig de cannabis/j).
  - Fliegel S.E.G. Pulmonary pathology in marijuana smokers. *In* Chesher G. Marijuana: An International Research Report, National Campaign Against Drug Abuse. Australian Government Publishing Service. Canberra 1988. Monograph 7: 43-48.
- Zhang et coll. rapporte une augmentation du risque de cancer de la langue et du larynx chez les jeunes fumeurs de cannabis

**Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Marshall JR, Hsu TC, Schantz SP.**

**Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer***

*Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8: 1071-8.

- Etude cas témoin (USA): 1992-94
  - 173 patients souffrant cancer tête et du cou
  - 176 patients-témoins
- L'usage de cannabis est associé à un risque significativement plus élevé de cancer.  
Relation dose-effets, temps d'exposition.

- > 1 cig de cannabis/j (OR= 3,9; 0,99-15) et exposition > 5 (OR=4,9; 0,8-29 les risques augmentent).
- Prévalence forte de consommateurs de cannabis chez les patients souffrant de cancer épidermoïde du larynx et de la langue.
- OR= 2,6 (IC=95%; 1,1-6,6) pour les cancers des VADS.

#### Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study

Russell C. Callaghan · Peter Allebeck ·  
Anna Sidorchuk

- Cohorte conscrit suédois
- 50 000 participants 18- 20 ans (1969-70)
- Fréquence de consommation
  - 10% de fumeur de cannabis (lifetime)
  - 1.7 % > 50 épisodes (heavy use)

never (reference group), once, 2-4 times, 5-10 times, 11-50 times, and more than 50 times (a category defined as "heavy" use in the current paper).

## Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study

Russell C. Callaghan · Peter Allebeck ·  
Anna Sidorchuk

**Table 4** Crude and adjusted hazard ratios (HRs) and 95 % CIs for lung cancer ( $n = 179$ ) among 44,257 conscripts, in relation to lifetime frequency of cannabis-use categories

Cannabis smoking	Crude HR (95 % CI)	Tobacco-adjusted <sup>a</sup> HR (95 % CI)	Fully adjusted <sup>b</sup> HR (95 % CI)
Never (reference)	1.0	1.0	1.0
Once	2.07 (1.06–4.06)	1.48 (0.75–2.91)	1.52 (0.77–3.01)
2–4 times	0.95 (0.39–2.33)	0.65 (0.26–1.58)	0.66 (0.27–1.62)
5–10 times	1.02 (0.32–3.20)	0.66 (0.21–2.09)	0.68 (0.21–2.16)
11–50 times	2.69 (1.26–5.74)	1.68 (0.78–3.62)	1.68 (0.77–3.66)
More than 50 times	3.72 (1.96–7.06)	2.24 (1.17–4.29)	2.12 (1.08–4.14)

<sup>a</sup> Adjusted for tobacco smoking, using the following categories of tobacco use: do not smoke (reference category), daily smoking of 1–10 cigarettes per day, and daily smoking of more than 10 cigarettes per day

<sup>b</sup> Adjusted for tobacco smoking [do not smoke (reference category), daily smoking of 1–10 cigarettes per day, and daily smoking of more than 10 cigarettes per day]; level of alcohol consumption [abstainers (0 g 100 % alcohol/consumption per week; reference category), light (1–100 g/consumption per week), moderate (101–250 g/consumption per week), and high (more than 250 g/consumption per week)]; respiratory conditions [any of the following diagnosed at conscription, chronic bronchitis, emphysema, pneumonia, and asthma: no (reference category)/yes]; and conscripts' SES in 1970 [high/intermediate nonmanual (reference category), low nonmanual, manual skilled and unskilled, others (farmers, self-employed, and unclassified)]

### Chapter 5 Conclusions—Cancer

**There is moderate evidence of *no* statistical association between cannabis use and:**

- Incidence of lung cancer (cannabis smoking) (5-1)
- Incidence of head and neck cancers (5-2)

**There is limited evidence of a statistical association between cannabis smoking and:**

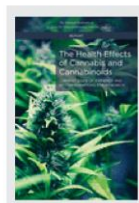
- Non-seminoma-type testicular germ cell tumors (current, frequent, or chronic cannabis smoking) (5-3)

**There is no or insufficient evidence to support or refute a statistical association between cannabis use and:**

- Incidence of esophageal cancer (cannabis smoking) (5-4)
- Incidence of prostate cancer, cervical cancer, malignant gliomas, non-Hodgkin lymphoma, penile cancer, anal cancer, Kaposi's sarcoma, or bladder cancer (5-5)
- Subsequent risk of developing acute myeloid leukemia/acute non-lymphoblastic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, rhabdomyosarcoma, astrocytoma, or neuroblastoma in offspring (parental cannabis use) (5-6)

The Health Effects of Cannabis and  
Cannabinoids:  
The Current State of Evidence and  
Recommendations for Research

The National Academies of  
SCIENCES · ENGINEERING · MEDICINE



## En conclusion

- Aux effets psychoactifs recherchés par le fumeur de cannabis s' y associe des effets somatiques à court et long terme.
- Les effets délétères du cannabis sur la santé justifient la réalisation d' études méthodologiquement acceptables.
- L' information des patients sur les éventuels risques encourus doit être systématique.

