



Cannabis et santé respiratoire

Michel Underner

Unité de Tabacologie - Service de Pneumologie

CHU de Poitiers

m.underner@chu-poitiers.fr

IRAAT – Lyon – 15 octobre 2015

Déclaration des liens d'intérêts

Astra Zeneca
Novartis
Novartis Santé Familiale
Pfizer
Pierre Fabre Santé



I. Cannabis et tabac

Similitudes et différences

Composition de la fumée (cannabis vs. tabac)

- Diamètre moyen des particules de la fumée : identique (environ 0,5 μm)
 - Phase gazeuse : mêmes substances toxiques
 - Phase particulaire :
 - Nicotine (tabac)
 - Cannabinoïdes [THC] (cannabis)
- Fumée de cannabis : contient plus d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (carcinogènes) [50 à 70 % de plus]

Hiller FC. *Fundam Appl Toxicol* 1984 ; 4 : 451-4.
Novotny M. *Experientia* 1976 ; 32 : 280-2.

Technique de consommation

(Différences cannabis vs. tabac)



▪ Joints

- Absence de filtre et mégots plus courts
=> fumée plus chaude et plus irritante
- Volume des bouffées
- Inhalation plus rapide
- Durée de rétention pulmonaire (apnée de fin d'inhalation 4 fois plus longue / cigarettes de tabac)
- Parfois : manœuvre de Valsalva [expiration contre résistance] ou de Müller [inspiration profonde avec résistance au passage de l'air] pour augmenter l'absorption des cannabinoïdes

- **Bang (bong, « pipe à eau artisanale » ou « douille »)** : inhalation (en une seule inspiration) d'une quantité importante de fumée de cannabis (après passage dans l'eau)

Wu TC. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 347-51.
Lucque MA 3rd. *Pediatr Emerg Care* 1987 ; 3 : 107-9
Gill A. *J R Soc Med* 2006 ; 99 : 169-70.

Technique de consommation différente

Conséquences [1]

- Biodisponibilité du THC varie de 18 à 50% selon la technique de consommation
- Turbulences dans les voies aériennes (VA)
 - => Impaction des constituants de la phase particulaire au niveau des grosses VA
- Temps de contact de la fumée avec la muqueuse bronchique

Wu TC. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 347-51.
Zacny JP. *Psychopharmacology (Berl)* 1991 ; 103 : 223-6.

Technique de consommation différente

Conséquences [2]

- CO expiré et HbCO sérique
- Taux de rétention pulmonaire des goudrons (x 4 à 5 / tabac)
- Un « joint » équivaldrait à 2,5 à 3 cigarettes de tabac en termes de conséquences sur la santé pulmonaire

Zacny JP. *Psychopharmacology (Berl)* 1991 ; 103 : 223-6.

Wu TC. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 347-51.

Tashkin DP. *Pharmacol Biochem Behav* 1991 ; 40 : 651-6.

Aldington S. *Thorax* 2007 ; 62 : 1058-63.

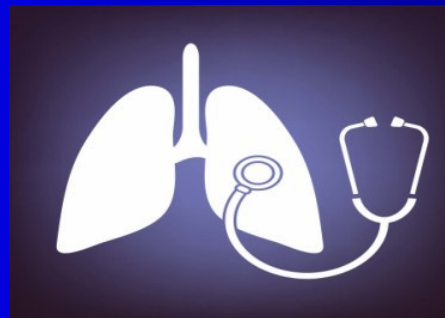
Consommation mixte : tabac et cannabis

- Le mélange fréquent de tabac et de cannabis complique l'interprétation du rôle respectif de chaque produit
- Les études réalisées en *Nouvelle-Zélande* [Aldington / Hancox] sont intéressantes car dans ce pays, le cannabis est souvent utilisé sans tabac

Aldington S. *Thorax* 2007 ; 62 : 1058-63.
Aldington S. *Eur Respir J* 2008 ; 31 : 280-6.
Hancox RJ. *Eur Respir J* 2010 ; 35 : 42-7.

