

# Effets somatiques liés à la consommation de cannabis

*D<sup>r</sup> Michel Mallaret*  
*Centre d'évaluation et d'information*  
*sur la pharmacodépendance, Grenoble*

**La consommation chronique de cannabis par une fraction importante de la population soulève de nombreuses questions sur les conséquences sanitaires, à moyen et à long terme, de cet usage.**

Nous n'aborderons pas ici les complications neuropsychiatriques éventuelles après la prise de cannabis, ni la survenue d'une pharmacodépendance, ni les risques de cancérogénèse : ces complications sont traitées dans d'autres chapitres de ce dossier. Elles sont au premier plan des préoccupations de santé publique.

Les complications somatiques sont présentes au cours de l'intoxication aiguë ou lors de l'imprégnation chronique au cannabis. Ces effets somatiques sont essentiellement dus aux effets du tétrahydrocannabinol (THC), même si d'autres constituants de la plante *Cannabis sativa* peuvent être responsables de certains effets néfastes. Dans la littérature, trois sources bien différentes donnent des informations d'intérêt inégal : les effets expérimentaux cliniques du THC, les études expérimentales cliniques, plus rares, évaluant le cannabis

fumé, et les publications de cas cliniques avec complications somatiques lors de la prise de cannabis par des usagers.

Nous verrons successivement les signes de l'intoxication au cannabis et les diverses circonstances de découverte d'un trouble somatique lié au cannabis, les symptômes qu'on peut éventuellement, sans trop d'erreur, attribuer au cannabis et enfin les pathologies pour lesquelles la responsabilité du cannabis a été soulevée mais pas encore prouvée.

## **L'intoxication aiguë au cannabis ou ivresse cannabique**

La prise de cannabis se fait souvent en groupe, surtout lors des premières occasions, et va se traduire par une *ivresse cannabique* associée ou non à des signes d'imprégnation éthylique, si l'alcool a été également ingéré lors d'une fête. L'intoxication aiguë au cannabis est dose-dépendante.

Les signes de l'intoxication aiguë au cannabis peuvent être frustes ou plus manifestes en fonction de la quantité de THC administrée (nombre de *joints* fumés, concentration de ceux-ci en THC).

Une première prise de cannabis sera plus pourvoyeuse d'effets agréables recherchés ou d'effets indésirables plus importants que les usages suivants (cette tolérance pharmacodynamique est liée à l'adaptation des récepteurs centraux aux cannabinoïdes).

Les effets de l'intoxication sont essentiellement *centraux*, neuropsychiatriques, et apparaissent ou sont majorés avec l'augmentation de la dose de THC. Le délai de survenue des effets sera rapide en cas de cannabis fumé, alors qu'il est retardé et variable, selon les individus, en cas d'ingestion.

**Sous sa forme mineure**, l'intoxication cannabique aiguë entraîne une ivresse légère, euphorique et onirogène associée à une somnolence. D'évolution brève et habituellement sans conséquence, elle est recherchée par l'utilisateur. Il peut s'y associer quelques signes somatiques mineurs, des crampes épigastriques, une hyperhémie conjonctivale (yeux rouges). La dilatation pupillaire est inconstante et modérée si elle existe : en revanche, la lenteur de la constriction pupillaire aux effets de la lumière est fréquemment retrouvée. Un nystagmus (mouvements oscillatoires courts et saccadés des yeux) est rarement trouvé en cas d'intoxication mineure. Pour des doses plus importantes ou chez des sujets plus sensibles, les perturbations neuropsychiques sont plus importantes.

Les divers signes de l'*ivresse cannabique* sont décrits, depuis fort longtemps : il s'agit, après la phase de bien-être, de perceptions accentuées, d'illusions sensorielles et d'éventuelles hallucinations (ou pseudo-hallucinations), ce qui explique le *classement* du cannabis comme hallucinogène. Une phase de sensation de calme, suivie d'endormissement, apparaît secondairement. Un trouble de l'évaluation de l'écoulement du temps est fréquent. À ce tableau clinique peuvent s'ajouter une anxiété initiale, une irritabilité majorée par des troubles mnésiques ou une désorientation temporo-spatiale.

Aux effets objectivés lors de tests neuropsychologiques, comme les troubles perceptifs,

psychomoteurs et cognitifs, s'ajoutent des signes subjectifs décrits par les usagers, comme l'hypersensorialité, une sensation d'exacerbation des sens.

**Pour un niveau modéré d'intoxication**, le sujet présente une désinhibition, une labilité de l'humeur avec accès de rires pouvant s'assortir d'éléments hypomaniaques. Parfois, ces accès peuvent être suivis de manifestations dépressives. Un examen neuropsychologique, pratiqué lors de l'intoxication, montre des troubles de la mémoire à court terme et de l'attention, un temps de réaction augmenté ainsi qu'une incapacité à accomplir des tâches multiples simultanées. Les perturbations du calcul mental et de la mémoire sont corrélées aux concentrations plasmatiques de THC.

**Lorsque l'intoxication est plus importante**, apparaissent une dysphorie, des troubles du langage avec dysarthrie (trouble de l'articulation des mots), une bradypnée (diminution de la fréquence respiratoire), une atteinte de la coordination motrice et une faiblesse musculaire associée ou non à un tremblement. La dilatation pupillaire, inconstante, ne se traduit pas par un grand élargissement du diamètre pupillaire : s'il était très augmenté, il faudrait rechercher la responsabilité d'un autre toxique. Il n'est pas constaté de troubles de la conscience chez l'adulte.

