



# FORUM EUROPÉEN, CŒUR, EXERCICE & PRÉVENTION

10 Mars 2023

## Cannabis et risque cardiovasculaire

**Daniel THOMAS**

*Institut de cardiologie, Pitié-Salpêtrière, Paris*

*Porte parole de la Société Francophone de Tabacologie*



**Déclaration de liens d'intérêts:** Participation comme conférencier à des réunions organisées par les laboratoires Pfizer

## Pourquoi aborder cette question?

- Drogue illicite la plus consommée en France
- Effets pharmacodynamiques potentiellement délétères
- Pourcentage d'usage « semble élevé » dans les accidents vasculaires précoces
  - beaucoup de case reports
  - études observationnelles et rétrospectives – causalité ?
  - facteur indépendant ?
- Introduction du cannabis thérapeutique en cours – nécessité de pharmacovigilance
- Evolution possible vers une légalisation (avis CESE janvier 2023)
- Nécessité d'information des consommateurs, en particulier les patients cardiovasculaires



# Mode de consommation

Essentiellement **fumé** sous forme de **joint** ou **pipe**

94%

61% « herbe » 37% résine (« shit »)



95% mélangé avec du tabac

Consommé sous forme **comestible** : « space cake », infusion

2,2 %



Consommé sous forme **vapotée** ou vaporisée

2,3 %

*Le Nézet O et al. Baromètre santé de Santé publique France 2020  
OFDT-SPF – Novembre 2021*



# Les niveaux d'usage de cannabis en France

Prévalence reste plus élevée chez les hommes  
...mais **de plus en plus de femmes**

	Sexe		
	Ensemble	Hommes	Femmes
Usage régulier	3,2	4,5	2,0

10 usages ou plus durant le dernier mois, chez les 18-64 ans

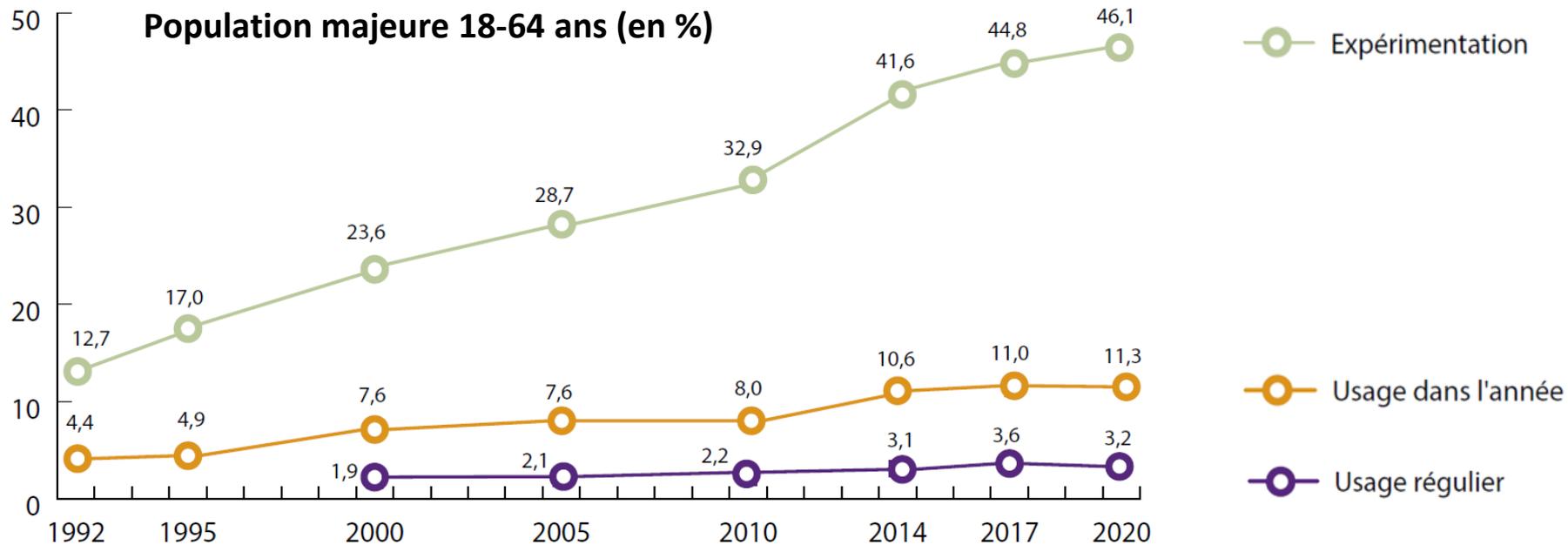
L'usage de cannabis est toujours majoritairement le fait des adultes les plus jeunes  
...à un âge où les accidents cardiovasculaires sont normalement pas fréquents (sauf chez les fumeurs...)

