CONSOMMATION DE TABAC ET DE CANNABIS : EFFETS TOXIQUES ET PRISE EN CHARGE DE L'ARRÊT

PERRIOT J (1), PEIFFER G (2), UNDERNER M (3)

RÉSUMÉ : L'usage du cannabis est le plus souvent associé à celui du tabac. Si le pouvoir addictif du cannabis est faible, celui du tabac est élevé. L'usage régulier de tabac et de cannabis est à l'origine du renforcement de la dépendance à chaque substance, ce qui rend l'arrêt de cette double consommation souvent difficile. Ce double usage peut également être à l'origine de complications somatiques et psychiques. Les praticiens doivent le repérer, conseiller l'arrêt et proposer leur aide à cette fin après avoir fait le bilan des consommations et de leurs causes. La prise en charge comprend un soutien psychothérapeutique; si aucun médicament d'aide à l'arrêt du cannabis n'a fait ses preuves d'efficacité, la substitution nicotinique permet de limiter le syndrome de sevrage, le craving et d'améliorer l'adhérence des patients au suivi thérapeutique. La mobilisation des praticiens dans la prise en charge des patients et la mise au point de pharmacothérapies de sevrage du cannabis efficaces s'imposent.

MOTS-CLÉS : *Tabagisme - Cannabis - Utilisation associée*

TOBACCO AND CANNABIS CONSUMPTION : TOXICITY AND MANAGEMENT OF QUITTING

SUMMARY : The use of cannabis is most often associated with that of tobacco. While the addictive power of cannabis is low, that of tobacco is high. The regular use of both tobacco and cannabis is at the origin of the increase in dependence on each substance, which makes stopping this double consumption often difficult. This combined use can cause somatic and mental complications. Practitioners should identify this dual use, advise stopping and offer their help after a careful evaluation of both consumptions and their causes. The management includes psychotherapeutic support; If the efficacy of medications to aid stopping cannabis has not been proven to aid in stopping cannabis, nicotine replacement therapy can limit withdrawal syndrome, craving and improve patients' adherence to monitoring. The mobilization of practitioners in the management of patients and the development of effective cannabis cessation pharmacotherapies are essential.

KEYWORDS : *Tobacco smoking - Cannabis - Concurrent use*

INTRODUCTION

Le cannabis est la drogue illicite la plus consommée; 80 % des usagers réguliers de cannabis sont fumeurs de tabac et mélangent souvent ces deux produits avant usage. Dans l'Union Européenne, la consommation de tabac diminue, celle de cannabis est plus contrastée. L'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (EMCDDA pour European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction), dans son rapport de 2019, notait que 20 % des jeunes de 15 à 24 ans débutaient leur consommation dans l'année; chez les 15 à 34 ans, les taux de prévalence au cours de l'année variaient entre 3,5 % (Hongrie) et 21,8 % (France). Toutefois, la stabilisation des usages problématiques de cannabis est constatée (1). En 2019, une étude conduite dans l'Etat de l'Ontario (Canada) a mis en évidence une augmentation de la consommation de tabac (OR = 3,22; IC 95 % : 1,89-5,49) chez les usagers de cannabis dans les deux années précédant la légalisation du produit (2). Beck et coll. (3), dans l'enquête Baromètre santé de 2005, évaluaient que 5,3 % des 20-24 ans usaient de tabac et de cannabis.

Cet article a pour but de faire une synthèse des connaissances en matière d'usage associé de tabac et de cannabis et de prise en charge des consommateurs.