### Adverse health effects of non-medical cannabis use

Wayne Hall, Louisa Degenhardt

Lancet 2009; 374:1383-91

#### Panel 1: Acute and chronic adverse effects of cannabis use

##### Acute adverse effects

- Anxiety and panic, especially in naive users
- Psychotic symptoms (at high doses)
- Road crashes if a person drives while intoxicated

##### Chronic adverse effects

- Cannabis dependence syndrome (in around one in ten users)
- Chronic bronchitis and impaired respiratory function in regular smokers
- Psychotic symptoms and disorders in heavy users, especially those with a history of psychotic symptoms or a family history of these disorders
- Impaired educational attainment in adolescents who are regular users
- Subtle cognitive impairment in those who are daily users for 10 years or more

#### Panel 2: Possible adverse effects of regular cannabis use with unknown causal relation

- Respiratory cancers
- Behavioural disorders in children whose mothers used cannabis while pregnant
- Depressive disorders, mania, and suicide
- Use of other illicit drugs by adolescents

# Cannabis et foie

- Tam J, Liu J, Mukhopadhyay B, Cinar R, Godlewski G, Kunos G. Endocannabinoids in liver disease. *Hepatology*. 2011 Jan;53:346-55.
- Mallat A, Lotersztajn S. Endocannabinoids and their role in fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28:261-6.



### Hepatocytes

CB<sub>1</sub> (Primary biliary cirrhosis) (7, 8)  
 CB<sub>1</sub> (Diet-induced hepatic steatosis) (2, 4, 24, 25, 72)  
 CB<sub>1</sub> (Chronic hepatitis) (7)  
 CB<sub>1</sub> (Alcoholic fatty liver) (23, 25)

CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> (HCC) (7)

CB<sub>2</sub> (Primary biliary cirrhosis) (8)  
 CB<sub>2</sub> (Regeneration) (33)  
 CB<sub>2</sub> (Steatosis and nonalcoholic steatohepatitis) (31)



### Kupffer cells

CB<sub>2</sub> (embryogenesis) (32)



### Myofibroblasts

CB<sub>2</sub> (Cirrhosis) (9)



### Cholangiocytes (Bile duct epithelium)

CB<sub>1</sub> (Cirrhosis) (27, 29-30)  
 CB<sub>1</sub> (Portal hypertension) (28)

CB<sub>2</sub> (Primary biliary cirrhosis) (8)  
 CB<sub>2</sub> (Nonalcoholic fatty liver disease) (31)



### Stellate cells

CB<sub>1</sub> (Fibrosis) (5)

CB<sub>2</sub> (Cirrhosis) (9)



## Cannabis et foie

- Rappel:
  - CB1: SNC → effets psychoactif, analgésique, antiémétique et orexigène.
  - CB2: système immunitaire → effets immunomodulateur et antiinflammatoire

Dans le foie cirrhotique ↗ expression de CB1 et CB2 vs foie normal

## Cannabis et foie

- Impact sur la fibrogénèse ?
- Chez l'animal:
  - Effet antifibrogénétique de CB2
  - Antagoniste CB1 et inactivation CB1 → réduction de la fibrogénèse

CB2 protecteur

CB1 profibrogénique

## Impact sur la fibrogénèse ?

- Chez l'homme:
- Hézode C et coll. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology. 2005;42:63-71.

## Impact sur la fibrogénèse ?

- N = 270 HCV +
  - Non consommateurs de cannabis = 141
  - Consommateurs occasionnels (non quotidien) = 40
  - Consommateurs quotidiens = 89
- 2 critères:
  - Vitesse de progression de la fibrose
  - Fibrose sévère (F3 F4)