	Classe d'âge				
	18-25 ans	26-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans
Usage régulier	6,6	5,5	3,4	1,4	0,6

10 usages ou plus durant le dernier mois

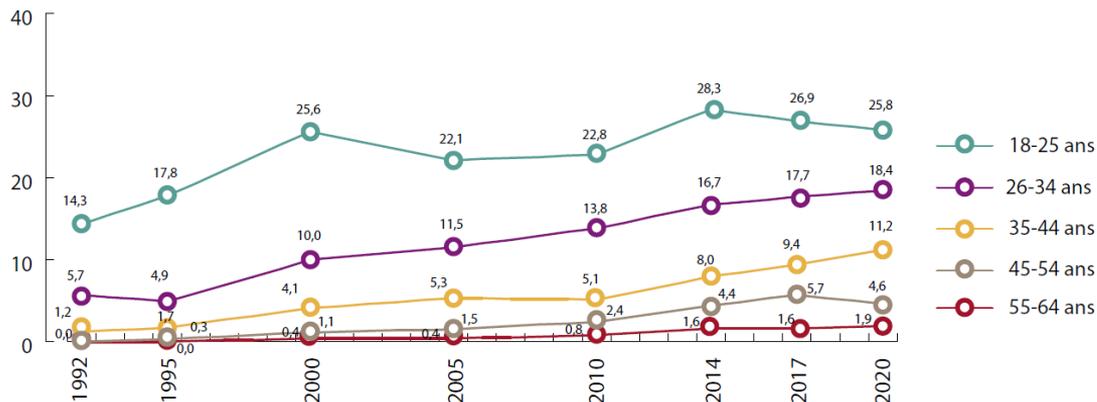
*Le Nézet O et al. Baromètre santé de Santé publique France 2020 – OFDT-SPF – Novembre 2021*

## Evolution sur trente ans



Le Nézet O et al. Baromètre santé de Santé publique France 2020 – OFDT-SPF – Novembre 2021

# Les niveaux d'usage de cannabis en France

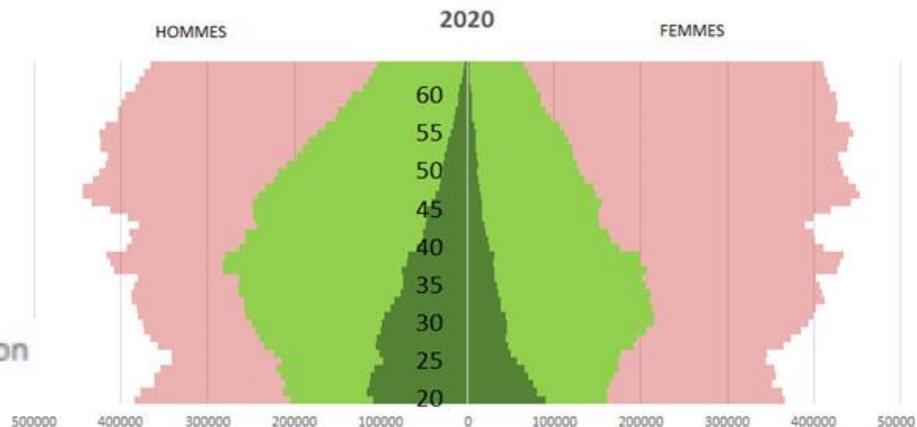


Usages dans l'année concernent **de plus en plus souvent** des trentenaires et des quadragénaires

L'âge de l'**usager moyen** est passé de 25,1 ans à **32,8 ans** entre 1992 et 2021.