**Ces tableaux cliniques graves sont rares et** correspondent à des prises importantes de cannabis, en particulier en cas d'ingestion (*space cakes...*). La rareté de ces cas justifie, devant des signes graves d'intoxication, la recherche d'autres toxiques (seuls ou associés au cannabis) pouvant expliquer ces symptômes : alcool, ecstasy, autres hallucinogènes sérotoninergiques (champignons, mescaline...), médicaments (antidépresseurs sérotoninergiques...). Chez l'homme, il n'a pas été publié de cas de décès après intoxication aiguë de THC (cannabis fumé) : il n'y a donc pas de dose toxique létale (ni de concentration sanguine correspondante) connue. L'ingestion de 300 ml de *bhong* (boisson enivrante de tradition indienne préparée par mélange à du lait d'une pâte de de feuilles de cannabis) a été signalée en Inde comme mortelle chez un patient porteur d'une pathologie valvulaire cardiaque : on manque de données précises sur ce cas (Gupta, 2002).

## Circonstances cliniques pour lesquelles la consommation de cannabis peut être recherchée

### Troubles cardiovasculaires

#### Motifs de consultation

Il est rare qu'un médecin soit appelé pour une tachycardie ou une hypotension chez un patient ayant fumé du cannabis peu de temps auparavant. Le plus souvent, la tachycardie et une éventuelle hypotension orthostatique (chute de la pression artérielle en position debout) sont associées aux *yeux rouges* et aux signes neuropsychiques de l'intoxication cannabique: la notion de prise récente de cannabis permet d'attribuer au cannabis ces perturbations cardiovasculaires associées. Une hypertension artérielle en position couchée est rarement constatée en pratique courante alors que les études expérimentales la mettent en évidence (O'Leary, 2002).

Il est très rare que des manifestations plus graves et plus durables (Rezcalla, 2003) surviennent: dans ces cas, l'hypothèse d'une coïncidence entre le trouble et la prise de cannabis doit être posée: la recherche d'une autre étiologie doit être activement menée. Lors d'une prise chronique, il peut être constaté une bradycardie, les effets chronotropes des cannabinoïdes étant opposés en fonction des modalités de prise: tachycardie en prise aiguë, et bradycardie si usage chronique.

En revanche, une artériopathie inhabituelle chez le sujet jeune doit faire rechercher une intoxication cannabique chronique. Les effets vasculaires aigus et chroniques du cannabis sont complexes: ils peuvent être liés aux effets du THC mais aussi aux nombreux autres constituants de la fumée de cannabis (cannabidiol et hydrocarbures issus de la combustion...); ils peuvent être également dus aux conséquences du tabagisme associé. Le nombre de cas publiés d'artériopathies associées au cannabis est encore faible et cette question n'a pas été soulevée par les auteurs américains, alors qu'il existe de nombreux sujets ayant fumé le seul cannabis sans ajouter de tabac. La question de la responsabilité du THC, mais aussi des produits de coupe reste posée pour ces cas.

#### Résumé des effets cardiovasculaires

Les manifestations cardiovasculaires varient en fonction de la concentration de THC: 10 minutes après la prise de cannabis, la fréquence et le débit cardiaque (Weiss, 1972) mais aussi cérébral augmentent: la tachycardie peut être responsable de palpitations ou d'une réduction de la tolérance à l'effort chez des patients coronariens (Aronow et Cassidy, 1976). La pression artérielle peut être modérément augmentée en position couchée. En revanche, la vasodilatation périphérique peut expliquer la survenue fréquente d'hypotension orthostatique, d'hyper-sudation ou de céphalées. Une prise prolongée de quantités importantes de THC peut entraîner un ralentissement de la fréquence cardiaque: dans ce cas, l'hypotension et la bradycardie sont généralement attribuées à la réduction du tonus sympathique central.

Comme le suggèrent certaines études expérimentales, l'hypotension et la bradycardie pourraient également être expliquées par la stimulation des récepteurs CB1 par le THC (Vidrio, 1996) et la diminution secondaire d'un facteur endothélial, l'endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) (Fleming, 1999). La diminution de la fraction d'éjection systolique pourrait être liée au THC mais aussi à l'augmentation de la carboxyhémoglobine (HbCO).

Une publication (Disdier, 1999) signale deux cas d'artériopathie associée au cannabis fumé, les rapprochant de cas plus anciens d'artérite chez les fumeurs de cannabis en Afrique du Nord. Cette publication a été suivie d'une autre, recensant 10 nouveaux cas, en France, d'*artérites cannabiques* (Disdier, 2001) chez des consommateurs modérés de tabac mais usagers chroniques de cannabis. La symptomatologie clinique et radiologique est très proche de la thromboangéite oblitérante ou maladie de Buerger. Les auteurs mettent en cause les nombreux constituants du cannabis fumé autres que le THC, notamment le rôle du monoxyde de carbone (CO) et celui des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans la survenue de lésions endothéliales et athérosclérotiques. Si celles-ci sont bien décrites en cas d'abus de tabac, elles sont moins signalées en cas d'abus de cannabis alors que l'HbCO est augmenté sous cannabis; les hydrocarbures sont plus

inhalés avec le cannabis qu'avec la fumée de tabac (Wu, 1998).