II. Cannabis et pathologies respiratoires non cancéreuses

1. Complications respiratoires aiguës



« Joints »



- Barotraumatismes [1]
 - Bulles d'emphysème, pneumothorax, pneumomédiastin, pneumorachie (++) si manœuvre de Valsalva ou de Müller)
- Complications infectieuses (*Aspergillus*) [2]
 - Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)
 - Aspergillose invasive (patients immunodéprimés)
- Cannabis frelaté
 - Pneumopathies interstitielles aiguës +/- SDRA (présence de microbilles de verre, de sable ou de silice) [3]
 - Hémorragie alvéolaire (paraquat) [4]

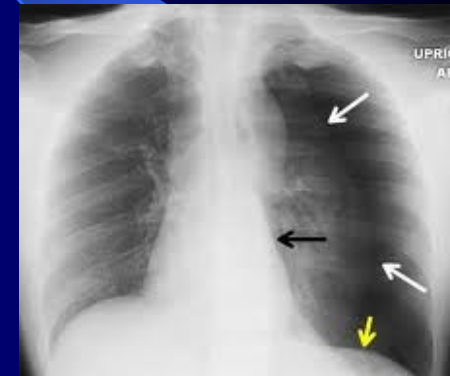
(1) Miller WE. *Chest* 1972. - (1) Lucque MA 3rd. *Pediatr Emerg Care* 1987
(1) Hazouard E. *Ann Emerg Med* 2001 - (2) Mayaud C. *Rev Pneumol Clin* 2001.
(3) Godard P. *Lettre du Pneumologue* 2008. - (4) Delourme J. *Rev Mal Respir* 2009.

« Bang »

- Bulles d'emphysème, pneumothorax (*bong lung*) [1, 2]
- Un cas d'hémorragie alvéolaire fatale [3]
 - Mécanisme probable : toxicité pulmonaire des anhydrides d'acides dégagés lors de la combustion incomplète du bang en matière plastique



Bang



Pneumothorax

- (1) Gill A. *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29 : 980-2.
(2) Gao Z. *J Med Case Rep* 2010 ; 4 : 371.
(3) Grassin F. *Rev Mal Respir* 2011 ; 28 : 919-23. (Brest)

II. Cannabis et pathologies respiratoires non cancéreuses

2. Conséquences cliniques subaiguës et chroniques





Signes fonctionnels respiratoires et pathologies bronchiques



↗ Prévalence	Signes fonctionnels respiratoires	
	Toux chronique Expectoration chronique Sifflements thoraciques	Bloom JW. <i>BMJ</i> 1987 (USA) Sherrill DL. <i>IJE</i> 1991 (USA) Moore BA. <i>JGIM</i> 2005 (USA) Aldington S. <i>Thorax</i> 2007 (NZ)
	Dyspnée à l'exercice Réveils nocturnes	Taylor DR. <i>Addiction</i> 2000 (NZ)
	Pathologies bronchiques	
	Episodes de bronchites aiguës	Tashkin DP. <i>COPD</i> 2012 (USA)
	Asthme	Aldington S. <i>Thorax</i> 2007 (NZ)

Asthme



L'usage de cannabis est plus fréquent chez les adolescents asthmatiques (vs. non asthmatiques)

Etudiants (16-17 ans) N = 13 222 Utilisation déclarée de cannabis	Asthme déclaré		
	Non	Oui (16,1%)	% (IC95%)
Vie entière	41	47,2	1,3 (1,1-1,6)
Actuelle	22,4	26,5	1,3 (1,1-1,6)
Avant l'âge de 13 ans	9,4	12,3	1,4 (1,2-1,7)

National Youth Risk Behavior Survey (YRBS) du CDC

Jones SE. et al. *J Adolesc Health* 2006 ; 39 : 291-4. (USA)