Les **expérimentateurs** sont actuellement majoritairement âgés > 30 ans

■ Usagers dans l'année ■ Expérimentateurs ■ Population



Le Nézet O et al. Baromètre santé de Santé publique France 2020 – OFDT-SPF – Novembre 2021

## Un usage en net recul chez les adolescents

élèves de 3<sup>ème</sup>

### Prédominance masculine

Expérimentation:

Garçons 11,7 %

Filles 6,4 %

Usage régulier:

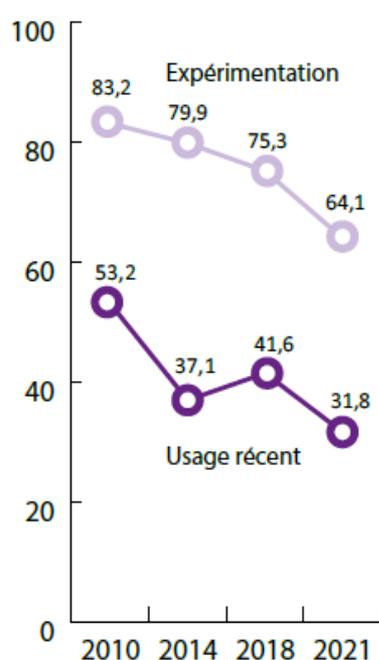
Garçons 1,9 %

Filles 0,2 %

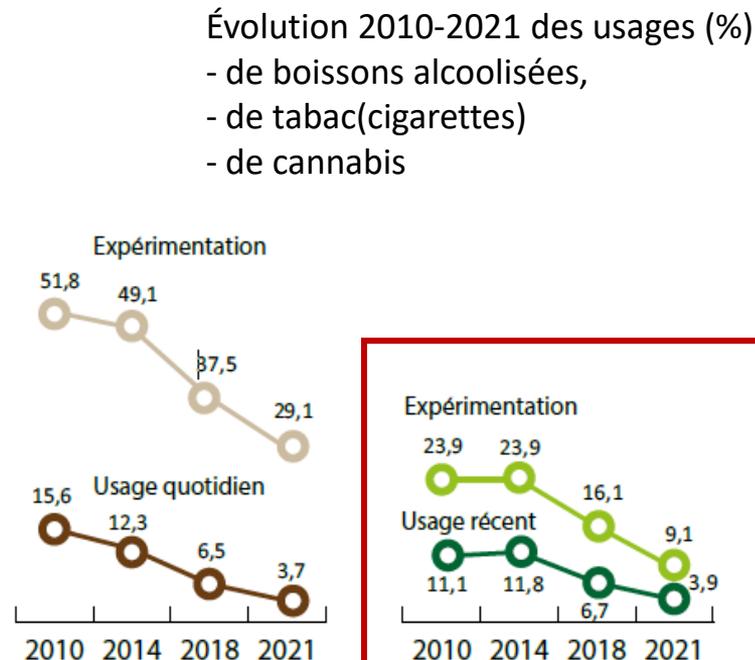
1,4 % seraient potentiellement

en situation de dépendance

Cannabis Abuse Screening Test (CAST)



