

Manifestations cardiovasculaires des substances récréatives : alcool, cocaïne, amphétamines, ecstasy, héroïne et cannabis

Cardiovascular manifestations of recreational drugs: alcohol, cocaine, amphetamines, ecstasy, heroin and cannabis

V. Castelain *, T. Lavigne, A. Jaeger, F. Schneider

Service de réanimation médicale, hôpital Hautepierre, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France

Résumé

L'utilisation de substances récréatives a pris au cours de ces dernières années des proportions épidémiques tant au niveau mondial qu'au niveau national. Parmi les différentes substances, l'alcool possède une position particulière dans la mesure où contrairement aux autres substances, une consommation modérée peut avoir certains effets bénéfiques. La cocaïne, les amphétamines et l'ecstasy ont toutes pour principal effet cardiovasculaire délétère d'entraîner une stimulation majeure du système sympathique conduisant à différents degrés de tachycardie, et de vasoconstriction dont l'expression clinique dépend tout aussi bien de la dose ingérée, de l'existence d'une pathologie préalable que de l'organe considéré. L'héroïne, à l'inverse, stimule le système parasympathique avec pour conséquence la possibilité de bradycardie et d'hypotension. Quant au cannabis, ses effets cardiovasculaires apparaissent dépendants de la dose ingérée et surtout de phénomène d'accoutumance important. L'ensemble de ces manifestations cardiovasculaires est important à garder à l'esprit, même si le contexte d'intoxication aux substances récréatives n'est pas évident.

© 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Over the past years, the trend of recreational drugs abuse is on an epidemic increase worldwide but also in our own country. Among these conditions, alcohol has a specific position because a moderate intake has been proven to be beneficial on the cardiovascular system. In contrast, cocaine, amphetamines and ecstasy have major deleterious side-effects (i.e.: tachycardia and vasoconstriction) as a consequence of a stimulation of the sympathetic system; these effects are depending on the amount of drug ingested but also on the existence of associated underlying pathophysiological conditions. Conversely, heroin increases the parasympathetic tone with possible bradycardia and hypotension. Finally, the cardiovascular side-effects of cannabis are not only dose-dependent but also related to the degree of addiction. All these symptoms should be kept in mind even when the context of recreational drugs abuse is not obvious.

© 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Alcool ; Cocaïne ; Amphétamines ; Ecstasy ; Héroïne ; Cannabis ; Toxicité cardiovasculaire

Keywords: Alcohol; Cocaine; Amphetamines; Ecstasy; Heroin; Cannabis; Cardiovascular toxicity

La consommation de substances dites récréatives est un sujet d'actualité en raison de l'augmentation régulière du nombre de consommateurs. Au-delà des effets neuropsychologiques recherchés, ces différentes substances entraînent très souvent des perturbations cardiovasculaires pouvant conduire au

décès ou à une morbidité conséquente. Nous allons donc voir dans cet article les principaux effets cardiovasculaires consécutifs à l'usage de ces substances.

1. L'alcool

Les boissons alcoolisées sont consommées par l'homme dans de nombreuses sociétés depuis des millénaires. Leur uti-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Vincent.Castelain@chru-strasbourg.fr (V. Castelain).

lisation est mêlée à la culture et aux religions. Les effets de la consommation d'alcool en termes de morbi-mortalité peuvent être bénéfiques ou délétères selon le mode d'ingestion, la quantité ingérée, et la susceptibilité du consommateur. De plus, les effets cardiovasculaires de l'alcool diffèrent selon la quantité d'alcool ingérée et le caractère aigu ou chronique de l'intoxication.