Michel Underner - Poitiers

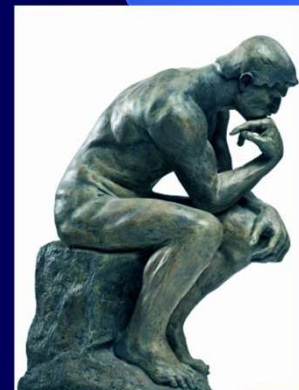
BPCO

Etudes discordantes



Prévalence de la BPCO	Etudes
Augmentation	Moore BA. <i>J Gen Intern Med</i> 2005 (USA)
Pas d'augmentation	Tan WC. <i>CMAJ</i> 2009 (Canada)

Difficultés d'interprétation des études
(consommation mixte tabac + cannabis)



Difficultés d'interprétation

Etude canadienne de Tan



		Critères diagnostiques de la BPCO	
		Symptômes déclarés par les patients	EFR (VEMS/CVF < 0,70)
Statut tabagique	N	OR ajusté (IC95%)	
Jamais fumeurs	364	1 (réf.)	1 (réf.)
Tabac seul ^(a)	286	1,50 (1,05-2,14)	2,74 (1,66-4,52)
Tabac et Marijuana	160	2,39 (1,58-3,62)	2,90 (1,53-5,51)
Marijuana seule ^(b)	54	0,62 (0,31-1,27)	1,66 (0,52-5,26)

(a) Au moins 365 cig. de tabac (vie entière) (b) Au moins 50 cig. de marijuana (vie entière)

Tan WC. *CMAJ* 2009 ; 180 : 814-20.

Michel Underner - Poitiers

II. Cannabis et pathologies respiratoires non cancéreuses

3. Conséquences sur les EFR



EFR : effet aigu = bronchodilatation



1) Asthme stable avec EFR normales *

- 1^{er} temps : induction d'une bronchoconstriction [BC] (métacholine ou exercice)
- 2^{ème} temps : inhalation de fumée d'un joint ou d'isoprotérénol => correction immédiate de la BC (augmentation de la conductance spécifique des voies aériennes [sGaw])

2) Asthme stable avec syndrome obstructif réversible **

- L'inhalation de THC ou de salbutamol => amélioration du VEMS et du DEP à la 5^{ème} et 15^{ème} mn (vs. placebo), sans différence significative 1 heure après

* Tashkin DP. *Am Rev Respir Dis* 1975 ; 112 : 377-86.

** Williams SJ. *Thorax* 1976 ; 31 : 720-3.

EFR : effets subaigus



Fumeurs réguliers de « joints » sans antécédents respiratoires

- Consommation *ad libitum* des joints pendant 50 à 60 jours
- ✚ VEMS, DEM 25-75, conductance des VA (sGaw) à la fin de l'étude
- Corrélation entre la diminution de la conductance des VA et la consommation de cannabis ($r = 0,64$; $p < 0,01$)

Tashkin DP. *N Engl J Med* 1976 ; 294 : 125-9.

EFR : effets chroniques



I - Résultats discordants des études [voir bibliographie]

VEMS, VEMS/CVF [reflète plus les VA proximales]	Pas de diminution (5 études) Diminution (3 études)
Courbe débit-volume : DEM 50, DEM 75, DEM 25-75 [VA distales ?]	Pas de diminution (3 études) Diminution (3 études)
Transfert du CO (TLCO)	Pas de diminution (5 études) Diminution (2 études)

II- Résultats concordants des études [voir bibliographie]

Diminution de la conductance spécifique [sGaw] des VA
[reflet de l'ensemble des VA]

Distension (augmentation des volumes pulmonaires : CPT, CRF, VR)

Absence d'hyperréactivité bronchique (HRB)

Underner M, Urban T, Perriot J, Peiffer G, Meurice J-C. *Rev Mal Respir* 2013 ; 30 : 272-85.