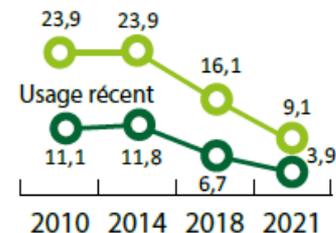
Alcool



Cigarettes



Expérimentation



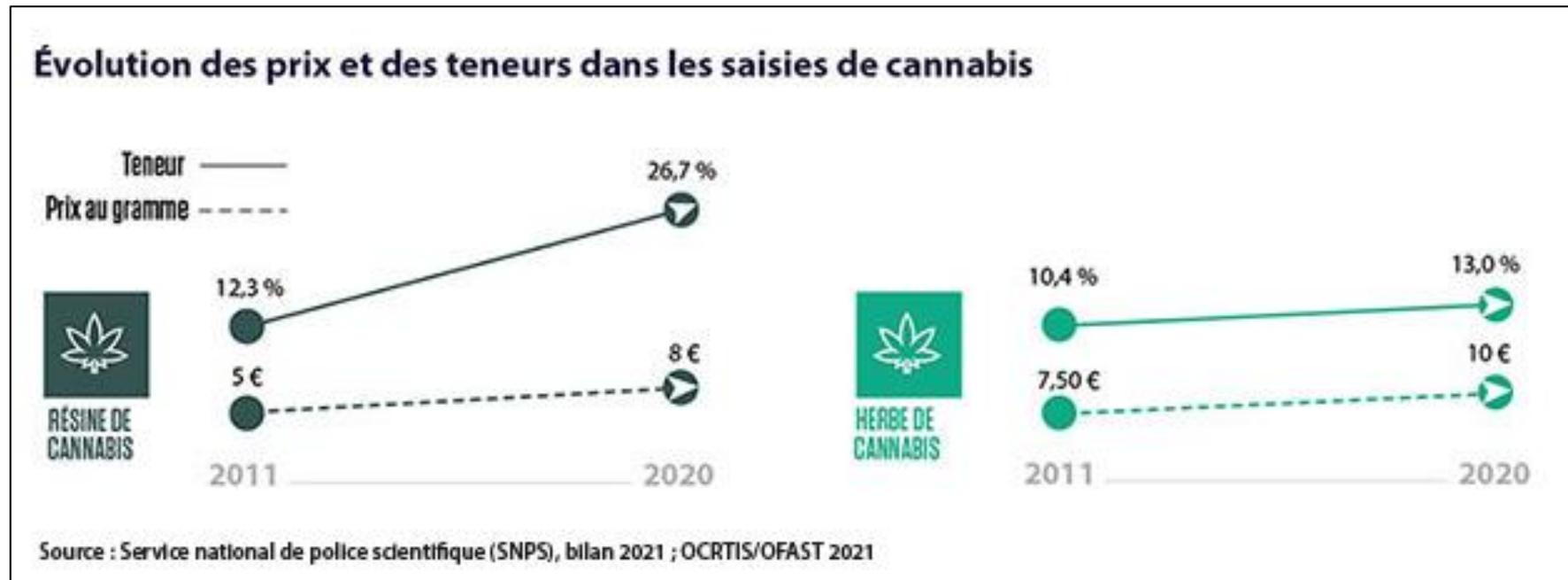
Cannabis



Spilka S et al. Tendances OFDT 2021; n° 148

## Evolution des produits – Teneur en Δ9-tétrahydrocannabinol (THC)

La teneur moyenne en THC de la résine de cannabis a plus que doublé en dix ans  
Celle de l'herbe a progressé de 25 %



<https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/>

## Effets pharmacodynamiques du cannabis

- Activation du système sympathique
- Inhibition du système parasympathique
- Augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle
- Augmentation de la consommation myocardique en oxygène
- Augmentation de la carboxyhémoglobine (si fumé)

➡ Eléments potentiels d'**ischémie myocardique** et de **troubles du rythme**

- Stress oxydant
- Activation plaquettaire
- Dysfonction endothéliale
- Effet pro-inflammatoire

➡ Eléments starters des **accidents vasculaires aigus: IDM,AVC**

**NB: tous ces effets sont comparables à ceux induits par le tabac**

*Latif Z, Garg N. J. Clin. Med. 2020;9:1925*

*Page RL et al. Circulation. 2020;142:e131–e152*

## Cannabis dépendant ou indépendant de ce potentiel impact cardiovasculaire ?

Dans les études: **manque d'information sur la voie d'administration du cannabis**  
(fumé? comestible? vapoté? vaporisé?)