### **Bronchite et troubles respiratoires**

Une consultation médicale pour une bronchite aiguë ou chronique peut être l'occasion de la découverte d'un usage de cannabis chronique actif, voire passif chez un patient. Les effets nocifs du cannabis sur l'appareil respiratoire sont méconnus des patients qui ont tendance à attribuer au seul tabagisme les symptômes bronchiques.

De même, en cas de survenue d'une insuffisance respiratoire chronique secondaire à une bronchopneumopathie chronique chez des patients plus âgés, il est habituel de les interroger sur leur tabagisme présent ou passé, mais il est plus rare de les questionner sur leur usage passé de cannabis. Dans un futur proche, il sera important de noter ces antécédents au vu de la diffusion de l'usage de cannabis dans la population générale.

Les effets bronchopulmonaires aigus, malgré une activité bronchodilatatrice immédiate et transitoire (au moins 60 mn) du THC, sont proches de ceux du tabac. Cette action bronchodilatatrice transitoire du THC, chez le volontaire sain (Tashkin, 1973) comme chez l'asthmatique (Tashkin, 1974), est liée à une action parasympatholytique périphérique. Celle-ci n'évite pas les conséquences inflammatoires bronchiques du cannabis fumé, ni l'hyperréactivité bronchique secondaire. Ces signes inflammatoires se traduisent par la survenue d'une toux. Cet effet est lié à l'action directe du THC ainsi qu'au potentiel irritant muqueux des produits de combustion (goudrons associés) (Tashkin, 2001). De même, la voix de ces fumeurs peut être enrouée en raison d'une laryngite chronique liée au cannabis fumé.

L'exposition chronique chez les gros fumeurs de cannabis entraîne des perturbations bronchiques indiscutables : cette exposition est associée à une bronchite chronique avec toux chronique, expectoration et râles sibilants perçus à l'auscultation thoracique. Une étude néo-zélandaise récente (Taylor, 2000) a montré des signes fonctionnels bronchiques et thoraciques significativement plus fréquents chez l'utilisateur régulier du cannabis que chez le non

fumeur. Certains signes bronchopulmonaires (expectoration, râles sibilants) sont même significativement plus fréquents (selon Bloom, 1987) chez les fumeurs de cannabis que chez les fumeurs de tabac, tous sujets américains âgés de moins de 40 ans.

L'atteinte bronchique est confirmée par vidéo-bronchoscopie, lavage alvéolaire et biopsie muqueuse : l'atteinte inflammatoire se manifeste par un épaississement de la membrane basale, un œdème sous muqueux, une hyperplasie vasculaire, une infiltration muqueuse cellulaire, une perte de l'épithélium cilié et une augmentation intra-alvéolaire des polynucléaires neutrophiles et de l'interleukine 8 (Gong, 1987 ; Fligiel, 1997). L'atteinte inflammatoire bronchique induite pourrait être due, au moins partiellement, à la stimulation de production de radicaux libres (Sarafian, 1999) par la fumée de cannabis. Des études expérimentales ont montré que le cannabis fumé perturbe l'activité macrophagique alvéolaire pulmonaire normale et celle du *tapis ciliaire* bronchique qui permet l'évacuation des particules inhalées. Une étude en microscopie électronique (Beals, 1987) a montré des inclusions cytoplasmiques à l'intérieur des macrophages alvéolaires chez les fumeurs de cannabis ou de tabac.

Une altération de la fonction respiratoire par le cannabis fumé est un sujet controversé, les études étant contradictoires et la responsabilité du tabagisme associé insuffisamment précisée. Les grands fumeurs de cannabis de l'étude néo-zélandaise (Taylor, 2000), tous âgés de 21 ans, ont une altération des fonctions respiratoires mesurées par spirométrie. En particulier, le rapport VEMS/CV (rapport du *Volume Expiratoire Maximal par Seconde / Capacité Vitale*) est nettement diminué dans ce travail. De même, les fumeurs de cannabis de l'Arizona (Bloom, 1987) ont une altération de ces mêmes valeurs spirométriques significativement plus élevée que chez les non-fumeurs. Les perturbations pulmonaires sont même plus importantes que chez les fumeurs de tabac, sans être significativement différentes. Plusieurs auteurs, dont Tashkin (2001), critiquent ces travaux, n'écartant pas la possibilité, dans l'étude néo-zélandaise, d'une prise en compte insuffisante du tabagisme associé.

En effet, à l'opposé de ces études, Tashkin (Los Angeles, 1987) n'a pas mis en évidence de troubles ventilatoires, ni d'altération de la diffusion alvéolo-capillaire, même chez les grands fumeurs de cannabis ; les fumeurs de tabac avaient, eux, des anomalies spirométriques et de la diffusion, évocatrices d'une atteinte des bronches de petite taille et des alvéoles. Une étude plus récente de Tashkin (1997) a suivi des grands fumeurs de cannabis pendant un à huit ans : il n'y a pas de déclin supplémentaire, avec le temps, du VEMS, même chez les fumeurs de trois cigarettes de cannabis par jour. En revanche, les sujets tabagiques ont, au cours de la même période, une diminution du VEMS, évocatrice d'une bronchopneumopathie chronique obstructive.

