

Cannabis et AVC, une association bien réelle

Evidence points to an association between cannabis and stroke

V. Wolff*



Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) touchent dans 75 % des cas des patients âgés de plus de 65 ans, mais dans moins de 10 % des cas les malades sont jeunes (moins de 55, 50, 45 ou 40 ans selon les définitions utilisées) [1]. Alors que les infarctus cérébraux (IC) représentent 80 % des AVC, les causes et les facteurs de risque d'IC diffèrent selon l'âge du patient.

Parmi les facteurs de risque identifiés chez l'adulte jeune, ceux liés au mode de vie sont plus fréquents que chez le sujet plus âgé, comme la consommation de tabac, d'alcool et de substances illicites au premier rang desquelles on retrouve le cannabis [2]. Le cannabis étant la drogue la plus consommée au monde, notamment par le jeune adulte de sexe masculin [2], il est licite d'étudier le lien possible entre sa consommation et la survenue d'un AVC.

Le cannabis : définition, pharmacologie, pharmacocinétique et récepteurs cannabinoïdes

Définition

Cannabis est un terme générique utilisé pour parler des préparations dérivées de la plante *Cannabis sativa* et de ses variétés. Ces préparations comprennent la marijuana (familièrement appelée "herbe"), le haschisch (ou résine de cannabis), et l'huile de cannabis avec lesquels les consommateurs recherchent une euphorie, une relaxation, une exacerbation des sens et une augmentation de la sociabilité [3]. Plus récemment, il a été rapporté que des cannabinoïdes de synthèse ont été utilisés dans un but toxicomane [2, 4].

Pharmacologie, pharmacocinétique

Le cannabis contient plus de 100 cannabinoïdes, qui sont lipophiles et passent la barrière hémato-encéphalique [5]. Le composé psychoactif principal du cannabis est le Δ -9-tétrahydrocannabinol (Δ -9-THC) dont la concentration contenue dans les préparations à base de cannabis est variable [5]. Les autres cannabinoïdes (Δ -8-tétrahydrocannabinol, cannabinoïde (CBN), cannabidiol (CBD), cannabicyclol, cannabichromène et cannabigérol), présents dans le cannabis en petite quantité, sont sans effet psychotrope significatif [5]. Le THC est absorbé rapidement lorsqu'il est fumé, avec un pic plasmatique en 10 à 30 minutes [6]. Il est absorbé, puis métabolisé dans le poumon et le foie en 11-hydroxy-THC (11-OH-THC). Il est converti dans le foie en 11-nor-9-carboxy- Δ 9-THC (THC-COOH) qui n'a pas d'activité psychotrope. Le THC est stocké dans les organes lipophiles (cerveau, graisse) et bien perfusés (poumon) avec un pic de concentration en 4 à 5 jours, puis un relargage, ce qui explique que l'on peut trouver du THC ou ses métabolites dans les urines à distance de la consommation du cannabis. Un des obstacles à l'utilisation thérapeutique des cannabinoïdes chez l'homme est lié à leurs effets psychotropes. Cependant, leurs effets analgésiques, appétents, anti-nauséeux, antispastiques et anti-inflammatoires sont décrits avec des applications cliniques potentielles [6]. Il existe une légalisation récente de la consommation de cannabinoïdes, notamment aux États-Unis, à visée médicale ou récréative [2]. Hormis le Sativex[®], une association de THC et de CBD, la consommation de cannabinoïdes naturels ou synthétiques n'est pas autorisée en France.

Récepteurs cannabinoïdes

Les récepteurs CB1 sont majoritairement neuronaux situés au niveau du cerveau, mais aussi des cellules

© La Lettre du Neurologue
2020;XXIV(6):177-180.

* Unité neurovasculaire, Pôle tête et cou, hôpitaux universitaires de Strasbourg ; EA3072, Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg, université de Strasbourg.

Points forts⁺⁺

- » Le cannabis est la première drogue illicite consommée dans le monde.
- » Il existe un lien entre la consommation de cannabis et la présence de sténoses intracrâniennes chez le sujet jeune victime d'un infarctus cérébral.
- » Le cannabis peut induire un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible.