DÉPENDANCE ET INTERACTIONS NEUROBIOLOGIQUES

1. DÉPENDANCE

Le cannabis appartient à la famille des cannabinaées; une variété *Cannabis sativa indica* constitue le «chanvre indien» qui peut être fumé sous forme de cigarette d'herbe ou, plus souvent, à l'état de résine mélangée à du tabac (joints), au moyen de pipe, narghilé, ou sous forme de «bang». Le delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), principal produit psychoactif, est très lipophile (demi-vie plasmatisque : 25 à 35 heures). Il se fixe sur les graisses de l'organisme, en particulier sur le cerveau et peut rester présent plusieurs semaines en cas de consommation chronique, atténuant ainsi les effets du syndrome de sevrage (4). Les effets du cannabis chez l'homme sont liés à l'activation des récepteurs cannabinoïdes CB1 (CB1-R) et CB2 (CB2-R) Les CB1-R sont principalement situés dans le système nerveux central (hippocampe, cortex, substance noire, cervelet), ce qui explique ses effets sur la mémoire, les perceptions sensorielles et la coordination (5).

(1) Dispensaire Emile Roux, Centre de Tabacologie et de Lutte antituberculeuse, Clermont-Ferrand, France.

(2) Service de Pneumologie, CHR de Metz-Thionville, France.

(3) Unité de Recherche clinique, Centre Hospitalier Henri Laborit, Poitiers, France.

Le tabac appartient, pour sa part, à la famille des solanacées. Dans le genre *Nicotiana*, *Nicotiana tabacum* est le plus cultivé. Parmi les divers alcaloïdes contenus dans sa feuille, la nicotine, acteur principal de la dépendance au tabac a une demi-vie d'élimination plasmatique de 2 heures. Les bêta-carbolines ont, pour leur part, une action de type IMAO (4). En se fixant sur des récepteurs cholinergiques spécifiques (R-AChN) situés sur les neurones dopaminergiques, adrénnergiques et sérotoninergiques, la nicotine active finalement le système de récompense du cerveau, récompense associée à une libération de dopamine. Les effets périphériques sensoriels du tabac paraissent médiés par les R-AChN situés sur les fibres afférentes du trijumeau (6). Des études en imagerie cérébrale fonctionnelle ont mis en évidence des différences régionales de sécrétion dopaminergique en fonction du craving à la nicotine et à d'autres substances psychoactives (7).

2. INTERACTIONS NEUROBIOLOGIQUES ENTRE CES DEUX SUBSTANCES

Dans le système de récompense du cerveau, les CB1-R des endocannabinoïdes sont situés sur les interneurons glutamatergiques et gabaergiques. Leur stimulation supprime l'inhibition gabaergique et la stimulation glutamatergique des neurones GABA, empêchant l'inhibition des neurones dopaminergiques (6). Le cannabis peut donc sensibiliser le cerveau aux effets de récompense de la nicotine, favorisant ainsi la dépendance au tabac. Inversement, les antagonistes cannabinoïdes, notamment le rimonabant, diminuent l'envie de fumer (5-7).

3. POUVOIR ADDICTIF RÉCIPROQUE DU TABAC ET DU CANNABIS

Woody et coll. (8) notent que le tabac est beaucoup plus addictif que le cannabis car 30 à 40 % des consommateurs en deviendront dépendants, comparativement à 5 à 10 % des usagers de cannabis. Le DSM-5 définit les troubles liés à l'usage de substances de façon univoque et permet d'en évaluer la sévérité, comme il décrit un syndrome de sevrage pour chaque substance (9). Indépendamment de la conjonction des facteurs individuels de vulnérabilité et de la fréquence des consommations journalières, le renforcement réciproque des dépendances à chaque produit conduit au constat d'une dépendance tabagique, évaluée par le test de FTND (Fagerstrom Test for Nicotine Dependence) (10), plus élevée chez les usagers de cannabis et de tabac. L'usage d'au moins un joint par semaine multiplierait par 8 le risque de dépen-