1.1. L'intoxication alcoolique aiguë

1.1.1. Effets cardiaques

1.1.1.1. Sur la fonction contractile. L'absorption d'alcool est responsable d'une vasodilatation entraînant la mise en jeu du système sympathique qui pourrait compenser un éventuel effet inotrope négatif direct de l'alcool [1]. Dans certaines études l'alcool n'a aucun effet sur l'inotropisme [2], voire entraîne une légère amélioration [3], alors que dans d'autres, un effet inotrope négatif a été mis en évidence [4]. Cependant, la plupart des auteurs s'accordent pour retrouver une élévation modérée de la fréquence cardiaque [2,3] vraisemblablement en rapport avec la stimulation du système sympathique. Des études ont été menées après blocage de l'activation des systèmes sympathiques et parasympathiques en utilisant de l'atropine et/ou du propranolol. Ainsi, Child et al. [4], ont mesuré chez neuf sujets sains des indices de contractilité myocardique avant et une heure après l'ingestion de 180 ml d'éthanol (alcoolémie moyenne de 1,1 g/l) avec ou sans réalisation d'un blocage du système parasympathique par 0,04 mg/kg d'atropine en association à un blocage du système sympathique par 0,2 mg/kg de propranolol. Ils ont mis en évidence l'absence d'effet sur la contractilité myocardique du blocage neurohormonal seul et de l'ingestion d'alcool seule. En revanche, lors d'un blocage préalable des systèmes neurohormonaux, l'ingestion d'alcool s'accompagnait d'une diminution significative de la contractilité myocardique [4]. Ces données obtenues sur des sujets indemnes d'intoxication alcoolique chronique ont été confirmées chez des patients alcooliques chroniques avec une stéatose hépatique mais sans cardiopathie préalable [5]. Les patients étaient soumis à un test d'élévation de la postcharge par injection d'angiotensine, qui était responsable d'une diminution du volume d'éjection systolique et d'une élévation de la pression télédiastolique du ventricule gauche lorsque l'ingestion d'alcool permettait d'obtenir une alcoolémie de 1,5 g/l [5].

Des études animales ont confirmé le caractère inotrope négatif indépendant des systèmes neurohormonaux d'une absorption aiguë d'alcool tant sur des modèles expérimentaux de chiens anesthésiés ou conscients [6] que sur des préparations de cœur de rat isolé perfusé [7]. Cet effet est en rapport avec une diminution de la capacité du réticulum endoplasmique à accumuler et à maintenir le calcium associé à une diminution de l'activité d'un canal ionique spécifique situé sur le réticulum [1]. Un effet direct sur l'intégrité et la fonction des protéines contractiles a également été rapporté [8] et peut être rapproché du stress oxydant important induit par le

métabolisme de l'alcool [9] pouvant entraîner la peroxydation lipidique [10] et des oxydations protéiques [11].

1.1.1.2. Sur le rythme cardiaque. L'arythmie complète par fibrillation auriculaire, fréquente chez les patients alcooliques chroniques, est favorisée par une ingestion aiguë d'alcool [12]. De nombreux facteurs autres que l'alcool concourent à la survenue de troubles du rythme supraventriculaire, mais une étude cas témoin, rétrospective sur dossiers appariés, montre que 62 % des patients admis aux urgences pour arythmie avaient une consommation d'alcool excessive [13]. Différents mécanismes ont été proposés pour expliquer la fréquence de ces troubles : prolongation des temps de conduction, élévation hétérogène de la durée des périodes réfractaires [1]. Ces arythmies survenant chez des patients alcooliques chroniques sans cardiopathie après une ingestion aiguë d'alcool ont été appelées par les auteurs anglo-saxons le « holiday heart syndrome » [12].

Par ailleurs, que les patients soient alcooliques chroniques ou préalablement sains, l'ingestion d'alcool est associée à un risque plus important de mort subite ou de troubles du rythme ventriculaire [14].

1.1.2. Effets vasculaires

Lors d'une ingestion aiguë l'effet vasculaire essentiel de l'alcool est une vasodilatation. Kawano et al. réalisant une étude sur deux jours (avec et sans prise de 1 ml/kg d'alcool) par monitoring continu en ambulatoire de la pression artérielle, ont mis en évidence une baisse significative de la pression artérielle maximale à la deuxième heure pouvant persister jusqu'à plus de huit heures après l'ingestion [15]. De même, Narkiewicz et al. ont mis en évidence une réponse vasculaire inadaptée lors d'une épreuve d'orthostatisme pratiquée dans l'heure suivant l'ingestion de 1 g/kg d'alcool traduisant une diminution des capacités de vasoconstriction [16]. Par ailleurs, cet effet vasodilatateur pourrait participer aux syncopes rencontrées lors d'alcoolisations aiguës [16].