**Table 1. Baseline Characteristics of 270 Patients With Chronic Hepatitis C**

Male sex, n (%)	186 (69.9)
Age at exposure (yr), mean (SD)	24.4 (9.7)
Age at liver biopsy (yr), mean (SD)	43.2 (10.4)
Route of transmission	
Blood transfusion, n (%)	104 (38.5)
Intravenous drug use, n (%)	144 (53.3)
Nosocomial, n (%)	22 (8.2)
Duration of HCV exposure (yr), mean (SD)	18.8 (7.8)
Disease-time tobacco use (pack-yr), median (IQR)	10 (0-19)
Disease-time alcohol intake g/d, median (IQR)	10 (1-33)
≥30 g/d (%)	75 (27.8)
Methadone/buprenorphine use, n (%)	25 (9.3)
HCV genotype*, n (%)	
1	157 (58.8)
2	20 (7.5)
3	66 (24.7)
4/5	24 (9.0)
Fasting glucose level ≤6.1 mmol/L, n (%)	249 (92.2)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	24.4 (4.2)
Steatosis, n (%)	
Absent	74 (27.4)
Mild	120 (44.4)
Moderate	28 (10.4)
Marked	48 (17.8)
Metavir activity grade, n (%)	
A1	116 (43.0)
A2	142 (52.6)
A3	12 (4.4)
Metavir fibrosis stage, n (%)	
F0	13 (4.8)
F1	154 (57.0)
F2	46 (17.0)
F3	21 (7.8)
F4	36 (13.3)
Fibrosis progression rate (Metavir U/yr), median (IQR)	0.074 (0.05-0.14)
Fibrosis progression rate >0.15 (%)	64 (23.7)

\*Information missing in 3 patients.

**Table 2. Characteristics of Patients According to Cannabis Use**

	Noncannabis Users (n = 141)	Occasional Cannabis Users (n = 40)	Daily Cannabis Users (n = 89)	P*
Cannabis use (cigarettes/month), median (IQR)	0	8 (4-10)	60 (30-122)	<.001
Male sex, n (%)	75 (53.2)	30 (80.0)	79 (88.8)	<.001
Age at exposure (yr), mean (SD)	27.6 (12.0)	20.6 (9.8)	21.1 (4.4)	<.001
Age at liver biopsy (yr), mean (SD)	48.0 (11.1)	37.2 (6.5)	38.3 (6.3)	<.001
Route of transmission				
Blood transfusion, n (%)	96 (67.4)	4 (10.0)	5 (5.6)	
Intravenous drug use, n (%)	26 (18.4)	36 (87.5)	83 (93.3)	<.001
Nosocomial exposure, n (%)	20 (14.2)	1 (2.5)	1 (1.1)	
Duration of HCV exposure (yr), mean (SD)	20.4 (8.9)	16.7 (6.9)	17.1 (5.4)	.02
Disease-time tobacco use (pack-yr), median (IQR)	0 (0-15)	13 (6-20)	15 (10-22)	<.001
Disease-time alcohol intake g/d, median (IQR)	3 (1-13)	18 (4-42)	27 (10-49)	<.001
≥30 g/d (%)	18 (12.8)	14 (35.0)	43 (48.3)	<.001
Methadone/buprenorphine use, n (%)	1 (1.2)	4 (10.0)	20 (22.5)	.10†
HCV genotype, n (%)‡				
1	90 (64.7)	25 (62.5)	42 (47.7)	
2	18 (13.0)	0 (0)	2 (2.3)	
3	17 (12.2)	12 (30.0)	37 (42.0)	<.001
4, 5	14 (10.1)	3 (7.5)	7 (8.0)	
Fasting glycemia ≤6.1 mmol/L, n (%)	125 (88.7)	39 (97.5)	85 (95.5)	.15
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	25.4 (4.9)	23.3 (2.5)	23.4 (3.8)	.002
Steatosis, n (%)				
Absent	39 (27.7)	12 (30.0)	23 (25.8)	
Mild	60 (42.5)	23 (57.5)	37 (41.6)	.24
Moderate	18 (12.8)	2 (5.0)	8 (9.0)	
Marked	24 (17.0)	3 (7.5)	21 (23.6)	
Metavir activity grade, n (%)				
A1	65 (46.1)	18 (45.0)	33 (37.1)	
A2	71 (50.4)	21 (52.5)	50 (56.2)	.53
A3	5 (3.6)	1 (2.5)	6 (6.7)	
Metavir fibrosis stage, n (%)				
F0	8 (5.7)	3 (7.5)	2 (2.2)	
F1	84 (59.6)	28 (70.0)	42 (47.2)	
F2	26 (18.4)	4 (10.0)	16 (18.0)	.004
F3	7 (5.0)	1 (2.5)	13 (14.6)	
F4	16 (11.3)	4 (10.0)	16 (18.0)	
Fibrosis progression rate (Metavir U/yr), median (IQR)	0.06 (0.04-0.11)	0.07 (0.05-0.12)	0.11 (0.07-0.17)	.001
Fibrosis progression rate >0.15 (%)	28 (19.9)	6 (15.0)	30 (33.7)	.02

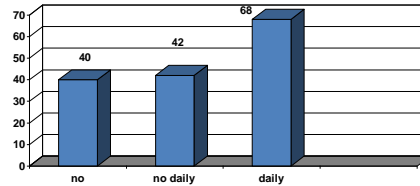
\*P value of the global test. Significant results of two-by-two comparisons are reported in the text.