Il n'y a pas d'argument pour suggérer un effet additif du cannabis dans la survenue de la bronchopathie tabagique.

#### **L'association de cannabis et d'alcool éthylique**

L'association de cannabis (et de tabac) à l'alcool éthylique est extrêmement fréquente. Les dangers de cette association sont bien connus lors de la conduite automobile.

Il existe une interaction pharmacocinétique (effet éventuel d'une substance sur le devenir de l'autre dans l'organisme) controversée : l'étude de Perez-Reyes (1988) ne montrait pas d'effet de l'alcool sur le métabolisme du cannabis. En revanche, l'alcool augmenterait les taux sanguins de THC pour Lukas et Oroczo (2001) (dans ce cas, l'effet pourrait être du à l'augmentation de l'absorption de THC après cannabis fumé).

De même, l'effet du THC sur le métabolisme de l'alcool est discuté : un retard du pic de l'alcoolémie a été constaté (Lukas et Oroczo, 2001) alors que Belgrave (1979) montre qu'il n'y a pas d'interaction.

L'association de l'alcool et du cannabis aboutit à une addition des effets neurologiques (troubles de l'équilibre et de la coordination, ébriété, conduite automobile altérée) et même, pour certains (Perez-Reyes, 1988), à un effet synergique (plus d'effet que l'addition de l'effet induit par chaque substance). En revanche, il n'y a pas d'addition signalée des effets du cannabis et de l'alcool sur la fréquence cardiaque.

#### **Troubles du comportement alimentaire**

Les effets du cannabis sur le comportement alimentaire sont méconnus des patients et des médecins, d'autant plus que l'association très fréquente du tabac au cannabis masque les effets de ce dernier sur l'appétit. Le THC augmente l'appétit comme cela a été montré expérimentalement (Williams, 1998) : cet effet orexigène a été utilisé chez les patients sidéens cachectiques (en état d'amaigrissement extrême). Cet effet explique *a contrario* les essais cliniques des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes comme d'éventuels anorexigènes chez les obèses. Il est donc légitime, chez les obèses, de rechercher les modalités de consommation tabagique et cannabique. Un raisonnement simpliste serait d'estimer que les effets orexigènes du cannabis ne se manifestent pas en raison des effets anorexigènes du tabac associé. Pour chaque patient, une analyse précise des consommations de cannabis et de tabac, du comportement alimentaire et des courbes de poids peut être très instructive. La prise de poids alors que le patient fume un mélange de cannabis et de tabac peut être l'occasion d'un arrêt du cannabis mais d'un maintien du tabagisme ; la persistance des troubles du comportement alimentaire et de la surcharge pondérale peut expliquer la forte incitation du patient au tabagisme : la dépendance nicotinique sera alors renforcée par les effets agréables d'une perte de poids ; les prises de poids lors du sevrage tabagique seront des arguments souvent forts de *retour vers le tabac*.

#### **Accident de la voie publique**

Le médecin peut avoir l'occasion d'examiner en urgence un patient victime ou responsable d'un accident de la voie publique. L'imprégnation cannabique sera une hypothèse diagnostique facile à évoquer en cas d'état manifeste d'ébriété, d'autant plus facile que l'éthylotest sera négatif : les tests biologiques confirmeront ou infirmeront l'hypothèse d'intoxication cannabique. Devant un syndrome cérébelleux, l'intoxication cannabique ne devra pas être un diagnostic clinique de facilité, celui d'hématome sous-dural aigu, voire d'hématome extra-dural risquant de n'être pas fait par méconnaissance d'un traumatisme crânien.

1 - Voir aussi à ce sujet l'article de JP Assailly, *Cannabis et sécurité routière*, page 46 de ce dossier

En cas d'intoxication éthylique, l'association de plus en plus fréquente avec le cannabis devra être recherchée; dans le cas de l'association, les rôles respectifs de l'alcool et du cannabis seront difficiles à répartir d'autant que les études comportementales expérimentales (Wright et Terry, 2002) montrent de grandes différences d'effet entre les consommateurs chroniques et les usagers épisodiques de cannabis. La question du rôle éventuel du cannabis dans la survenue de l'accident sera rapidement posée.

Le cannabis affecte le contrôle de la trajectoire automobile<sup>1</sup> en augmentant les fluctuations du contrôle latéral (écart à la bordure de la voie). Il augmente la distance de freinage. Malgré les nombreuses controverses, il semble bien exister un consensus, après l'analyse de diverses études épidémiologiques: le cannabis augmente le risque relatif de survenue d'accident de la voie publique. Un examen clinique soigneux à la recherche d'un syndrome cérébelleux, d'un syndrome vestibulaire, d'un nystagmus isolé a une grande importance diagnostique. Il faudra aussi tenir compte du stress post-traumatique qui peut entraîner des signes cliniques en dehors de toute intoxication: le tremblement induit par la libération des catécholamines en est un bon exemple. Cet examen aura de grandes conséquences médico-légales: même en cas de présence de THC dans les humeurs du conducteur responsable de l'accident, la normalité de l'examen clinique sera un argument majeur pour minorer le rôle du cannabis dans la survenue de l'accident. En cas de symptôme clinique et de présence de THC et/ou de son métabolite dans le sang ou les urines, il sera important d'établir s'il existe une corrélation entre les symptômes et les résultats biologiques.