dance au tabac, ce dernier pourrait être utilisé par certains patients comme un produit de substitution du cannabis (7). Le tabac a longtemps été considéré comme la voie de passage (effet «gateway») pour devenir consommateur de cannabis. Ainsi, dans une population d'adolescents fumeurs réguliers, comparativement à des non-fumeurs, le risque de devenir consommateurs de cannabis est plus élevé (OR = 4,9) (11). En revanche, pour Okoli et coll. (12), les consommateurs de marijuana, comparativement aux non-fumeurs, auraient 5,9 fois plus de risque de devenir fumeurs réguliers de tabac avec une forte perception de la dépendance sensorielle au tabac (effet «gateway» inverse). Des études d'associations pangénomiques (GWAS) ont révélé que la consommation de tabac et de cannabis est, en partie, attribuable à des variants (SNP) situés sur des gènes codant pour des sous-unités du R-AChN, en particulier CHRNA3 (13). Une vulnérabilité pourrait rassembler l'ensemble des mécanismes concourant à l'émergence des addictions face à l'exposition aux produits, et qu'un usage précoce et régulier, avec de fortes doses, faciliterait (5).

TOXICITÉ DE LA CONSOMMATION CHRONIQUE DE TABAC ET DE CANNABIS

1. COMPOSITION DE LA FUMÉE ET MODE D'INHALATION

Les fumées issues de la combustion du cannabis et du tabac sont plus chaudes et contiennent des substances irritantes et cancérigènes. La présence de nicotine est spécifique du tabac, les cannabinoïdes du cannabis. Les composants issus de la combustion du cannabis sont plus irritants que ceux du tabac, provoquant une inflammation de la muqueuse bronchique et altérant les capacités de défense antifongique et bactérienne du macrophage alvéolaire. Cet impact négatif serait majoré chez les personnes infectées par le VIH (14). Un joint de cannabis équivaldrait à 2,5 à 3 cigarettes de tabac en termes de conséquences sur la fonction respiratoire (4). Le mode d'inhalation de la fumée de tabac et cannabis est souvent différent de celui de tabac, caractérisé par un volume des bouffées plus important, une rétention pulmonaire plus longue et un arrêt de la respiration en fin d'expiration, parfois accompagné d'une manœuvre de Valsalva, l'ensemble favorisant l'absorption du THC. Le mode d'inhalation s'ajuste sur la façon d'inhaler la fumée de cannabis, en cas d'usage régulier de tabac et de cannabis (4). La concentration en THC a dou-

blé (herbe, résine) au cours des dix dernières années (1). Des cannabinoïdes de synthèse, ayant une forte affinité pour les CB1-R et les CB2-R sont apparus sous des noms divers : mis en solution, ils peuvent être mélangés au tabac ou utilisés en vapotage (4).

2. TOXICITÉ DE L'USAGE CHRONIQUE DE TABAC ET DE CANNABIS

Une étude (15) a mis en évidence, par dosage de biomarqueurs d'exposition, que les co-consommateurs de tabac et de cannabis étaient exposés à des niveaux plus élevés de produits chimiques toxiques (composés organiques volatils, hydrocarbures aromatiques polycycliques) que les fumeurs de cigarettes, pour un même nombre de cigarettes quotidiennement fumées. Ces résultats justifient la conduite d'études complémentaires afin de préciser l'importance des risques toxiques de l'association de ces consommations.

A) TOXICITÉ RESPIRATOIRE

L'usage associé régulier et prolongé de tabac et de cannabis est à la fois une cause de symptômes d'irritation bronchique chronique et de troubles fonctionnels de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (OR = 2,9; IC 95 % :1,53-5,51) plus marqués que par le seul usage de tabac ou de cannabis (16), mais aussi une cause de sur-risques d'infections respiratoires sévères (17), d'épanchements gazeux de la plèvre et du médiastin, ainsi que de cancers bronchiques (18).

B) TOXICITÉ CARDIOVASCULAIRE

Cet usage est associé à un excès de risque de nécrose myocardique (5, 6), notamment chez les sujets jeunes sans autre facteur de risque cardiovasculaire, d'accidents vasculaires cérébraux et d'artérite des membres inférieurs.