=



**Cannabis fumé** (avec ou sans tabac)

=

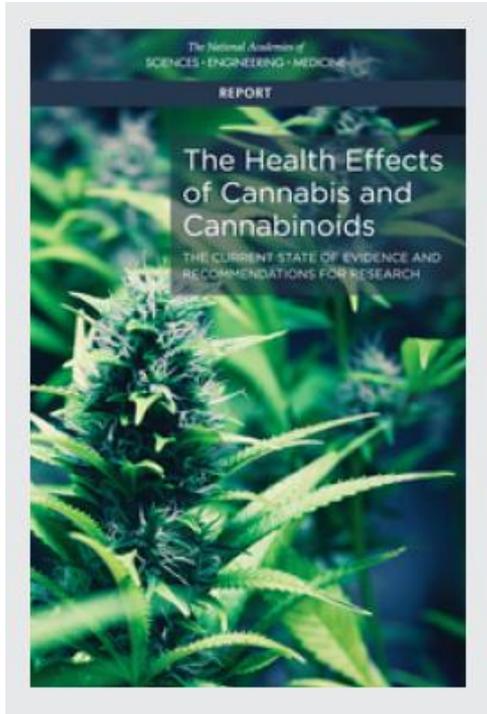
**Tabac fumé**

La « fumée » du cannabis contient des **composés similaires** à la « fumée de tabac »

Elle produit les mêmes effets sur les critères intermédiaires...

...et devrait donc logiquement avoir les mêmes conséquences cliniques

## Infarctus aigu du myocarde et AVC



Il existe des **preuves de fiabilité limitée** d'une association statistique entre la consommation de cannabis et:

- Le **déclenchement** d'un **infarctus aigu du myocarde** (cannabis fumé)
- **AVC ischémique** ou **hémorragie sous-arachnoïdienne**

Il n'y a **aucune preuve pour soutenir ou réfuter** une association statistique entre effets chroniques de la consommation de cannabis et :

- Un risque accru d'infarctus aigu du myocarde

### Limites méthodologiques

- Etudes de cohorte rétrospectives
- Faibles effectifs
- Auto déclaration et **pas d'analyse selon voie, dose et durée d'usage**
- **Consommation concomitante de tabac**
- Défaut d'ajustement sur autres facteurs de risque CV
- Age jeune de la population

*Mittleman MA et al. Circulation 2001; 103:2805-9.  
Sidney S. J Clin Pharmacol 2002;42(S1):64S-70S.*

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2017 <https://doi.org/10.17226/24625>.

# Données de la littérature

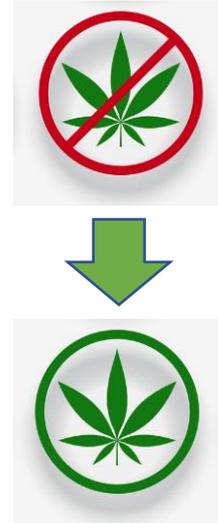
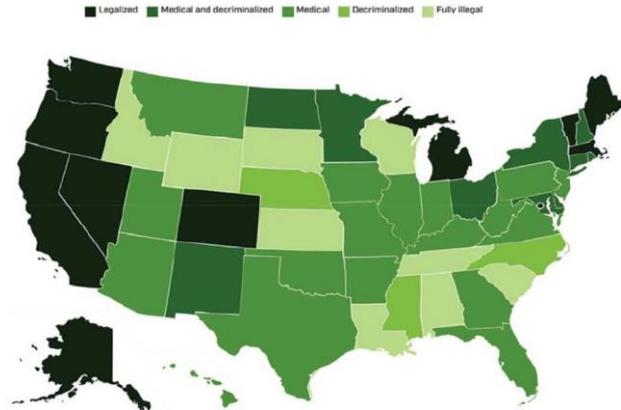
Aux USA

**dans les États où le cannabis a été légalisé**

*augmentation de la prévalence de la consommation de cannabis illicite*  
et des troubles liés à la consommation de cannabis

Avec **augmentation** significative

- des **décès cardiovasculaires**
- des hospitalisations pour **infarctus du myocarde**