Michel Underner - Poitiers

II. Cannabis et pathologies respiratoires non cancéreuses

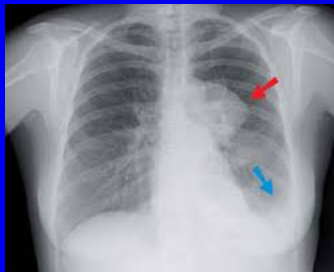
4. Physiopathologie



Etudes histologiques et cytologiques

Résultats	Etudes
Etudes histologiques	
↗ Hyperplasie des cellules basales et caliciformes ↗ Métaplasie malpighienne	Gong H Jr. <i>ARRD</i> 1987 (USA)
↗ Micro-vascularisation, œdème et infiltration de la muqueuse	Roth MD. <i>AJRCCM</i> 1998 (USA)
Etudes sur les macrophages alvéolaires	
↘ Activité fongicide pour <i>C. albicans</i>	Sherman MP. <i>ARRD</i> 1991 (USA)
↘ Activité bactéricide pour <i>S. aureus</i>	Roth MD. <i>J Neuroimmunol</i> 2004 (USA)

III - Cannabis et cancer bronchique



Discordance des études épidémiologiques

OR ajusté (IC95%)	Etudes
3 études positives	
8,2 (1,3 - 15,2)	Hsairi M. <i>Tunis Med</i> 1993 (Tunisie)
4,1 (1,9 - 9,0)	Voirin N. <i>J Thorac Oncol</i> 2006 (Tunisie)
2,4 (1,5 - 3,7)	Berthiller J. <i>J Thorac Oncol</i> 2008 (Maroc, Tunisie, Algérie)
3 études négatives	
1,93 (0,57-6,58)	Sasco AJ. <i>Cancer Causes Control</i> 2002 (Maroc)
0,9 (0,5-1,7)	Sidney S. <i>Cancer Causes Control</i> 1997 (USA)
0,82 (0,38-1,70) [30-50 JA]	Hashibe M. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 2006 (USA)
0,62 (0,32-1,20) [≥ 60 JA]	

JA : joint-année (1 JA = 1 joint / jour pendant 1 an)

Etudes épidémiologiques

Effets de la dose et de la durée

Etudes	Nb de JA ou Durée	OR ajusté (IC95%)
Aldington S. <i>Eur Respir J</i> 2008 (Nouvelle-Zélande)	< 1,39 JA	0,3 (0,1-1,7)
	1,39-10,5 JA	0,9 (0,3-2,9)
	> 10,5 JA	5,7 (1,5-21,6)
Han B. <i>Ann Epidemiol</i> 2010 (USA)	≤ 1 an	2,68 (0,53-13,47)
	2-10 ans	2,12 (0,41-10,95)
	≥ 11 ans	7,87 (1,28-48,4)

JA : joint-année (1 JA = 1 joint / jour pendant 1 an)

Physiopathologie [1]

Etudes *in vitro* chez l'homme



Cellules humaines en culture Type d'exposition	Résultats
Cellules pulmonaires + fumée de cannabis ou THC Leuchtenberger C. <i>Cytometry</i> 1984	Augmentation des anomalies mitotiques
Cellules pulmonaires tumorales + THC Hart S. <i>Cancer Res</i> 2004	Accélération de la prolifération cellulaire tumorale dépendante de l'EGFR* et des métalloprotéases

* EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

Physiopathologie [2]

Biopsies bronchiques chez l'homme



Etudes	Résultats
Barsky SH. <i>J Natl Cancer Inst</i> 1998	- Histologie : augmentation de la métaplasie malpighienne, du nombre de mitoses, du rapport nucléo-cytoplasmique, de la désorganisation et des variations cellulaires - Immunohistochimie : augmentation de l'expression des marqueurs de prolifération cellulaire [EGFR et Ki-67]
Roth MD. <i>AJRCCM</i> 1998	Mêmes anomalies chez les FT, FC et FT + C : hyperplasie des cellules caliciformes, œdème de la muqueuse, hypervascularisation