D'autre part, en comparant 212 patients évalués dans les suites d'un accident vasculaire cérébral ischémique à 274 témoins appariés, Hillbom et al. ont mis en évidence un risque accru de survenue d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques lorsqu'il y avait eu une consommation de plus de 40 g d'alcool dans les 24 heures précédentes (RR = 4,75) [17]. Ce risque était d'autant plus marqué que les patients souffraient d'une athérosclérose préalable (RR = 7,68) [17].

1.2. Les vertus d'une consommation chronique modérée

Une consommation modérée, inférieure à 30 g/jour d'alcool pur (soit moins de 750 ml de bière à 5°, 340 ml de vin à 11° ou 80 ml de whisky à 45°), posséderait un effet bénéfique tant sur la mortalité globale que sur la mortalité rapportée aux maladies cardiovasculaires quels que soient l'âge, le sexe, et l'origine ethnique [18]. Cet effet serait indépendant de la nature de l'alcool consommé [19], même si la présence de polyphénols végétaux dans le vin [20] ont par leurs effets

antioxydants longtemps sous-tendus la possibilité de l'existence d'un « French paradox » [20]. Par ailleurs, il semble préférable pour une même quantité d'alcool hebdomadaire absorbée, de l'ingérer quotidiennement au cours des repas plutôt qu'en une seule fois [21].

1.2.1. Mécanismes cardioprotecteurs

Les mécanismes cardioprotecteurs de l'alcool font intervenir de nombreux facteurs concourant à une « diminution » de l'athérosclérose. Malgré tout, un effet protecteur contre les phénomènes d'ischémie reperfusion faisant intervenir l'activation de la protéine kinase C epsilon par l'alcool a été mis en évidence sur des cardiomyocytes de rat [22].

1.2.2. Mécanismes protecteurs au niveau vasculaire

1.2.2.1. Effets lipidiques. L'effet de diminution globale de la mortalité rapportée à une prise modérée d'alcool est dû principalement à une action protectrice vis-à-vis de la mortalité cardiovasculaire. Cet effet serait principalement lié à une action sur les lipides. Gaziano et al. ont réalisé en 1993 une étude portant sur 340 patients ayant présenté un infarctus qu'ils ont appariés avec 340 témoins de même âge et de même sexe afin d'étudier l'intrication de l'effet d'une consommation modérée d'alcool, du bilan lipidique et le risque d'infarctus du myocarde [23]. Ils ont confirmé la relation inverse entre la consommation modérée d'alcool et le risque d'infarctus, et mis en évidence que cet effet était lié à une augmentation du HDL-cholestérol de type 2 et 3 [23]. Cet effet, retrouvé par d'autres [24], est associé à une augmentation de la production des apolipoprotéines A1 et A2 [23] et à une diminution du LDL-cholestérol [25].

1.2.2.2. Effets sur la coagulation. Plusieurs effets de l'alcool sur la coagulation concourent à son caractère bénéfique sur la mortalité coronarienne. Mennen et al. ont mené en 1999 une étude en Europe de l'Ouest portant sur 4967 volontaires sains questionnés sur leur consommation alcoolique et leurs habits. L'existence d'une relation très nette, de type courbe en U, entre la consommation d'alcool et le taux de fibrinogène [26] a été retrouvée. Le taux de fibrinogène le plus bas a été observé pour des consommations d'alcool de l'ordre de 20 à 60 g/jour [26]. Par ailleurs, une diminution de l'agrégabilité plaquettaire a été retrouvée jusqu'à six heures après l'absorption de 30 g d'alcool [24]. Cet effet est à mettre en balance avec un rebond d'hyperagrégabilité apparaissant 24 à 48 heures après le sevrage alcoolique même si les tannins du vin rouge permettent peut-être de le prévenir [27]. Par ailleurs, Hendriks et al. ont mis en évidence en 1994, chez huit volontaires sains l'existence d'une activation de la fibrinolyse dès le lendemain matin de l'absorption la veille au soir de 40 g d'alcool [28]. Ces résultats concordent avec ceux de Rimm et al. qui avaient retrouvé une augmentation du plasminogène et de son activateur tissulaire dans les suites d'une absorption d'alcool [24].