Mots-clés

Cannabis

AVC

Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible

endothéliales, des astrocytes, des cellules musculaires lisses des artères cérébrales, du cœur et du foie [5]. Les récepteurs CB2 sont majoritairement situés dans le système immunitaire et lymphoïde [5].

Effets cliniques délétères du cannabis chez l'homme

Dans un contexte culturel parfois favorable à la consommation de cannabis, les effets délétères de cette drogue ont cependant été largement décrits. Il s'agit des effets aigus de l'intoxication, de la dépendance et du syndrome de sevrage, et d'une série de conséquences tant psychocomportementales que somatiques liées à la consommation chronique [7].

Effets neurovasculaires de la consommation de cannabinoïdes

Contrairement à la consommation d'autres drogues connues pour provoquer des AVC, il existe peu de cas d'AVC décrits liés à la consommation de cannabinoïdes. En 2017, une revue de la littérature a recensé 98 AVC attribués à leur consommation que ce soit du cannabis (85 cas) ou des cannabinoïdes de synthèse (13 cas) [8]. Deux patients consommateurs de cannabinoïdes de synthèse étaient des frères jumeaux suggérant soit la possibilité d'une contamination du produit utilisé, soit une prédisposition génétique.

Parmi ces cas, il y avait 85 IC et/ou AIT, 9 AVC hémorragiques et 4 AVC de type indéterminé. L'âge moyen était de 32,3 ans et le sex-ratio de 3,7. Le cannabis était consommé avec du tabac dans deux tiers des cas, mais aussi parfois avec de l'alcool ou d'autres drogues (ecstasy, cocaïne). Les patients consommateurs de cannabis étaient le plus souvent des consommateurs chroniques et dans presque 1 cas sur 5, une augmentation de la consommation de cannabis dans les jours précédant la survenue de l'AVC était relevée. Depuis la publication de cette revue, il y a eu d'autres cas rapportant des AVC survenus après consommation de cannabis naturel ou de cannabinoïdes de synthèse [9, 10].

Il est presque systématiquement fait mention d'un lien temporel entre la consommation de cannabis et la survenue de l'AVC. Certains auteurs rapportent la survenue des symptômes liés à un AIT ou un IC alors que les patients étaient en train de fumer [11], ou juste après avoir consommé du cannabis [6]. D'autres décrivent la survenue de récurrences d'IC lorsque le patient reprend une consommation de cannabis qu'il avait précédemment arrêtée [12, 13]. Il est cependant difficile de prouver le lien causal entre la consommation de cannabis et la survenue d'un événement cardiovasculaire, notamment parce que le cannabis est rarement consommé seul, mais souvent avec du tabac (qui est son mode de consommation le plus fréquent) et que la consommation d'autres drogues telles que la cocaïne n'est pas rare [7]. De plus, la méthode de préparation du cannabis doit être prise en compte, ce d'autant que la présence d'excipients ajoutés à ces drogues est très fréquente et complique encore plus la recherche des mécanismes en cause.

P.A. Barber et al. ont montré que le risque (ajusté sur l'âge, le sexe et l'ethnie) de faire un IC ou un AIT lorsque l'on consomme du cannabis est 2,3 fois supérieur à celui des sujets qui n'en consomment pas. Les auteurs n'ont, en revanche, pas pu démontrer que cette association était indépendante de la consommation du tabac [14].

En résumé, l'imputabilité du cannabis dans la survenue d'un AVC dans la littérature est fondée sur un lien temporel et sur l'absence d'une autre cause retrouvée après un bilan étiologique adapté [6].

Mécanismes impliqués lors d'un IC du sujet jeune en lien avec la consommation de cannabis

Les mécanismes d'action du cannabis lors d'un IC sont la présence de troubles du rythme paroxystique comme la fibrillation auriculaire, d'une fluctuation tensionnelle avec notamment une hypotension orthostatique, d'une diminution de l'autorégulation de la circulation cérébrale, d'une augmentation des résistances vasculaires cérébrales, d'une vascularite, ou d'un vasospasme [8]. Cependant, pour la majorité d'entre eux, il n'y a eu aucune preuve de leur imputabilité.

