

ANESTHÉSIE ET CANNABIS

Guillaume Taylor

DARU, Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, 25-29 rue Manin, 75940 Paris cedex 19.

INTRODUCTION

La consommation de cannabis est relativement fréquente dans la population française qui fait partie des plus exposées au monde. Les anesthésistes ne considèrent pourtant pas les usagers chroniques ou les utilisateurs ponctuels comme pouvant poser des problèmes particuliers pendant une anesthésie et cette consommation est de fait rarement recherchée spécifiquement en consultation. Pourtant ces patients peuvent présenter des complications potentiellement graves du fait d'effets secondaires somatiques (cardiovasculaires et respiratoires) spécifiques. De plus les cannabinoïdes entraînent de réelles interactions avec les médicaments de l'anesthésie. Le cannabis est susceptible de modifier l'effet des drogues anesthésiques ainsi que les paramètres de surveillance cliniques utilisés au quotidien pour guider leur administration. Une connaissance plus précise de la pharmacologie de ce produit stupéfiant est nécessaire pour diagnostiquer une intoxication aiguë. Il sera ainsi possible d'adapter la technique d'anesthésie en conséquence tout en dépistant les complications particulières pouvant émailler une anesthésie sur ce terrain souvent méconnu.

1. POPULATION ET PRÉVALENCE

L'usage du cannabis s'est largement diffusé en France à partir du début des années 90 pour atteindre un plateau au cours des années 2000. Au sein de la population des 18-64 ans, 31 % ont déjà fait l'expérience de ce produit au moins une fois. On estime à plus d'un million les usagers réguliers c'est-à-dire ayant consommé du cannabis au moins dix fois au cours des 30 derniers jours. Parmi ceux-ci, un quart est considéré comme potentiellement dépendant [1].

2. PHARMACOLOGIE

2.1. PRODUITS ACTIFS

Le cannabis contient près de soixante substances spécifiques appelées cannabinoïdes. La principale substance à exercer l'effet psychotrope recherché par l'utilisateur et le delta 9-transtétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC). Une autre substance, l'acide delta 9-tétrahydrocannabinolique, est également dosée pour

mesurer la concentration d'un échantillon en $\Delta 9$ -THC car elle est dégradée en $\Delta 9$ -THC au cours de la combustion [1].

2.2. PHARMACOCINÉTIQUE

Le pic de concentration plasmatique de $\Delta 9$ -THC est atteint moins de 10 minutes après l'inhalation de fumée de cannabis. La demi-vie plasmatique du produit est très courte en raison d'une redistribution rapide dans les organes riches en graisse en particulier le cerveau. Les effets neuropsychiques apparaissent rapidement en moins de 30 minutes mais peuvent persister très longtemps par relargage à partir des sites de stockage. La durée des effets neuropsychiques est variable de 4 heures pour une prise unique inférieure à 20 mg de $\Delta 9$ -THC, composition d'un joint classique, à plus de 24 heures pour de plus fortes doses. Le $\Delta 9$ -THC a un métabolisme hépatique, il est dégradé en un dérivé inactif le 11-nor-9-carboxy- $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol qui est ensuite excrété par voie biliaire et urinaire ainsi qu'en faible quantité dans la sueur [1].

2.3. PHARMACODYNAMIQUE

Les utilisateurs recherchent certaines sensations dites effet « planant » (ou « High » en anglais), une euphorie modérée avec une situation de bien-être rapidement suivie d'une somnolence. Cette sensation est habituellement accompagnée d'une altération des performances intellectuelles, d'une augmentation du temps de réaction, de troubles de la coordination motrice et de la mémoire à court terme entraînant un état appelé l'ivresse cannabique.

Le $\Delta 9$ -THC agit par l'intermédiaire d'au moins deux récepteurs endogènes : CB-1 et CB-2. Leur distribution est diffuse dans le cerveau humain dans les zones impliquées dans les circuits de la cognition, la mémoire, les systèmes de récompense, de la perception douloureuse et de la coordination motrice [2]. Le ligand physiologique de ces récepteurs est l'anandamide qui entraîne les mêmes effets mais avec une moindre puissance et pour une période plus courte.

2.4. RISQUE D'ASSOCIATIONS DE TOXIQUES

Un phénomène de tolérance est observé chez les usagers chroniques du cannabis. L'euphorie initiale n'étant plus atteinte avec les doses habituelles, l'usager va avoir tendance à augmenter les doses de cannabis ou à l'associer à d'autres toxiques. Il existe une forte corrélation entre utilisation de cannabis et d'autres drogues illicites.