#### **Autres effets chroniques décrits**

Le sujet peut se plaindre de sécheresse buccale par diminution de la sécrétion salivaire, de troubles digestifs dus à une réduction de la motricité intestinale. Plus rarement, peuvent survenir des vomissements et une diarrhée lors d'une prise importante de cannabis (alors que des doses plus faibles peuvent avoir des effets antiémétiques). Une rétention vésicale d'urines, une réaction anaphylactoïde (choc allergique)

et une éruption cutanée ont été décrites. Ces différents effets, plus fréquents en début de prise, peuvent survenir plus tardivement. Des observations isolées (Bro, 1975) ont signalé un trouble de la thermorégulation en cas d'ingestion massive de cannabis chez l'enfant (hypothermie) ou chez l'adulte (hyperthermie) fumant du cannabis. Les cas d'hyperthermie, ou de fièvre, doivent faire rechercher d'autres causes non toxiques, ainsi qu'une éventuelle inhalation associée d'agents infectieux comme c'est parfois le cas avec du cannabis contaminé par *Aspergillus fumigatus* (Kagen, 1983).

#### **Régression des effets cliniques chroniques après l'arrêt**

Après l'arrêt de prise de cannabis, les principaux effets persistants somatiques et psychocomportementaux disparaissent relativement rapidement, en quelques heures (Fant, 1998). La persistance de troubles comportementaux un peu plus longtemps que la présence du THC (et non des métabolites) fait l'objet de nombreuses discussions: la persistance plus longue du THC, substance lipophile, au niveau du cerveau ou dans le sang pourrait expliquer ce décalage dans le temps. Les variations cardiovasculaires, le réflexe pupillaire et les variations de poursuite oculaire régressent dans les heures qui suivent l'arrêt du THC.

#### **La prise de cannabis est-elle responsable de pathologies diverses ?**

La grande fréquence de consommation de cannabis, en particulier chez le jeune, soulève, devant la survenue de toute pathologie, la question de la responsabilité éventuelle du cannabis. Le risque d'attribuer à tort au cannabis un symptôme inexpliqué existe. À l'inverse, l'association du tabac au cannabis peut faire sous-estimer le rôle du cannabis, le tabac pouvant être *chargé de tous les maux*.

#### **Complications cardiovasculaires ?**

La prise de cannabis a été analysée chez 3882 patients ayant présenté un infarctus myocardique (Mittleman, 2001). Malgré le faible

nombre de consommateurs de cannabis (124 soit 3,2 % de la population étudiée), il a pu être établi que le risque d'infarctus myocardique était 4,8 fois plus élevé (intervalle de confiance 95 % : 2,4 - 9,5 %), durant les 60 mn après l'usage de cannabis. Cette étude mérite d'être confirmée par d'autres enquêtes. Cette survenue pourrait être liée à l'augmentation de la consommation myocardique d'oxygène sous les effets du cannabis qui a un effet tachycardisant : l'infarctus myocardique surviendrait chez des patients prédisposés ayant préalablement un angor stable chronique.

L'analyse des effets du cannabis sur les vaisseaux cérébraux (Herning, 2001) montre que l'index de pulsatilité (mesurée par examen de l'effet doppler transcrânien) et la vitesse du flux systolique sont augmentés chez les consommateurs chroniques de cannabis. Sans qu'il y ait de preuve d'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral (la survenue d'un cas clinique isolé publié – Alvaro, 2002 – ne peut pas être retenue comme une preuve), les perturbations vasculaires induites par le cannabis peuvent constituer un facteur prédisposant.

### Effets endocriniens ?

Il est rare qu'on évoque le rôle du cannabis chez des jeunes consultant pour des troubles endocriniens.

Les publications anciennes (Harmon et Aliapoulos, 1972) de cas de gynécomastie chez les grands fumeurs de cannabis ont justifié de nombreuses études expérimentales mais aussi cliniques ultérieures.

Les anomalies biologiques sont bien répertoriées chez l'animal : on note, au cours de l'administration chronique de  $\Delta^9$ -THC, une diminution de la sécrétion de testostérone avec atrophie testiculaire (Chan, 1993), des perturbations de la production de sperme, de sa mobilité et de sa viabilité. Le comportement sexuel, chez le rat mâle, est modifié après administration de  $\Delta^{1(2)}$ -THC (Merari, 1973). Le cycle ovulatoire des femelles est altéré. Après ovariectomie chez la souris, la réponse hormonale hypophysaire, avant toute administration de THC, est augmentée avec élévation des concentrations sériques des deux hormones hypophysaires suivantes, *Follicle-Stimulating*

*Hormone* (FSH) et *Luteinizing Hormone* (LH) : l'administration de THC diminue les taux plasmatiques de LH et de FSH (Dalterio, 1983).

Les modifications biologiques endocriniennes dues au cannabis sont des données anciennes et les conséquences cliniques sont souvent limitées et discutées. Chez l'homme, une consommation chronique importante de cannabis a été associée à une diminution du nombre de spermatozoïdes (Kolodny, 1974), sans preuve clinique actuelle d'hypofertilité chez ces personnes. Diverses perturbations endocriniennes (réduction des concentrations sanguines de testostérone lors d'une prise aiguë ou chronique, d'hormones hypophysaires comme la LH) ont été affirmées (Kolodny, 1976 ; Vescovi, 1992 ; Mendelson, 1986) ou contestées (Mendelson, 1978). La FSH et la prolactine ne sont pas différentes des sujets-contrôles pour Vescovi (1992), alors que la LH (basale et après stimulation par l'administration de TRH ou *Thyrotropin Releasing Hormone*) est diminuée (perturbation du contrôle hypothalamique ?). Ces réductions éventuelles restent souvent à la limite de la normale et leurs conséquences cliniques sont discutées.