1.2.2.3. Effets sur l'endothélium. Des études récentes ont montré que l'alcool, plus spécialement absorbé sous forme de vin rouge, avait une action protectrice vis-à-vis de l'endothélium vasculaire, et réduisait l'inflammation, deux facteurs pouvant concourir à l'athérosclérose [21,29]. Par ailleurs, l'alcool stimule la synthèse de NO au niveau endothélial, ce qui pourrait également expliquer une partie de ces effets bénéfiques [30].

1.3. Les méfaits d'une consommation chronique excessive

Au-delà des effets cardiovasculaires délétères, il faut également rappeler que la consommation excessive d'alcool est responsable de pathologies hépatique (cirrhose, cancer), neurologique, pancréatique, mais également d'un taux plus important de suicide, d'homicide, et que l'exposition fœtale peut conduire à de nombreuses malformations cardiovasculaires congénitales.

1.3.1. Effets cardiotoxiques

1.3.1.1. Cardiomyopathie alcoolique (CMA). La CMA est une forme de cardiopathie dilatée survenant après une consommation excessive et prolongée d'alcool [31]. Comme les autres cardiopathies dilatées, elle se caractérise par une augmentation du volume et de la masse du ventricule gauche, plus ou moins associée à une diminution de sa compliance [31]. La CMA est la deuxième cause de cardiopathie dilatée, et une consommation excessive d'alcool est retrouvée chez 3 à 40 % des patients souffrant de cardiomyopathie dilatée [32]. Concernant la quantité d'alcool et la durée d'exposition nécessaire au développement de cette CMA, la réponse n'est toujours pas très claire, notamment parce que les patients peuvent présenter une authentique CMA tout en étant, au moins au début, totalement asymptomatique [31]. De plus, plusieurs auteurs ont signalé qu'il n'existe pas de relation linéaire ni entre la quantité d'alcool ingérée, ni entre la durée pendant laquelle le patient est exposé à cette intoxication alcoolique et les changements de structure myocardique [3,33]. Malgré tout, il semblerait que, dans la plupart des études, une consommation d'alcool supérieure à 90 g/jour pendant plus de cinq ans ait été retrouvée chez les patients asymptomatiques, mais ayant des modifications structurelles myocardiques le plus souvent évaluées par échocardiographie [31].

1.3.1.2. Troubles du rythme. Comme l'intoxication alcoolique aiguë, l'intoxication alcoolique chronique expose à un risque accru de trouble du rythme cardiaque. Ainsi, une intoxication alcoolique chronique au point d'entraîner une stéatose hépatique est associée à la mise en évidence de potentiels tardifs sur l'ECG [34]. De même, les troubles du rythme supraventriculaires (fibrillation et flutter) sont favorisés par l'intoxication alcoolique chronique, même si cet effet semble moins net chez la femme [35]. Les mécanismes à l'origine de tels désordres sont à la fois une prolongation des temps de conduction, et une augmentation hétérogène des périodes réfractaires [36].

1.3.1.3. Inadaptation cardiaque au choc. En cas de traumatisme sévère ou de choc, les patients alcooliques chroniques semblent posséder une réserve cardiaque limitée du fait d'une diminution globale de la fonction contractile du myocarde et ce même en l'absence de CMA symptomatique préexistante [36]. De plus, les sujets alcooliques chroniques sont souvent victimes d'accidents plus graves [37] responsables d'une perte sanguine plus importante, nécessitant davantage d'interventions chirurgicales, plus d'expansion volémique et des besoins en oxygène également plus importants [38].