**Nombreux facteurs de confusion possibles?**

*Hasin DS et al. JAMA Psychiatry. 2017;74: 579–610.*

*Abouk R et al. Int J Drug Policy 2018;53:1-7.*

*Page RL et al. Circulation. 2020;142:e131–e152*

## Etude cas-témoins

1694 **infarctus du myocarde** (IDM) très précoces; âge **15-22 ans**  
comparés à 9 465 255 témoins sans IDM

Tabac: 28,4%; **cannabis 14,9%**

**Risque d'hospitalisation pour IDM:**

cocaine OR = 3,9 ; amphétamines OR = 2,3; **cannabis OR = 1,3**

Pour les usagers de cannabis plus d'angioplasties et de mortalité hospitalière

*Patel RS et al. J Adolesc Health 2020;66:79-85.*

**Etude transversale** 4610 usagers vs 28 563 non usagers

Jeunes adultes (âgés de 18 à 44 ans)

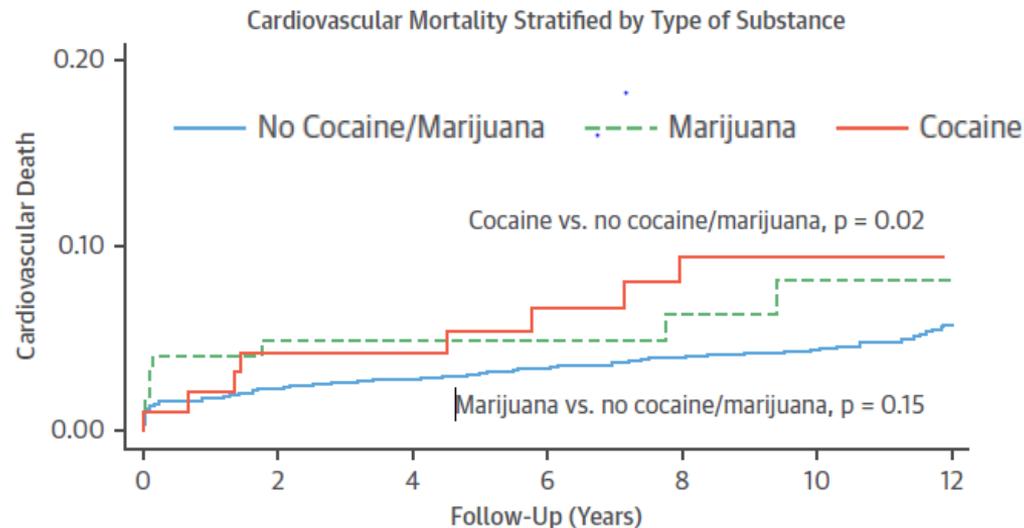
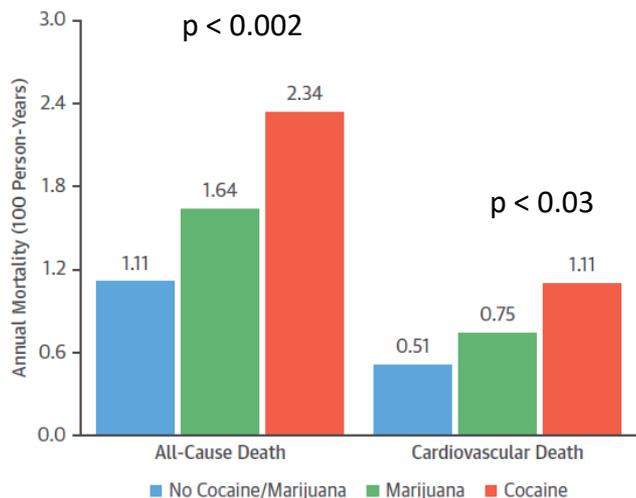
**Infarctus du myocarde OR = 2,07; IC à 95 % 1,12–3,82** chez usagers de cannabis  
OR = 2,01, IC à 95 % 1,02–3,98 si cannabis fumé