Highlights

» *Cannabis is the most frequent illicit drug used around the world.*

» *There is a relationship between cannabis use and intracranial arterial multifocal stenosis in stroke among the young.*

» *Cannabis may induce a reversible cerebral vasoconstriction syndrome.*

Keywords

Cannabis

Stroke

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome

Deux autres hypothèses peuvent être formulées : celle d'une toxicité artérielle menant à des sténoses artérielles intracrâniennes réversibles et celle d'une toxicité tissulaire cérébrale menant au stress oxydant.

Sténoses artérielles intracrâniennes multiples et cannabis

Le lien entre la consommation de cannabis et la présence de sténoses intracrâniennes multiples (SIM) lors d'un IC du jeune a été démontré dans une étude prospective portant sur 48 patients jeunes victimes d'IC [13]. Une des hypothèses est que le cannabis pourrait induire des SIM qui, elles-mêmes, pourraient être à l'origine de l'IC, soit par un mécanisme hémodynamique en aval d'une des sténoses, soit par la formation d'un thrombus en regard d'une des sténoses, soit à l'extrême par l'occlusion d'une artère par la sténose devenue occlusive. Il faut faire une distinction entre les sténoses artérielles intracrâniennes associées à la consommation de cannabis et celles liées à l'athérome. Ces dernières évoluent et progressent même en cas de correction optimale des facteurs de risque cardiovasculaire. Elles persistent et ne sont pas réversibles, alors que les SIM chez les consommateurs de cannabis, qui sont situées préférentiellement sur des artères de la circulation postérieure (artères cérébrales postérieures et cérébelleuses supérieures), sont réversibles dans les 3 à 6 mois à condition que le patient ait arrêté sa consommation de cannabis. Ce fut le cas pour 6 patients qui avaient arrêté leur consommation de cannabis après la survenue de l'IC [13]. Dans cette série, les 3 patients non sevrés de leur consommation de cannabis ont gardé ces sténoses persistantes sur le contrôle artériel entre 3 et 6 mois. Comme cela a été déjà décrit dans d'autres travaux [12], 1 des 3 patients a d'ailleurs présenté une récurrence d'IC dans ce contexte. La topographie préférentielle des sténoses sur la circulation postérieure pourrait être liée au lieu d'action de prédilection du cannabis, mais il ne s'agit là que d'une hypothèse qui mérite d'être vérifiée. Les SIM attribuées à la consommation de cannabis et leur réversibilité à distance remplissent les critères angiographiques du syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) [15].

Le SVCR comme cause d'IC, le cannabis comme facteur déclenchant de SVCR

La prévalence du SVCR comme cause d'IC est sans doute sous-estimée dans les études portant

sur les étiologies des IC, puisque les sténoses ne sont pas systématiquement recherchées par une exploration radiologique vasculaire intracrânienne à la phase aiguë de l'AVC et à distance de celui-ci. Dans une cohorte de 159 IC du sujet jeune, 13 % (n = 21) présentaient les critères angiographiques d'un SVCR [16]. Dans la littérature, le SVCR peut être spontané, mais dans 50 % des cas une cause ou un facteur favorisant est retrouvé, notamment la consommation d'inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS), ou de cannabis [15]. Alors qu'aucun patient dans la série ne prenait d'IRS, 17 sur les 21 ayant un SVCR avaient un facteur causal tel que la prise d'une substance vasoactive : cannabis (n = 14), décongestionnants nasaux (n = 2), ou triptan (n = 1) [16]. Il existait des différences entre les caractéristiques des 21 patients de cette série et celles classiquement décrites dans le SVCR avec une prédominance masculine, un âge de 10 ans plus jeune, l'absence de cas secondaire au post-partum ou à la consommation d'IRS, aucun patient n'avait eu de céphalées en coup de tonnerre, mais 74 % avaient signalé des céphalées intenses inhabituelles qui avaient précédé les signes de l'IC. Contrairement aux IC jonctionnels classiquement décrits dans le SVCR, les patients présentaient dans cette série des IC territoriaux dans 90 % des cas, le plus souvent dans un territoire postérieur. La topographie plus fréquemment postérieure des IC est sans doute liée à la localisation des SIM. Aucun patient n'avait d'hémorragie méningée ou intracrânienne, ni d'encéphalopathie postérieure, qui sont des caractéristiques radiologiques fréquentes dans le SVCR. On pourrait considérer que le SVCR induit par le cannabis ou par d'autres substances vasoactives et compliqué d'IC est un variant du syndrome classique survenant sur un terrain particulier, peut-être génétique.