1.3.2. Effets vasculaires

1.3.2.1. Accidents vasculaires cérébraux (AVC). L'effet d'une consommation excessive d'alcool sur le risque d'AVC semble différent selon le type d'AVC considéré. Concernant les AVC ischémiques, nous avons vu précédemment tous les effets bénéfiques que pouvait avoir une consommation modérée d'alcool sur les risques d'athérosclérose (cf. 1.2.2.). Cependant, du fait des risques de troubles du rythme supra-ventriculaires, une consommation excessive d'alcool est à l'origine d'un nombre plus important d'AVC ischémiques [39] avec une relation non linéaire sous forme d'une courbe en J liant la quantité d'alcool consommée et le risque d'AVC ischémique [40]. En revanche, il existe une relation linéaire entre la consommation excessive d'alcool et le risque d'hémorragie méningée, et c'est une relation en U qui lit la quantité d'alcool consommée et le risque d'AVC hémorragique [40]. Ce phénomène semble non négligeable, dans la mesure où dans certaines études, une consommation excessive d'alcool est retrouvée jusque dans 28 % des cas d'AVC hémorragique [41].

1.3.2.2. Hypertension artérielle (HTA). L'existence d'un lien entre une consommation chronique excessive d'alcool et le développement d'une HTA est établie indépendamment des facteurs de risque habituels (obésité et tabagisme) [42]. Cependant, les mécanismes à l'origine de l'effet vasodilatateur de l'ingestion aiguë d'alcool et vasoconstricteur lors d'une consommation chronique excessive ne sont toujours pas très clairs [43]. À l'origine de l'effet vasoconstricteur ont ainsi été évoquées : l'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique [44] ; la diminution de la sensibilité des barorécepteurs situés dans les parois artérielles [45] ; une diminution de la magnésémie [46].

1.4. Les implications cardiovasculaires du sevrage alcoolique

Le sevrage chez les sujets alcooliques chroniques est responsable d'une activation du système sympathique pouvant être à l'origine d'accès hypertensifs [42], de troubles du rythme cardiaque [12], de troubles de la repolarisation [47], de troubles de la conduction [48] pouvant parfois persister [49]. Ces phénomènes peuvent conduire à d'authentiques infarctus [50].

2. Cocaïne, amphétamines et ecstasy

Cocaïne, amphétamines et ecstasy possèdent les mêmes effets délétères sur le système cardiovasculaire essentiellement médiés par l'activation du système nerveux sympathique [51].

Environ 52 millions de personnes dans le monde (cocaïne 13,3 ; amphétamines 29,6 ; ecstasy 8,3) ont consommé au moins une fois l'une de ces substances en 2001–2003 [52].

2.1. Mécanismes d'action cardiovasculaire

2.1.1. Cocaïne

La cocaïne possède une action sympathomimétique indirecte en inhibant la recapture de noradrénaline et dopamine au niveau des terminaisons nerveuses [53]. Ainsi, les taux de catécholamines circulantes peuvent être multipliés par 5 après une prise de cocaïne [51]. La cocaïne agit également au niveau central en libérant de l'adrénaline et de la noradrénaline à partir de la médullosurrénale [54].

À forte concentration, la cocaïne possède une action de type anesthésie locale en rapport avec une activité bloquante sur les canaux sodium–potassium rapides et en inhibant l'entrée de calcium dans les cellules [55], ce qui peut diminuer la contraction des myocytes.

Certains métabolites de la cocaïne, en particulier le cocaéthylène formé lors de l'ingestion conjointe avec de l'alcool, sont encore plus cardiotoxiques que la cocaïne [51]. De même, l'absorption simultanée de cannabis peut potentialiser les effets de toxicité cardiaque de la cocaïne en augmentant ses concentrations plasmatiques [56].

2.1.2. Amphétamines et ecstasy

Les amphétamines et l'ecstasy possèdent une activité sympathomimétique indirecte en rapport avec la libération de noradrénaline, dopamine et sérotonine au niveau du système nerveux central et du système nerveux autonome. Cette phase de libération importante de neuromédiateurs est suivie d'une phase de déplétion [51,57,58].

Cet effet est associé, à une inhibition de l'activité de la monoamine oxydase [58] contribuant également à l'augmentation des concentrations de sérotonine et dopamine, et participe à l'effet cardiovasculaire général de ces substances.