*Ladha KS et al. CMAJ 2021:E1377-84.*





- **Etude retrospective de cohorte** : 2097 patients < 50 ans avec primo infarctus - Suivi de 11,2 ans.
- Usage cocaïne et/ou cannabis 10.7%; cocaïne 4.7%; **cannabis 6%**
- NB: Moins de diabète et de dyslipidémie si usage vs non usage, mais **plus de tabagisme** (70,3% vs. 49,1%;  $p < 0.001$ )
- **Augmentation significative de la mortalité et de la mortalité cardiovasculaire pour l'usage de l'ensemble cocaïne/cannabis mais pas pour l'usage exclusif de cannabis**



DeFilippis EM et al. J Am Coll Cardiol 2018;71:2540-51

## Accidents vasculaires cérébraux



Enquête PATH - 20–24 ans (n=2383), 40–44 ans (n=2525), 60–64 ans (n=2547)

Usage cannabis (n = 1043): 153 AVC/AIT,

dont 14 consommateurs de cannabis, dont 12 <45 ans (**85% fumeurs de tabac +++**)

- usage au cours de l'année, risque d'**AVC/AIT** x 3,3 (IC à 95 %, 1,8 à 6,3 ; p < 0,001)  
**après ajustement, y compris sur le tabagisme: RR 2,3 (IC à 95 %, 1,1 à 4,5)**
- si consommation chaque semaine ou plus souvent: RR, 4,7 [IC à 95 %, 2,1–10,7]
- *Sans augmentation chez les participants qui consommaient moins souvent*

*Hemachandra D et al. N Z J Public Health 2016;40:226-30*

**Etude française:** 334 patients avec **AVC ischémique aigu < 45 ans** sur une période de 9 ans

- **17 %** étaient des consommateurs de cannabis
- Ces patients sont **plus jeunes**, plus susceptibles d'être des hommes et **plus souvent fumeurs**

*Wolff V et al. J Am Coll Cardiol 2015;66:2052-3*

## Maladie de Buerger - Thromboangéite oblitérante

Nombreux cas cliniques isolés



*Combemale P et al. Br J Dermatol 2005; 152: 166-9*

*Peyrot I et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:388-91*

*Santos RP et al. BMJ Case Rep 2017. doi:10.1136/bcr-2016-219111*

*Banana Y et al. Ann Med Surg 2022;76: 103523*

Revue de 70 cas de la littérature

*Cottencin O et al. Addict Med. 2010;4:191-6.*

« Nous n'avons pas été en mesure de démontrer une association formelle entre la consommation de cannabis et le développement de la thromboangéite oblitérante, car la plupart des rapports de cas ont montré un **tabagisme associé (97 %)** »

**Réalité du rôle propre du cannabis?  
Action synergique avec le tabac?**

**CARDIA Study:** 5113 adultes de 18 à 30 ans suivis > 25 ans

84 % ont déclaré avoir consommé du cannabis.

Consommation *cumulée au cours de la vie* et la *consommation récente* de cannabis

**pas d'association** avec l'incidence des **maladies cardiovasculaires**  
(AVC, AIT, maladie coronaire) **ou de la mortalité cardiaque**

*Reis JP, Auer R et al. Am J Public Health. 2017;107:601-6*

**CARDIA Study:** 3498 adultes de 18 à 30 ans suivis > 25 ans

L'exposition au **cannabis a augmenté les scores calciques** de l'aorte abdominale et coronaire **uniquement chez les fumeurs de tabac**

NB: peu de participants ayant eu une consommation importante de cannabis

*Auer R et al. CARDIA study (Coronary Risk Development in Young Adults) Addiction 2018;113:845-56*

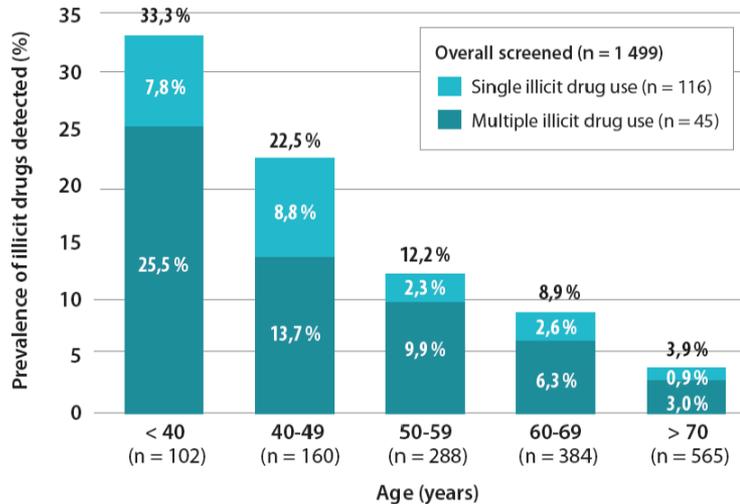
Prévalence d'utilisation des **drogues illicites** chez les patients hospitalisés en USIC, quel que soit le dg