C) TOXICITÉ SOMATIQUE DIVERSIFIÉE (5, 6)

L'hyperémèse cannabique peut se manifester chez les gros consommateurs. Des troubles menstruels, une infertilité ou ménopause précoce ne sont pas rares et nous rappellent que cannabis et tabac sont des perturbateurs endocriniens. Un retard dans les apprentissages scolaires peut être découvert chez l'enfant qui a été exposé à la double consommation pendant la grossesse de sa mère. Un excès de risque de maladie parodontale est connu comme celui de cancer de la tête et du cou associé à une élévation d'oncoprotéines dont l'EGFR («Epidermal Growth Factor Receptor») (19).

D) TOXICITÉ PSYCHIQUE

L'usage chronique de tabac et de cannabis augmente le risque de troubles anxieux, de dépression et de suicide, comme il pourrait participer à des troubles cognitifs plus fréquents à long terme (troubles de la mémoire, augmentation de l'impulsivité, déficit de l'inhibition de la réponse) (7, 20). Le risque de syndrome de désorganisation de la pensée de type psychotique induit par l'association tabac-cannabis est plausible, mais n'est pas clairement connu (21). Les fumeurs de tabac et de marijuana, comparés aux seuls consommateurs de marijuana, présentent plus souvent des problèmes psychologiques, sociaux et judiciaires; ils sont soumis à un risque plus élevé d'incidents dans la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (4).

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

Une revue systématique a mis en évidence que les usagers de cannabis et de tabac avaient de plus grandes difficultés à l'arrêt que les seuls consommateurs de cannabis et présentaient plus fréquemment des troubles psycho-sociaux et anxio-dépressifs (22). Cette difficulté est également liée au fait que ces patients veulent assez souvent interrompre la consommation d'un produit et réduire l'usage de l'autre (plus souvent arrêter le tabac en gardant un usage réduit de cannabis), qu'ils sous-estiment la force de leur addiction, et enfin qu'il n'y a pas, actuellement, de médicament spécifique pour le sevrage du cannabis. On définira donc des principes pour l'accompagnement des patients.

1. INFORMER ET ÉVALUER

Les dommages dus à la consommation peuvent survenir avant que le sujet prenne conscience de son addiction. Il faut donc l'informer des risques encourus et des bénéfices de l'abstinence, en lui proposant de l'aider à arrêter ses consommations ou à les réduire selon sa motivation immédiate (23). On évalue le niveau des dépendances (questionnaire CAST (24) pour le cannabis, FTND pour le tabac ou, plus globalement, la sévérité de la dépendance selon les items du DSM-5-SUD), on recherche les raisons psychopathologiques de l'usage et l'existence de troubles anxio-dépressifs (clinique, test HAD) (25), au même titre qu'une situation de précarité sociale, un usage d'autres substances psychoactives ou de démêlés judiciaires. Les patients qui cumulent les difficultés relèvent des consultations spécialisées d'addictologie (23).

2. AIDER À L'ARRÊT DE LA CONSOMMATION

Le fait que la question de l'arrêt simultané ou successif n'est pas tranchée justifie que l'on prenne en compte les préférences du patient, ce qui renforce l'alliance thérapeutique (23). Toutefois, l'arrêt simultané des deux substances, qui partagent la même voie d'administration, des interactivités neurobiologiques, des rituels voisins, un craving (facteur de reprise de la consommation), est une proposition cohérente.

A) ASPECT PSYCHOTHÉRAPEUTIQUE

Cette prise en charge sous des aspects divers (thérapies cognitivo-comportementales, voire psychodynamiques et familiales) permet de créer l'alliance thérapeutique, de renforcer la motivation à l'arrêt, l'adhésion au suivi thérapeutique, de faciliter l'apprentissage du contrôle du craving et la prévention des rechutes après arrêt (21, 26). Les moyens de soutien à distance (internet, lignes téléphoniques) permettent d'assurer une aide complémentaire (23).