2.2. Principaux effets cardiaques

2.2.1. Ischémie myocardique

Du fait d'une activation du système sympathique, l'utilisation de ces substances entraîne toujours un certain degré de tachycardie et vasoconstriction parfois associé à des troubles du rythme cardiaque [51,59]. L'ensemble de ces phénomènes est susceptible de favoriser la survenue d'épisode d'ischémie myocardique. D'ailleurs, le risque d'infarctus du myocarde est multiplié par 24 dans l'heure suivant la prise de cocaïne [60] pour des sujets sans facteur de risque cardiovasculaire. Cependant, même si la douleur thoracique est le symp-

tôte amenant le plus fréquemment à consulter lors d'une intoxication à la cocaïne, un infarctus n'est retrouvé que dans 6 % des cas [59]. Les mécanismes précis de cette atteinte coronarienne sont multifactoriels (augmentation de la demande myocardique en oxygène consécutive à l'activation sympathique [54], survenue de spasme coronarien [51], et existence d'un état d'hyperagréabilité plaquettaire [53]).

Même si ces phénomènes d'ischémie myocardique sont moins fréquemment rapportés avec les amphétamines et l'ecstasy qu'avec la cocaïne, ils demeurent cependant une complication classique [58,61].

2.2.2. Dysfonction ventriculaire gauche

Si la survenue d'une cardiopathie hypertrophique parfois compliquée de dysfonction ventriculaire gauche (systolique ou diastolique) lors de l'usage chronique de cocaïne et donc de stimulations itératives du système sympathique semble assez facilement compréhensible [59], les mécanismes précis de survenue de cardiopathies dilatées sont obscurs [51]. De même, l'exposition chronique aux amphétamines conduit à une inflammation myocardique pouvant évoluer vers une authentique cardiomyopathie avec infiltration cellulaire, hypertrophie myocardique et fibrose [57].

2.2.3. Troubles du rythme

Concernant la cocaïne, il y a de nombreux arguments pour penser qu'elle puisse induire la survenue de trouble du rythme cardiaque. Les mécanismes invoqués sont : une altération de l'automatisme des tissus myocardiques, une dysrégulation du système nerveux autonome, une ischémie myocardique [54]. Ces troubles du rythme sont supraventriculaires, mais aussi à type de tachycardie ventriculaire voire de fibrillation ventriculaire [54]. De même, les amphétamines [57] et l'ecstasy [62] sont également associées à de fréquents troubles du rythme supraventriculaires ou ventriculaires.

2.2.4. Remaniements valvulaires

Plusieurs études [63,64] ont mis en évidence un risque nettement supérieur de développement d'anomalies valvulaires plus fréquemment aortiques lors de l'utilisation de médicaments anorexigènes surtout si les durées de traitement excèdent quatre mois [63,64].

2.2.5. Endocardite

L'utilisation de cocaïne, y compris lorsqu'elle est absorbée par voie nasale, est associée à un risque accru d'endocardite du cœur gauche dont le mécanisme n'est pas très clair [65] mais fait vraisemblablement intervenir la possibilité de l'existence de remaniements valvulaires occultes.

2.3. Principaux effets vasculaires

2.3.1. Hypertension artérielle (HTA)

La stimulation du système sympathique a pour conséquence directe la possibilité de survenue d'une HTA prenant parfois la forme de pics hypertensifs [53,54,57]. Même si la

cocaïne, les amphétamines et l'ecstasy agissent globalement de la même manière, la cocaïne semblerait responsable du plus fort degré de vasoconstriction [57]. C'est également pour la cocaïne qu'ont été décrits les phénomènes d'athérosclérose accélérée [54].

2.3.2. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Une étude multicentrique internationale a permis de retrouver que les anorexigènes (fenfluramine, mais aussi amphétamines) lorsqu'ils étaient utilisés pendant plus de trois mois, multipliaient par 23,1 le risque de développer une HTAP [66]. Dans cette étude, l'utilisation de substances par voie parentérale, de même que la consommation de cocaïne étaient retrouvées comme facteur de risque de développement d'une HTAP [66].

2.3.3. Dissection aortique

Conséquence des contraintes importantes en rapport avec l'HTA et l'athérosclérose accélérée rencontrée avec l'utilisation de ces substances, plusieurs cas de dissection aortique ont été rapportés en association avec une prise de cocaïne [67], d'amphétamines [68], ou d'ecstasy [69].