FT : fumeurs de tabac ; FC : fumeurs de cannabis ; FT+C : fumeurs de tabac + cannabis

Conclusion [1]

Pathologies non cancéreuses



- Le mélange tabac + cannabis complique l'interprétation des études
- Un joint = 2,5 à 3 cig. de tabac / santé respiratoire
- Cannabis (THC) = effet bronchodilatateur à court terme
- Usage de cannabis à moyen et long terme :
 - Clinique : augmentation de la prévalence des SF respiratoires et des pathologies bronchiques (notamment de l'asthme)
 - EFR :
 - Volumes pulmonaires (notamment la CPT) et des RVA (diminution de la conductance spécifique)
 - Résultats discordants pour : VEMS, VEMS/CVF, DEM 25-75



Conclusion [2]

Cancer bronchique

- La fumée de cannabis a des effets carcinogènes *in vitro* et *in vivo*
- En revanche, les résultats des études épidémiologiques sont discordants

Further research is needed !



Merci de votre attention



Remerciements :
Jean Perriot (Clermont-Ferrand)
Gérard Peiffer (Metz)
Thierry Urban (Angers)



Pour en savoir plus :

- Underner M, Urban T, Perriot J, Peiffer G, Meurice J-C.
Rev Mal Respir 2013 ; 30 : 272-85.
- Underner M, Urban T, Perriot J, de Chazeron I, Meurice J-C.
Rev Mal Respir 2014 ; 31 : 488-98.

Diapositives de BACK UP

EFR : Etude chez 449 fumeurs exclusifs de cannabis

Hancox RJ. *Eur Respir J* 2010 ; 35 : 42-7. (Nouvelle-Zélande)

Usage exclusif de cannabis et fonction respiratoire à l'âge de 32 ans

Paramètre	Coefficient	IC95%	p
VEMS	1,5	- 16,0 à 19,0	0,867
CVF	17,5	- 2,5 à 37,4	0,087
VEMS / CVF	- 0,19	- 0,42 à 0,04	0,100
↗ CPT	33,5	9,9 à 57,1	0,006
CRF	8,1	- 13,1 à 29,4	0,452
VR	12,0	- 0,3 à 24,4	0,057
↗ Raw	0,029	0,001 à 0,057	0,042
↘ sGaw	- 6,7	- 11,8 à - 1,7	0,010
TLCO	0,032	- 0,114 à 0,178	0,662
TLCO / VA	- 0,019	- 0,042 à 0,004	0,106

EFR : profil différent cannabis versus tabac ?

Hancox RJ. *Eur Respir J* 2010 ; 35 : 42-7. (Nouvelle-Zélande)

Cohorte de 1 037 sujets en population générale
Age = 32 ans (hommes : 52%)

Après ajustement sur la consommation de l'autre substance ou chez des fumeurs exclusifs	Cannabis	Tabac
Volumes pulmonaires	Distension	Distension
VEMS, VEMS / CVF	Pas ou peu de diminution	Diminution (TVO)
Résistance des VA (Raw)	Augmentation	Pas ou peu d'augmentation
Transfert du CO (TLCO)	Pas ou peu de diminution	Diminution

EFR : effets chroniques

Bibliographie [1]



Spirométrie (débits expiratoires : VEMS et VEMS/CVF)

Diminution	Bloom JW. <i>BMJ</i> 1987 (USA) Sherrill DL. <i>IJE</i> 1991 (USA) Taylor DR. <i>Addiction</i> 2002 (NZ)
Pas de diminution	Sherman MP. <i>PBB</i> 1991 (USA) Moore BA. <i>JGIM</i> 2005 (USA) Tashkin DP. <i>Chest</i> 1980 (USA) Aldington S. <i>Thorax</i> 2007 (NZ) Hancox RJ. <i>ERJ</i> 2010 (NZ)