†Occasional versus daily smokers.

‡Information missing in 3 patients.

## Impact sur la fibrogénèse ?

- La consommation quotidienne de cannabis  
→ vitesse ↗
- Pas de relation entre consommation et activité histologique  
→ CB1 rôle délétère sur la fibrose



## Facteurs prédictifs de la sévérité de la fibrose chez les malades HCV chronique

	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
Activité ≥A2	5.6	2.3-13.8	<0.01
Age > 40 ans	2.2	1.0-4.8	0.035
Alcool > 30g/j	2.1	1.0-4.2	0.05
Stéatose (modérée sévère)	2.2	0.97-4.0	0.06
Cannabis quotidien	2.3	1.1-4.8	0.034

## Impact du cannabis sur le traitement HCV

- Sylvestre DL. Cannabis use improves retention and virological outcomes in patients treated for hepatitis C. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006 ;18:1057-63.
- Taux de réponse virologique plus élevé car taux d'arrêt plus faible chez les fumeurs !

## Cannabis et stéatose hépatique

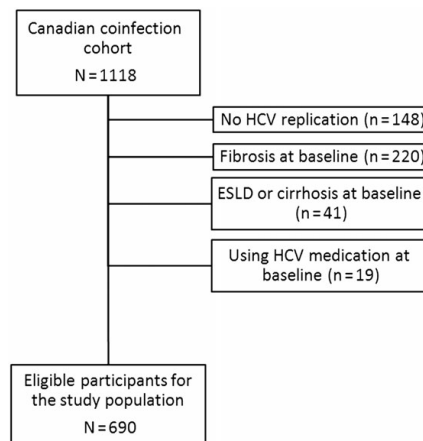
- Fréquente surtout pour le génotype 3
- Alcool, métaboliques
- Activation CB1 → synthèse AG + stéatogénèse
- CB2 → stéatogénèse

## Facteurs prédictifs de la sévérité de la stéatose chez les malades HCV +

	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
Activité $\geq$ A2	2.4	1.2-4.9	0.007
Génotype 3	4.4	2.2-8.8	<0.001
Hyperglycémie/diabète	6.5	2.4-7.7	<0.001
IMC $\geq$ 27	2.1	1.0-4.3	0.05
Charge virale VHC	1.7	1.0-2.9	0.05
<b>Cannabis</b>			
non	1		
occasionnel	0.4		ns
quotidien	2.1	1.04-4.3	0.01

Brunet, L., E. E. M. Moodie, K. Rollet, C. Cooper, S. Walmsley, M. Potter, and M. B. Klein. 2013. Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in HIV-hepatitis C coinfection: A longitudinal cohort analysis. *Clinical Infectious Diseases* 57(5):663–670.

- N= 690 HIV + HCV sans fibrose
- 40% fume quotidiennement du cannabis



**Table 2. Marijuana Smoking Behaviors of the Study Population**

Marijuana Smoking Characteristic	Baseline (n = 690 persons)	Follow-up (n = 3112 person-visits)
Smoked in past 6 mo/since last interview, No. (%)	367 (53.2)	1654 (53.1)
Smoking frequency, No. (%; among smokers)		
Occasionally, not every week	119 (32.4)	513 (31.0)
Regularly, 1–2 d/wk	50 (13.6)	203 (12.3)
Regularly, 3–6 d/wk	50 (13.6)	232 (14.0)
Everyday	145 (39.5)	685 (41.4)
Missing	3 (0.8)	21 (1.3)
No. of joints/week, median (IQR)	7 (1–21)	7 (1–27)
Main reason for smoking <sup>a</sup> , No. (%)		
To relieve symptoms	150 (40.9)	838 (50.7)
To increase appetite	152 (41.4)	827 (50.0)
Recreational purposes	167 (45.5)	776 (46.9)
Sleep	1 (0.3)	1 (0.1)

Abbreviation: IQR, interquartile range.

<sup>a</sup> Categories are not mutually exclusive.

(HR 1.02, 95% CI = 0.93–1.12).

Pas d'association significative entre consommation de cannabis et fibrose

## En bref...

- La consommation quotidienne de cannabis est un facteur de risque:
  - De vitesse rapide de progression de la fibrose
  - De sévérité de la fibrose
  - De sévérité de la stéatose chez le malade porteur d' une hépatite C chronique