3. COMPLICATIONS SOMATIQUES DE L'UTILISATION DE CANNABIS

3.1. CARDIOVASCULAIRES

L'intoxication aiguë entraîne une stimulation du système nerveux sympathique. Après quelques minutes on peut observer chez le patient une tachycardie et une augmentation de la contractilité myocardique dont résulte une augmentation modérée du débit cardiaque et de la pression artérielle systolique (PAS) [3]. Ces réactions sont inhibées par les β -bloquants. Il existe une hypertension artérielle en décubitus mais un risque d'hypotension orthostatique a été rapporté. Ces effets cardiovasculaires apparaissent rapidement, dans les 10 minutes qui suivent l'inhalation de cannabis, mais sont de courte durée, le patient retrouve une PAS et une fréquence cardiaque normales dans les deux heures suivant l'absorption du produit. Les seules manifestations cliniques

peuvent se limiter à des céphalées, une hypersudation et une hyperhémie conjonctivale qui doivent faire évoquer le diagnostic d'intoxication aiguë si le contexte est évocateur. Ces effets restent bien tolérés chez le sujet sain sans co-morbidité cardiovasculaire. En revanche, chez les patients aux antécédents de cardiopathies, l'usage de cannabis peut entraîner des complications graves. Une étude échocardiographique réalisée chez des patients coronariens après inhalation de cannabinoïdes a mis en évidence des dépressions myocardiques analogues à celles observées au cours d'échocardiographie de stress. Des cas d'infarctus du myocarde ou d'arrêts cardiaques ont ainsi été rapportés au cours d'intoxications aiguës chez des patients à risque.

3.2. RESPIRATOIRES

Dans l'heure qui suit l'inhalation de fumée d'une cigarette de cannabis on observe habituellement une bronchodilatation secondaire à l'activation sympathique. Celle-ci est rapidement suivie d'une inflammation bronchique qui entraîne une hyper-réactivité des voies aériennes avec un risque accru de bronchospasme et de laryngospasme. Un cas de détresse respiratoire par d'œdème de la luette obstructif a même été décrit à l'extubation chez un patient ayant récemment fumé du cannabis.

La toxicité respiratoire d'un joint est supérieure à celle d'une cigarette simple. On considère que 3 à 4 joints par jours sont équivalents à 20 cigarettes. Les usagers chroniques de cannabis se trouvent donc exposés aux mêmes risques que les fumeurs mais les premiers signes d'atteinte respiratoire semblent survenir à un âge plus précoce [4]. Des cancers ORL précoces et de mauvais pronostic sont désormais observés avant 40 ans chez des usagers chroniques de cannabis sans intoxication alcoolique associée.

4. ANESTHÉSIE DES UTILISATEURS DE CANNABIS

Le $\Delta 9$ -THC possède des propriétés analgésiques et sédatives. Son association aux médicaments de l'anesthésie est donc susceptible d'entraîner des effets additifs en cas d'intoxication aiguë. La littérature sur les interactions entre cannabinoïdes et médicaments de l'anesthésie se limite cependant à des études expérimentales chez l'animal, il y a très peu d'études chez l'homme et aucune en pratique clinique. Aucune conclusion fiable ne peut donc en être tirée. Toutes ces études retrouvent néanmoins des effets significatifs des cannabinoïdes sur les anesthésiques quelle que soit la classe thérapeutique étudiée.

4.1. HYPNOTIQUES INTRAVEINEUX

L'administration de $\Delta 9$ -THC à dose analgésique à des souris quelques minutes avant une induction anesthésique entraînait une antagonisation de l'effet sédatif du propofol et du thiopenthal. Cet effet était réversible avec une augmentation des doses d'hypnotiques. Une hypothèse serait une interaction au site effet entre l'activation des récepteurs CB1 par le $\Delta 9$ -THC et l'inhibition de la transmission GABAergique par les hypnotiques intraveineux [5]. Ce résultat a été confirmé dans une étude chez des hommes consommateurs chroniques de cannabis chez lesquels une augmentation des doses d'induction de propofol de l'ordre de 50 à 100 % était nécessaire [6].

4.2. GAZ HALOGÉNÉS

Dans une étude menée chez des chiens recevant des doses croissantes de cannabis, la MAC de l'Halothane était diminuée de manière dose dépendante pendant une période pouvant aller jusqu'à 24 heures après l'injection de fortes doses de $\Delta 9$ -THC [7]. Ces résultats sont en faveur d'un effet additif entre anesthésiques halogénés et cannabinoïdes de la même façon qu'avec le protoxyde d'azote ou les opiacés. Une autre étude chez la souris confirme l'effet additif entre cannabinoïdes et anesthésiques halogénés y compris à des doses infra analgésiques [8].

4.3. INTOXICATION AIGUË : PRATIQUE DE L'ANESTHÉSIE

La consommation de cannabis semble constituer un facteur de risque d'estomac plein à l'induction de l'anesthésie. Deux facteurs sont associés au moment d'une intoxication aiguë : un interrogatoire peu fiable en raison des troubles de l'attention, de la mémoire et du ralentissement psychomoteur des patients et une plus grande probabilité de prise alimentaire récente en raison de l'effet orexigène du $\Delta 9$ -THC. On devrait donc ainsi probablement considérer comme estomac plein un usager de cannabis dans le contexte de l'urgence sans se fier aux données de l'interrogatoire. Les multiples interactions entre cannabis et drogues anesthésiques rendent délicat l'adaptation précise du dosage des opiacés et hypnotiques aux différents temps de l'anesthésie. Il paraît logique de proposer dans cette situation un monitoring instrumental de la profondeur d'anesthésie (BIS...). Ces propositions ne sont fondées que sur la physiologie et le bon sens et les études cliniques manquent pour les valider.