39 centres répartis dans toute la France

1 499 patients; âge moyen **63 ans**; H 69,6 %

Tests positifs pour les drogues illicites: **10,7 %**

**72% de poly consommateurs**



**cannabis : 9,1 %**

opioïdes : 2,1%

cocaïne : 1,7 %

amphétamines : 0,7 %

3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDMA) : 0,6 %

**Taux plus élevé d'événements indésirables majeurs intra hospitaliers**

**...y compris pour l'usage unique de cannabis**

<https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0034170-etude-addicto-usic-prevalence-impact-pronostique-consommation-drogues>

## Etude de randomisation mendélienne

*Avec analyse multivariée en ajustant les médiateurs potentiels:*

tabagisme, alcool, indice de masse corporelle, lipides, diabète de type 2, HTA et dépression

Association **potentiellement causale** entre consommation de cannabis et risque plus élevé de **fibrillation auriculaire, d'insuffisance cardiaque, d'embolie pulmonaire et d'accident vasculaire cérébral**

Par contre, **preuve faible** d'une association entre consommation de cannabis et **maladie coronaire, infarctus du myocarde et thrombose veineuse profonde**



*Chen M et al. Front Cardiovasc Med 2022;9:966707.*

## Interactions avec les médicaments cardiovasculaires

Mechanism	Cannabinoid involved	Key Therapy Affected	Anticipated Change in Drug Level
CYP3A4 Inhibition	CBD, THC, CBN, SCB	Anti-Arrhythmic [Amiodarone, Quinidine, Lidocaine]	↑
		Calcium Channel Blockers [Dihydropyridine + Non-Dihydropyridine]	↑
		Isosorbide dinitrate/mononitrate	↑
		HMG-CoA Reductase inhibitors [Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin]	↑
CYP2C9 Inhibition	CBD, THC, CBN, SCB	Warfarin	↑
		HMG-CoA Reductase inhibitors [Rosuvastatin, Fluvastatin]	↑
		Non-steroidal anti-inflammatory drugs [Celecoxib, Ibuprofen, Naproxen]	↑
CYP2D6 Inhibition	CBD, THC, CBN	Beta Blockers [carvedilol, metoprolol]	↑
		Anti-arrhythmic [flecainide, mexiletine, propafenone]	↑
CYP1A Inhibition/ Induction	CBD, CBN, SCB	Theophylline, Caffeine	Inhibition: ↑ Induction: ↓

**CBD:** cannabidiol; **CBN:** Cannabinol; **SCB:** Synthetic Cannabinoids; **THC:** Tetrahydrocannabinol

*DeFilippis EM et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75: 320-32*

## En résumé

---

Les **études observationnelles** suggèrent une **potentielle association** entre le cannabis et plusieurs types d'événements cardiovasculaires (coronaire, cérébral, périphérique, troubles du rythme), même si le **niveau de preuve est faible**

Les événements « observés » surviennent chez des **sujets jeunes**, attirant l'attention sur ce facteur, mais sont le plus souvent avec du **cannabis fumé** et une **co-consommation de tabac et/ou d'autres drogues**

### En pratique

Ce produit ne doit pas être banalisé

**L'ensemble de la population** doit recevoir l'**information d'éviter l'usage du cannabis** et tout particulièrement les patients à risque d'événements cardiovasculaires

La **poursuite d'études de qualité sur son impact cardiovasculaire est nécessaire**

*Merci pour votre attention*