Le message important est qu'il est nécessaire face à un IC du sujet jeune de réaliser dès la phase aiguë une imagerie vasculaire intracrânienne de qualité. Une exploration artérielle de contrôle est à programmer dès que sont constatées des anomalies sur l'imagerie artérielle cérébrale initiale (notamment des SIM), afin d'en évaluer la potentielle réversibilité. Le SVCR peut être retenu comme cause d'IC, sous réserve d'avoir éliminé une autre cause (figure). Le mécanisme physiopathologique de la sténose est sans doute plurifactoriel associant une origine toxique et peut-être un mécanisme immuno-allergique ou inflammatoire pouvant expliquer le caractère prolongé de cette sténose, avec une réversibilité seulement plusieurs mois après l'éviction

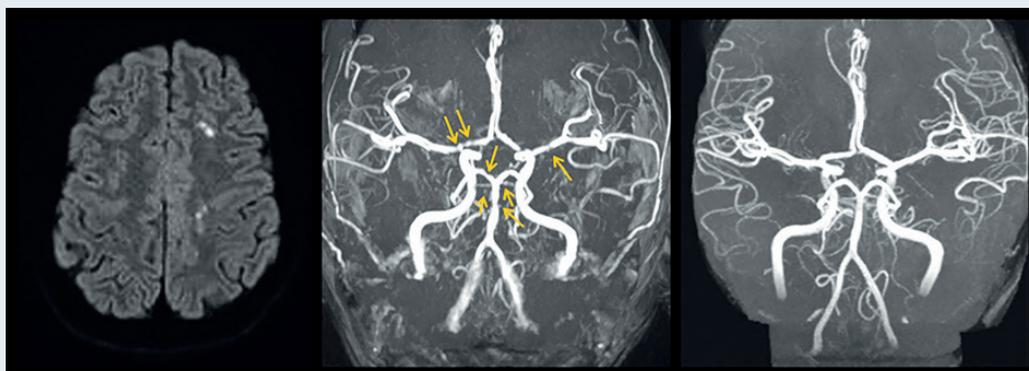


Figure. Exemple d'une patiente, âgée de 19 ans, consommatrice de cannabis sans autre antécédent, ayant présenté des céphalées en coup de tonnerre à répétition inhabituelles, suivies 15 jours plus tard d'un engourdissement de l'hémicorps droit en lien avec un infarctus sylvien gauche (A) consécutif à un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (B et C) attribué à la consommation de cannabis. IRM cérébrale réalisée à l'admission révélant sur la séquence de diffusion (A) un infarctus cérébral récent du centre semi-ovale gauche et sur l'ARM-TOF (B), des sténoses multiples intracrâniennes situées sur le tronc basilaire, les artères cérébrales moyennes, le segment A1 de l'artère cérébrale antérieure droite, l'artère cérébrale postérieure droite et les artères cérébelleuses supérieures (flèches). Le reste du bilan étiologique était sans particularité. Après sa sortie, la patiente a arrêté sa consommation de cannabis. Le contrôle de l'ARM-TOF (C), réalisé 3 mois après l'infarctus cérébral, montre une régression des sténoses intracrâniennes confirmant le diagnostic de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible induit par le cannabis.

de l'agent causal. De plus, la persistance des sténoses sur plusieurs mois malgré un sevrage pourrait être liée aux propriétés des cannabinoïdes, qui peuvent être stockés dans des organes riches en graisse (dont le cerveau), puis relargués dans un 2^e temps même à distance de la dernière prise. L'effet toxique du cannabis pourrait se prolonger jusqu'à l'élimination complète de ses métabolites.