B) ASPECT PHARMACOLOGIQUE

L'aide à l'arrêt du tabac relève, en premier lieu, du traitement substitutif nicotinique (TNS), au mieux par association de formes transdermiques et buccales; cette approche permet aussi de limiter le syndrome de sevrage et le craving lors de l'arrêt du cannabis. D'une façon générale, les aides pharmacologiques pour le sevrage de la toxicomanie au cannabis sont moins évidentes que pour le sevrage du tabac. Une étude, portant sur 148 patients âgés de 17 à 40 ans, a mis en évidence que l'usage du TNS renforçait l'adhésion au suivi thérapeutique ($p < 0,04$) (27). Le bupropion est plutôt déconseillé en raison des troubles du sommeil qu'il peut générer (5), la varénicline est au stade expérimental dans cette indication (28). Une récente revue Cochrane portant sur 21 études (29) a évalué le bénéfice de l'ensemble des stratégies médicamenteuses d'aide à l'arrêt du cannabis et conclu qu'aucune recommandation ne pouvait être déduite. Des molécules (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, buspirone, atomoxétine, antiépileptiques) pourraient, toutefois, avoir une utilité. Les agonistes cannabinoïdes, pourtant prometteurs, relèvent encore de l'expérimentation, au même titre que la gabapentine et la N-acétylcystéine. La place de la cigarette électronique dans l'aide à l'arrêt de cette double consommation est mal connue. En revanche, des cannabinoïdes synthétiques mélangés à du liquide contenant de la nicotine ont été à l'origine de pneumopathies sévères, parfois mortelles (30).

CONCLUSION

L'aide à l'arrêt de l'usage associé de tabac et de cannabis demande à être optimisée alors que la teneur en principe actif du cannabis a beaucoup augmenté depuis dix ans. C'est le cas avec la mise en place de marchés de cannabis à des fins récréatives dans les pays où son usage a été légalisé (produits comestibles, e-liquide pour cigarettes électroniques) et avec le développement de cannabinoïdes de synthèse à forte affinité pour les CB1-R et CB2-R proposés à la vente. La mobilisation des tabacologues dans la prise en charge des consommateurs et le développement de la recherche pour la mise au point de pharmacothérapies efficaces, qui compléteront les mesures de prévention destinées à réduire l'usage de ces substances psychoactives, s'imposent.

Si cela n'était pas le cas, la légalisation du cannabis, dans un but de reprendre le contrôle d'une situation qui nous échappe, pourrait être marquée d'échec.

BIBLIOGRAPHIE

1. European Drug Report 2019 : trends and developments. Disponible sur <https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2019> dernier accès le 6 septembre 2020.
2. Jayakumar N, Chaiton M, Goodwin R, et al. Co-use and mixing tobacco with cannabis among ontario adults. *Nicotine Tob Res* 2019;ntz238;doi:10.1093/ntr/ntz238.
3. Beck F, Legleye S, Spilka S. Polyconsommation de substances psychoactives (alcool, tabac et cannabis) dans la population générale française en 2005. *Presse Med* 2008;**37**:207-15.
4. Mura P, Underner M, Brunet B. Le cannabis : similitudes et différences avec le tabac. *Rev Mal Respir* 2020;**37**:479-87.
5. Peiffer G, Perriot, Underner M. Association tabac et cannabis : épidémiologie et conséquences. In : *Traité d'addictologie*. M Reynaud, et al. Paris;Lavoisier Médecine Sciences:2016.
6. Expertise collective. *Tabac, comprendre la dépendance pour agir*. Paris;INSERM;2004:366.
7. Karila L, Petit A, Zarmidini R, et al. Consommation de tabac et troubles liés à l'usage de substances illicites : que devrions-nous faire ? *Presse Med* 2013;**42**:795-805.
8. Woody GE, Cottler LB, Cacciola B, et al. Severity of dependence : data from the DSM-IV field trials. *Addiction* 1993;**88**:1573-9.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub;2013.
10. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström test for nicotine dependence : a revision of the Fagerström tolerance. *Br J Addict* 1991;**86**:1119-27.
11. Wega WA, Gil AG. Revisiting drug progression : long-range effects of early tobacco use. *Addiction* 2005;**100**:1358-69.
12. Okoli CT, Richardson CG, Ratner PA, Johnson JL. Adolescents' self-defined tobacco use status, marijuana use, and tobacco dependence. *Addict Behav* 2008;**33**:1491-9.