À part les données expérimentales animales et les publications cliniques anciennes, il y a absence quasi totale de publications récentes signalant des troubles endocriniens sous cannabis : une sous-notification des nouveaux cas éventuels est possible, mais la question de la relation entre modifications biologiques et signes cliniques reste posée.

Dans un domaine proche, si les modifications du comportement sexuel animal ont bien été explorées, le signalement d'un effet aphrodisiaque lors d'une prise unique de cannabis (Hallikas, 1982) et la suspicion d'éventuels troubles sexuels lors d'une consommation chronique de THC n'ont pas été suivis d'études cliniques pour confirmer ou infirmer ces effets. Il n'y a donc pas de preuve actuelle convaincante d'un retentissement clinique important endocrinien chez les consommateurs de cannabis.

### Effets immunologiques éventuels ?

En raison de données expérimentales animales montrant une plus grande mortalité des animaux en cas d'exposition au THC et à une bactérie, la sensibilité aux infections des fumeurs

de cannabis à fait l'objet d'études diverses. Une étude récente (Abrams, 2003) n'a pas montré d'effets biologiques, ni cliniques, en faveur d'une majoration du risque infectieux chez des patients sidéens usagers de cannabis ou de THC. Une autre étude (Clough, 2003) montre un risque augmenté de pneumonie, dans la population aborigène en Australie. D'autres études sont nécessaires pour affirmer ou infirmer l'association du cannabis avec la survenue de complications infectieuses.

### Conclusion

Les effets somatiques aigus et à long terme de la prise de cannabis sont souvent associés aux effets psychiques qu'ils soient indésirables ou recherchés par l'utilisateur. Les effets à long terme (appelés à tort *résiduels*) peuvent avoir des conséquences dans la vie courante des sujets. Les perturbations cardiovasculaires, manifestes lors de la première prise, s'atténuent rapidement en raison d'une tolérance pharmacodynamique. À côté du risque d'athérosclérose commun au tabagisme et au cannabisme, existe un risque encore mal établi d'artériopathie inflammatoire de type maladie de Buerger. Si la fonction ventilatoire et les échanges gazeux pulmonaires, selon les études les plus récentes, ne sont pas perturbés par le cannabis, la bronchopathie cannabique est manifeste. Le THC, aux propriétés immunomodulatrices multiples décelées expérimentalement, n'est pas jugé responsable d'aggravation du sida, et les données épidémiologiques humaines sur l'éventuelle vulnérabilité humaine aux infections sous cannabis sont encore insuffisantes.

Le cannabis a des effets délétères sur la santé des sujets exposés au long cours : ces complications justifient une information du public pour une meilleure prévention de son usage. Il existe une sous-information globale sur les effets somatiques du cannabis, ce dernier étant soit responsable de tous les maux, soit considéré comme inoffensif. Il est important pour les médecins de penser au cannabis et à ses conséquences devant un tableau ébrieux inexplicable, des troubles cardiovasculaires, une bronchite chronique, des perturbations cognitives ou des troubles du comportement alimentaire. - Michel Mallaret

### Bibliographie

1. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, Shade SB, Elbeik TA, et al : *Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection : a randomized, placebo-controlled clinical trial*, Ann Intern Med 139 (4) : 258-66 (2003)
2. Adams MD, Earnhardt JT, Dewey WL, Harris LS : *Vasoconstrictor actions of delta8- and delta9-tetrahydrocannabinoid in the rat*, J Pharmacol Exp Ther 196 (3) : 649-656 (1976)
3. Alvaro LC, Iriondo I, Villaverde FJ : *Sexual headache and stroke in a heavy cannabis smoker*, Headache 42 (3) : 224-6 (2002)
4. Aronow WS, Cassidy J : *Effect of smoking marihuana and of a high-nicotine cigarette on angina pectoris*, Clin Pharmacol Ther 7 (5) : 549-94 (1975)
5. Bachs L, Morland H : *Acute cardiovascular fatalities following cannabis use*, Forensic Sci Int 124 (2-3) : 200-3 (2001)
6. Beals TF, Fligiél SEG, Stuth, et al : *Morphological alterations of alveolar macrophages from marijuana smokers*, Am Rev Respir Dis 139 : A 336 (1989)
7. Belgrave BE, Bird KD, Chesher GB, Jackson DM, Lubbe KE, Starmer GA, Teo RK : *The effects of (-) trans-delta(9)-tetrahydrocannabinol, alone and in combination with ethanol, on human performance*, Psychopharmacology 62 : 53-60 (1979)