En 2009, la SFAR a émis la recommandation d'éviter les médicaments sympathomimétiques (kétamine, pancuronium, atropine, éphédrine, adrénaline) chez tous les patients pour limiter au maximum d'accentuer l'activation sympathique du cannabis [9].

5. UTILISATION MÉDICALE DU CANNABIS

5.1. DOULEUR [10]

La dissémination des récepteurs CB-1 et CB-2 au sein des systèmes nerveux central et périphérique ainsi que les résultats d'études animales sur des modèles de douleurs chroniques et aiguës plaident pour une utilisation thérapeutique des cannabinoïdes comme antalgiques adjuvants. Les syndromes douloureux mal contrôlés par les classes thérapeutiques classiques sont des cibles prioritaires : douleurs cancéreuses, spasmes douloureux de la sclérose en plaque, douleurs neuropathiques.

5.1.1. DOULEUR CHRONIQUE CANCÉREUSE

Le $\Delta 9$ -THC administré par voie orale à une dose de 10 mg entraînait une analgésie supérieure au placebo et équivalente à 60 mg de codéine. Il existait une réponse analgésique dose dépendante mais l'utilisation du produit s'est rapidement trouvée limitée par l'apparition d'effets secondaires. Ceux-ci touchaient 100 % des patients à la dose de 20 mg de $\Delta 9$ -THC et l'effet sédatif était tel que l'administration du produit devait être interrompue.

5.1.2. DOULEUR CHRONIQUE NEUROPATHIQUE ET SPASMES DOULOUREUX

Chez ces patients le $\Delta 9$ -THC entraînait une analgésie dose dépendante supérieure au placebo. Cette analgésie s'accompagnait d'une nette diminution de la spasticité sans entraîner d'effets sédatifs trop importants.

5.1.3. DOULEUR AIGUË POSTOPÉRATOIRE

Les études sont très rares et plutôt contradictoires. Une étude montrait la supériorité par rapport au placebo après une administration peropératoire intramusculaire mais elle était effectuée sans randomisation. Une étude randomisée bien menée montrait, elle, une dégradation des scores de douleur chez des patients traités par un cannabinoïde synthétique, la nabilone, en postopératoire de chirurgie majeure [11]. Le cannador, un cannabis à administration orale, donné en postopératoire a procuré une analgésie efficace dose dépendante sans effet secondaire important [12].

5.2. NAUSÉES VOMISSEMENTS [13]

Les cannabinoïdes ont été essentiellement étudiés chez des patients cancéreux recevant une chimiothérapie émétisante. Ils étaient plus efficaces qu'un placebo et que toutes les autres drogues testées. Les effets indésirables classiques des cannabinoïdes (euphorie, somnolence, paranoïa) étaient présents mais étaient majoritairement considérés par les patients comme acceptables. Aucune comparaison n'a cependant été faite avec les anti émétiques modernes en particulier les inhibiteurs de récepteurs 5-HT₃. Les cannabinoïdes pourraient en être des adjuvants mais à faible dose.

CONCLUSION

Les effets secondaires cardiovasculaires et respiratoires du cannabis entraînent certainement une augmentation du risque anesthésique en cas d'intoxication aiguë. En urgence et lorsque le contexte est évocateur, une prise récente de cannabis doit être recherchée et la vigilance de l'anesthésiste se trouver renforcée. Le choix des posologies des drogues anesthésiques est rendu difficile par l'effet masquant d'une activation du système nerveux sympathique et par les nombreuses interactions médicamenteuses avec les cannabinoïdes.

L'utilisation thérapeutique des cannabinoïdes en péri-opératoire ne semble pas convaincante que ce soit comme analgésiques ou comme antiémétiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Cannabis données essentielles : OFDT 2007.
- [2] Hall, Lancet 2009;374:1383-1391.
- [3] Gash, Ann Intern Med 1978;89:448-452.
- [4] Taylor, Addiction 2000;95:16669-77.
- [5] Brand, Anesth Analg; 107:102-6.
- [6] Flisberg, Eur J Anaesthesiol 2009;26:192-5.
- [7] Stoeling, Anesthesiology 1973;38:521-4.
- [8] Schuster, Neuroscience Letters 2002;326:196-200.
- [9] Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2009;28:1046-1056.
- [10] Kalso, BMJ 2001;323;2-3.
- [11] Beaulieu, Can J Anaesth 2006;53:769-75.
- [12] Holdcroft, Anesthesiology 2006;104:1040-6.
- [13] Tramer, BMJ 2001;323:16.