13. Agrawal A, Lynskey MT, Kapoor M, et al. Are genetic variants for tobacco smoking associated with cannabis involvement ? *Drug Alcohol Depend* 2015;**150**:183-7.
14. Chinnapaiyan S, Unwalla H. Mucociliary dysfunction in HIV and smoked substance abuse. *Front Microbiol* 2015;**15**:1052.
15. Meier E, Vandray R, Rubin N, et al. Cigarette smokers versus couers of cannabis and cigarettes : exposure to toxicants. *Nicotine Tob Res* 2020;**22**:1383-9.
16. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease : a population-based study. *CMAJ* 2013;**180**:814-20.
17. Nguyen LT, Picard-Bernard V, Perriot J. Legionnaire disease in cannabis smokers. *Chest* 2010;**138**:989-91.
18. Moore BA, Augstson BA, Moser RP, et al. Respiratory effects of marijuana and tobacco use in a U.S. sample. *J Gen Intern Med* 2005;**20**:33-7.
19. Bhattacharyya S, Mandal S, Banerjee S, et al. Cannabis smoke can be a major risk factor for ealy - age laryngal cancer - a molecular signaling-based approach. *Tumor Biol* 2015;**36**:6029-36.
20. Dervaux A, Laqueille X. Cannabis : usage et dépendance. *Presse Med* 2012;**41**:1233-40.
21. Grant CN, Bélanger RE. Cannabis and Canada's children and youth. *Paediatr Child Health* 2017;**22**:98-102.
22. Peters EN, Budney AJ, Carroll KM. Clinical corelates of co-occurring cannabis use and tobacco usu : a systematic review. *Addiction* 2012;**107**:1404-17.
23. Perriot J. Sevrage des fumeurs de tabac et de cannabis : quand et comment le pneumologue doit-il «passer la main»? *Rev Mal Respir* 2008;**25**:1358-60.
24. Legleye S. The cannabis abuse screening test and the DSM-5 in the general population : optimal thresholds and underlying common structure using multiple factor analysis. *Int J Methods Psychiatr Res* 2018;**27**:e1597.
25. Zigmond, AS, Snaith, RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;**67**:361-70.
26. Schwitzer T, Gillet C, Bisch M, et al. Consommations conjointes de cannabis et de tabac : connaissances cliniques et perspectives thérapeutiques. *Thérapies* 2016;**71**:315-22.
27. Abdoul H, Le Faou AL, Bouchez J, et al. Facteurs prédictifs de suivi des jeunes fumeurs de cannabis consultant pour sevrage. *Encéphale* 2012;**38**:141-8.
28. Adams TR, Arnsten JH, Ning Y, Nahvi S. Feasibility and preliminary effectiveness of varenicline for treating co-occurring cannabis and tobacco use. *J Psychoactive Drugs* 2018;**50**:12-8.
29. Nielsen S, Gowing L, Sabioni P, Le Foll B. Pharmacotherapies for cannabis dependence (review). *Cochrane Database Syst* 2019;**1**:CD008940.
30. Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, et al. Pathology of vaping-associated lung injury. *N Engl J Med* 2019;**381**:1780-1.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J. Perriot, Dispensaire Emile Roux, Centre de Tabacologie et de Lutte antituberculeuse, Clermont-Ferrand, France.
Email : perriotjean@gmail.com