8. Bloom JW, Kaltenborn WT, Paoletti P, Camilli A, Lebowitz MD: *Respiratory effects of non-tobacco cigarettes*, Br Med J 295: 1516-1518 (1987)
9. Boyce SH, Quigley MA: *Uvulitis and partial upper airway obstruction following cannabis inhalation*, Emerg Med (Fremantle) 14 (1): 106-8 (2002)
10. Bro P, Schou J, Topp G: *Cannabis poisoning with analytical verification: Letter Marihuana and testosterone levels*, N Engl J Med 293: 1049-1050 (1975)
11. Chan PC, Sills RC, Braun AG, Haseman JK, Bucher JR: *Toxicity and carcinogenicity of delta 9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice*, Fundam Appl Toxicol 30: 109-117 (1993)
12. Clough AR, Wang Z, Bailie RS, Burns CB, Currie BJ: *Case-control study of the association between kava use and pneumonia in eastern Arnhem and Aboriginal communities (Northern Territory, Australia)*, Epidemiol Infect 131 (1): 627-35 (2003)
13. Dalterio SL, Mayfield DL, Bartke A: *Effects of delta 9-THC on plasma hormone levels in female mice*, Subst Alcohol Actions Misuse 4 (5): 339-345 (1983)
14. Disdier P, Swiader L, Jouglard J, Piquet P, Christides C et al: *Artérites du cannabis versus maladie de Leo Buerger*, Presse Med 28 (2): 71-74 (1999)
15. Disdier P, Granel B, Serratrice J, et al: *Cannabis arteritis revisited: ten new case reports*, Angiology 52 (1): 1-5 (2001)
16. Fant RV, Heishman SJ, Bunker EB, Pickworth WB: *Acute and residual effects of marijuana in humans*, Pharmacol Biochem Behav 60 (4): 777-784 (1998)
17. Fleming I, Schermer B, Popp R et al: *Inhibition of the production of endothelium-derived hyperpolarizing factor by cannabinoid receptor agonists*, Br J Pharmacol 126: 949-960 (1999)
18. Fligiel S, Roth MD, Kleerup EC et al: *Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana or tobacco*, Chest 112: 319-326 (1997)
19. Gong H jr, Fligiel S, Tashkin DP et al: *Tracheobronchial changes in habitual, heavy smokers of marijuana with and without tobacco*, Am Rev Respir Dis 136: 142-149 (1987)
20. Gonzalez R, Carey C, Grant I: *Nonacute (residual) neuropsychological effects of cannabis use: a qualitative analysis and systematic review*, J Clin Pharmacol 42 (11 Suppl.): 48S-57S (2002)
21. Gupta BD, Jani CB, Shah PH: *Fatal « Bhang » poisoning*, Med Sci Lauw 41 (4): 349-52 (2001)
22. Halikas J A, Weller R A, Morse C: *Effects of regular marijuana use on sexual performance*, Journal of Psychoactive Drugs 14 (1-sup-2): 59-70 (1982)
23. Hall W, Solowij N: *Adverse effects of cannabis*, Lancet 352 (9140): 1611-1616 (1998)
24. Harmon J, Haliopoulos MA: *Gynecomastia in marihuana users*, N Engl J Med 287: 936 (1972)
25. Herning RI, Better W, Tate K, Cadet JL: *EEG deficits in chronic marijuana abusers during monitored abstinence: preliminary findings*, Ann N Y Acad Scie 993: 75-8 (2003)
26. Herning RI, Better W, Tate K, Cadet JL: *Marijuana abusers are at increased risk for stroke. Preliminary evidence from cerebrovascular perfusion data*, Ann N Y Acad Sci 939: 413-5 (2001)
27. Kagen SL, Kurup VP, Sohnle PC et al: *Marijuana smoking and fungal sensitization*, J Allergy Clin Immunol 71: 389-393 (1983)
28. Kirk JM, Doty P, De Wit H: *Effects of expectancies on subjective responses to oral delta9-tetrahydrocannabinol*, Pharmacol Biochem Behav 59 (2): 287-293 (1998)
29. Kolodny RC, Masters WH, Kolodne RM, Toro G: *Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marihuana use*, N Engl J Med 290: 872-874 (1974)