EFR : effets chroniques

Bibliographie [2]



Courbe débit-volume : DEM 50, DEM 75 et DEM 25-75

Diminution	Sherrill DL. <i>IJE</i> 1991 (USA) Bloom JW. <i>BMJ</i> 1987 (USA) Tashkin DP. <i>NEJM</i> 1976 (USA)
Pas de diminution	Bloom JW. <i>BMJ</i> 1987 (USA) Tashkin DP. <i>Chest</i> 1980 (USA) Aldington S. <i>Thorax</i> 2007 (NZ) [DEM 25-75]

EFR : effets chroniques

Bibliographie [3]



Transfert du CO (TLCO)

Diminution	Tilles DS. <i>Am J Med</i> 1986 (USA) Tashkin DP. <i>ARRD</i> 1987 (USA)
Pas de diminution	Tilles DS. <i>Am J Med</i> 1986 (USA) Tashkin DP. <i>ARRD</i> 1987 (USA) Sherman MP. <i>Pharmacol Biochem Behav</i> 1991 (USA) Aldington S. <i>Thorax</i> 2007 (NZ) Hancox RJ. <i>ERJ</i> 2010 (NZ)

EFR : effets chroniques

Bibliographie [4]



Conductance spécifique [sGaw] et résistance des VA [Raw]

↘ sGaw
(donc augmentation de Raw)

Tashkin DP. *Chest* 1980 (USA)
Aldington S. *Thorax* 2007 (NZ)
Hancox RJ. *ERJ* 2010 (NZ)

Volumes pulmonaires : CPT, CRF et VR

Distension

Hancox RJ. *ERJ* 2010 (NZ)

EFR : effets chroniques

Bibliographie [5]



Hyperréactivité bronchique (HRB)

Pas de différence
significative
(vs. jamais
consommateurs)

HRB à l'histamine

Hernandez MJ. *JACI* 1981 (USA)

HRB à la métacholine

Tashkin DP. *ARRD* 1993 (USA)

Exploration des voies aériennes distales (VAD)

Garcia G, Perez T, Verbanck S. *Rev Mal Respir* 2012 ; 29 : 319-27.

- **Spirométrie** (VEMS et VEMS/CVF) : détecte un trouble ventilatoire obstructif (**TVO**), défini par une **diminution du VEMS/CVF < 70 %**
- **VEMS et VEMS/CVF : pas un bon reflet des anomalies spécifiques des VAD**
- Classiquement, les VAD ne génèrent que 10 % de la résistance pulmonaire totale à l'écoulement des gaz
- Mais ce % a été revu à la hausse (50 %) [Yanai M. *J Appl Physiol* 1992 ; 72 : 1016-23.]

Exploration des voies aériennes distales (VAD)

Garcia G, Perez T, Verbanck S. *Rev Mal Respir* 2012 ; 29 : 319-27.

- La pléthysmographie mesure la résistance (R_{aw}) et la conductance des VA (G_{aw})
 - $G_{aw} = 1 / R_{aw}$
 - Conductance spécifique (sG_{aw}) = $G_{aw} / \text{Volume Pulmonaire (t)}$
- Il existe un lien entre la diminution de la conductance spécifique (sG_{aw}) et l'obstruction des VAD
- sG_{aw} est altérée précocement chez les fumeurs [Stanescu D. et al. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1978 ; 14 : 383-99.]

Exploration des voies aériennes distales (VAD)

Garcia G, Perez T, Verbanck S. *Rev Mal Respir* 2012 ; 29 : 319-27.

- L'évaluation spécifique des VAD par les EFR nécessite des techniques non invasives mais peu disponibles en pratique quotidienne
 - Mesure des résistances par oscillations forcées et oscillométrie d'impulsion
 - Rinçage de l'azote en cycle unique (*single breath washout*) ou en cycles multiples (*multiple breath washout* = MBW)