Mécanisme tissulaire de l'action du cannabis : effet du THC sur la respiration mitochondriale cérébrale chez le rat

Le cerveau étant très sensible à l'hypoxie, l'effet du THC synthétique sur la respiration mitochondriale de cerveaux de rats a été étudié in vitro et a montré que le THC inhibait la respiration mitochondriale avec une action préférentielle sur les complexes I, II, III [17]. Par ailleurs, il existait une augmentation significative de la synthèse de peroxyde d'hydrogène par les mitochondries cérébrales isolées lors de l'adjonction du THC. Ce résultat suggère que la toxicité du THC sur les mitochondries cérébrales de rat passe par la synthèse de radicaux libres par les mitochondries, autrement dit par un stress oxydant. Ce dernier est impliqué dans la dysfonction endothéliale de la circulation cérébrale, qui est aussi

un mécanisme impliqué lors d'un IC [18]. La dysfonction endothéliale induite par le THC pourrait peut-être mener à une vasoconstriction des artères intracérébrales avec pour complication possible un IC. Cette hypothèse mérite d'être vérifiée.

Conclusion

À l'heure des controverses sur la légalisation de la vente de cannabis, il apparaît que le cannabis n'est pas une drogue sans risque, puisqu'il existe un lien fort entre sa consommation et la présence de SIM chez le jeune adulte victime d'IC. La réversibilité de ces sténoses dans les 3 à 6 mois suivant l'arrêt de la consommation de cette drogue répond à la définition du SVCR. Dans tous les cas, il est important de rechercher la consommation de cannabis chez les jeunes victimes d'IC, de réaliser une imagerie artérielle cérébrale à la recherche de sténoses intracrâniennes et de programmer un contrôle de cette imagerie à distance pour objectiver la réversibilité de ces anomalies. Les cas d'AVC liés au cannabis décrits dans la littérature sont certes peu nombreux, et il existe peut-être une susceptibilité individuelle, mais cela peut aussi être imputé à l'absence d'interrogatoire systématique concernant la consommation de drogues, et à la réalisation inconstante d'une imagerie artérielle cérébrale à la phase aiguë de l'IC. ■

Références bibliographiques

1. Yamamoto F. Ischemic stroke in young adults: an overview of etiological aspects. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70(6):462-6.
2. DeFilippis EM et al. Marijuana use in patients with cardiovascular disease: JACC review topic of the week. *JACC* 2020;75(3):320-32.
3. Degenhardt L, Hall W. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet* 2012;379(9810):55-70.
4. Freeman MJ et al. Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana "spice". *Neurology* 2013;81(24):2090-3.
5. Hanus LO. Pharmacological and therapeutic secrets of plant and brain (endo) cannabinoids. *Med Res Rev* 2009;29(2):213-71.
6. Thanvi BR, Treadwell SD. Cannabis and stroke: is there a link? *Postgrad Med J* 2009;85(1000):80-3.
7. Thomas G et al. Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know? *Am J Cardiol* 2014;113(1):187-90.
8. Wolff V, Jouanous E. Strokes are possible complications of cannabinoid use. *Epilepsy Behav* 2017;70(Pt B):355-63.
9. Farouqi R et al. Acute carotid thrombosis and ischemic stroke following overdose of the synthetic cannabinoid K2 in a previously healthy young adult male. *Radiol Case Rep* 2018;13(3):747-52.
10. Sharma D et al. Complete occlusion of bilateral internal carotid artery in a marijuana smoker: a case report. *J Clin Med Res* 2019;11(4):305-8.
11. Lawson TM, Rees A. Stroke and transient ischaemic attacks in association with substance abuse in a young man. *Postgrad Med J* 1996;72(853):692-3.
12. Singh NN et al. Cannabis-related stroke: case series and review of literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21(7):555-60.

Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

V. Wolff déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références bibliographiques (suite de la page 49)

13. WolffV et al. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke* 2011;42(6):1778-80.

14. Barber PA et al. Cannabis, ischemic stroke, and transient ischemic attack: a case-control study. *Stroke* 2013;44(8):2327-9.

15. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11(10):906-17.

16. WolffV et al. Ischaemic strokes with reversible vasoconstriction and without thunderclap

headache: a variant of the reversible cerebral vasoconstriction syndrome? *Cerebrovasc Dis* 2015;39(1):31-8.

17. WolffV et al. Tetrahydrocannabinol (THC) induces brain mitochondrial respiratory chain dysfunction and increases oxidative stress: a potential mechanism involved in cannabis-related stroke. *Biomed Res Int* 2015;2015:323706.

18. Chrissobolis S et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease. *Front Biosci* 2011;16:1733-45.