30. Kolodny RC, Lessin P, Toro G, Masters WH, Cohen S : *Depression of plasma testosterone levels with acute marihuana administration*, In *The Pharmacology of Marihuana*, edited by Braude MC and Szara S, Raven Press, New York, 217-225 (1976)
31. Launay D, Queyrel V, Hatron PY, Michon-Pasturel U, Hachulla E, Devulder B : *Digital necrosis in a patient with anorexia nervosa. Association of vasculopathy and radial artery injury*, Presse Med 29 (34) : 1850-2 (2000)
32. Lukas SE, Orocz S : *Ethanol increases plasma delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) levels and subjective effects after marihuana smoking in human volunteers*, Drug Alcohol Depend 64 : 143-9 (2001)
33. McLeod AL, McKenna CJ, Northridge DB : *Myocardial infarction following the combined recreational use of Viagra and cannabis*, Clin Cardiol 25 (3) : 133-4 (2002)
34. Mendelson JH, Mello NK, Ellingboe J, Skupny AS, Lex BW, Griffin M : *Marihuana smoking suppresses luteinizing hormone in women*, J Pharmacol Exp Ther 237 (3) : 862-866 (1986)
35. Mendelson JH, Ellingboe J, Kuehnle JC, Mello NK : *Effects of chronic marihuana use on integrated plasma testosterone and luteinizing hormone levels*, J Pharmacol Exp Ther 207 (2) : 611-617 (1978)
36. Merari A, Barak A J, Palves M : *Effects of  $\Delta^1(2)$  Plasma tetrahydrocannabinol on copulation in the male rat*, Psychopharmacologia 28 : 243-246 (1973)
37. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE : *Triggering myocardial infarction by marijuana*, Circulation 103 (23) : 2805-9 (2001)
38. Mockel M, Kampf D, Lobeck H, Frei U : *Severe panarteritis associated with drug abuse*, Intensive Care Med 25 (1) : 113-117 (1999)
39. Mura P : *Accidents and illicit drugs*, Bull Acad Natl med 186 (2) : 345-57 (2002)
40. Newton CA, Klein TW, Friedman H : *Secondary immunity to Legionella pneumophila and Th1 activity are suppressed by delta-9-tetrahydrocannabinol injection*, Infect Immun 62 (9) : 4015-4020 (1994)
41. O'Leary DS, Block RI, Loeppel JA, Flaum M, Schultz SK, Andreasen NC, Ponto LB, Watkins GL, Hurtig RR, Hichwa RD : *Effects of smoking marijuana on brain perfusion and cognition*, Neuropsychopharmacology 26 (6) : 802-16 (2002)
42. O'Leary DS, Block RI, Turner BM, Koeppe J, Magnotta VA, et al : *Marijuana alters the human cerebellar clock*, Neuroreport 14 (8) : 1145-51 (2003)
43. Perez-Reyes M, Hicks RE, Bumberry J, Jeffcoat AR, Cook CE : *Interaction between marihuana and ethanol : effects on psychomotor performance*, Alcohol Clin Exp Res 12 : 268-76 (1988)
44. Petronis KR, Anthony JC : *An epidemiologic investigation of marijuana- and cocaine-related palpitations*, Drug Alcohol Depend 23 : 219-226 (1989)
45. Rezkalla SH, Sharma P, Kloner RA : *Coronary no-flow and ventricular tachycardia associated with habitual marijuana use*, Ann Emerg Med 42 (3) : 365-9 (2003)
46. Sarafian TA, Magallanes JA, Shau H, Tashkin D, Roth MD : *Oxidative stress produced by marijuana smoke. An adverse effect enhanced by cannabinoids*, Am J Respir Cell Mol Biol 20 (6) : 1286-1293 (1999)
47. Sarafian TA, Kouyoumjian S, Khoshaghideh F, Tashkin DP, Roth MD : *Delta 9-tetrahydrocannabinol disrupts mitochondrial function and cell*, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 284 (2) : 298-306 (2003)
48. Schneider HJ, Jha S, Burnand KG : *Progressive arteritis associated with cannabis use*, Eur J Vasc Endovasc Surg 18 (4) : 366-367 (1999)

49. Smith MS, Yamamoto Y, Newton C, Friedman H, Klein T: *Psychoactive cannabinoids increase mortality and alter acute phase cytokine responses in mice sublethally infected with Legionella pneumophila*, Proc Soc Exp Biol Med 214 (1) : 69-75 (1997)
50. Tashkin DP, Shapiro BJ, Frank IM: *Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in healthy young men*, N Engl J Med 288 : 985-989 (1973)
51. Tashkin DP, Shapiro BJ, Frank IM: *Acute effects of smoked marijuana and oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on specific airway conductance in subjects with asthma*, Am Rev Respir Dis 109 : 420-428 (1974)
52. Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA, Simmons M, Bourque LB et al: *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 135 : 209-216 (1987)
53. Tashkin DP, Simmons M, Sherrill D et al: *Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV1 with age: a longitudinal study. Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers*, Am J Respir Crit Care Med Dis 155 : 141-148 (1997)
54. Tashkin DP: *Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents « freebasing » among habitual users of marijuana with or without tobacco*, Opin Pulm Med 7 : 43-61 (2001)
55. Taylor DA, Fennessy MR: *Time-course of the effects of chronic delta 9-tetrahydrocannabinol on behaviour, body temperature, brain amines and withdrawal-like behaviour in the rat*, J Pharm Pharmacol 34 : 240-245 (1982)
56. Taylor DA, Poulton R, Moffitt TE et al: *The respiratory effects of cannabis in young adults*, Addiction 95 : 1669-1677 (2000)
57. Vescovi PP, Pedrazzoni M, Michelini M, Maninetti L, Bernardelli F, Passeri M: *Chronic effects of marijuana smoking on luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin levels in human males*, Drug Alcohol Depend 23 : 59-63 (1992)
58. Vidrio H, Sanchez-Salvatori MA, Medina M: *Cardiovascular effects of (-)-11-OH-delta 8-tetrahydrocannabinol-dimethylheptyl in rats*, J Cardiovasc Pharmacol 28 : 332-336 (1996)
59. Weiss JL, Watanabe AM, Lemberger L, Tamarkin NR, Cardon PV: *Cardiovascular effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in man*, Clin Pharmacol Ther 13 (5) : 671-684 (1972)
60. Williams CM, Rogers PJ, Kirkham TC: *Hyperphagia in pre-fed rats following oral delta9-THC*, Physiol Behav 65 (2) : 343-346 (1998)
61. Wright A, Terry P: *Modulation of the effects of alcohol on driving-related psychomotor skills by chronic exposure to cannabis*, Psychopharmacology 160 (2) : 213-9 (2001)
62. Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose et al: *Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco*, N Engl J Med 318 : 347-51 (1988)