2.3.4. Ischémie mésentérique

Une autre conséquence néfaste de l'effet vasoconstricteur important de la cocaïne peut être la survenue d'une ischémie mésentérique [70]. Bien que moins fréquente, la possibilité de colite ischémique a également été rapportée [71].

2.3.5. Accidents vasculaires cérébraux

Que ce soit sous la forme de rupture de malformations vasculaires préexistantes responsable d'hémorragie méningée parfois mortelle, ou sous la forme d'AVC hémorragiques au décours d'un accès hypertensif, la cocaïne favorise nettement la survenue d'AVC [71,72]. Concernant les AVC ischémiques, les différents mécanismes pouvant concourir à leur survenue sont la possibilité d'un vasospasme, d'une thrombose artérielle ou plus rarement la possibilité d'une vasculite cérébrale [71].

3. Héroïne

L'héroïne (diacétylmorphine) est un analogue semi-synthétique de la morphine pouvant être absorbé par voie intraveineuse, orale, ou par inhalation. Elle est plus rapidement efficace que la morphine car davantage liposoluble. Elle subit dans l'organisme un métabolisme hépatique la transformant en morphine et d'autres dérivés excrétés dans les urines où ils demeurent détectables jusqu'à 48 heures après une absorption aiguë et jusqu'à plusieurs jours en cas de prise chronique [51].

Au niveau cardiovasculaire, l'héroïne stimule le système parasympathique, diminue l'activité sympathique et libère l'histamine des mastocytes [51].

3.1. Effets cardiaques

La stimulation du système parasympathique a pour conséquence directe l'existence d'une bradycardie qui, s'accompagnant d'un accroissement de l'activité automatique, précipite l'apparition de foyers d'activités ectopiques (fibrillation auriculaire, rythme idioventriculaire, tachycardie ventriculaire [51,73] voire fibrillation ventriculaire [74]). En dehors de ces troubles du rythme, d'authentiques chocs cardiogéniques ont été rapportés [74–76]. Le mécanisme précis de l'atteinte myocardique est toujours débattu. Pour certains, il s'agit d'une atteinte indirecte en rapport avec les manifestations systémiques fréquemment associées à l'overdose [77], alors que pour d'autres, il s'agit d'un effet inotrope négatif direct [78].

Le dernier effet cardiaque rapporté à l'utilisation d'héroïne par voie intraveineuse est la très forte augmentation du risque d'endocardite, plus particulièrement tricuspidiennne, pouvant s'accompagner d'abcès pulmonaire [79]. Chez les toxicomanes asymptomatiques utilisant l'héroïne par voie intraveineuse, des remaniements valvulaires mitraux et tricuspidiens peuvent être détectés par échocardiographie [80].

3.2. Œdème pulmonaire non cardiogénique

L'œdème pulmonaire non cardiogénique est une complication rare (1 à 2,4 %) [81], mais grave (33 % des patients nécessitent l'intubation [82]) de l'overdose à l'héroïne. De mécanisme inconnu, il est décrit comme non cardiogénique sur la base d'études hémodynamiques [82] et sur l'analyse du liquide de lavage bronchoalvéolaire retrouvant une concentration de protéines élevée [83]. Cependant, un possible rôle veinocenseur de l'histamine libérée par l'héroïne à partir des mastocytes pulmonaires a été mis en évidence sur des modèles animaux de poumons isolés perfusés [84]. Cet œdème ne présente pas de particularité clinique ou radiologique, mais touche plus souvent des hommes [82,85], et dans la moitié des cas survient dans le cadre de co-intoxication à l'alcool ou à la cocaïne [85]. Son diagnostic est le plus souvent posé dans les deux heures suivant l'admission du patient [81]. Cependant des présentations retardées jusqu'à plus de 24 heures ont été notées [86]. Ceci pose le problème de la durée optimale de surveillance chez ces patients après une overdose : au moins huit heures pour certains [86], tandis que d'autres semblent se contenter de deux heures [81].

3.3. Effets vasculaires

L'intoxication aiguë par l'héroïne est responsable d'assez peu d'effet vasculaire en dehors d'une hypotension semblant en rapport avec un effet vasodilatateur [51].

3.4. Le sevrage

Le syndrome de sevrage aux opiacés résulte en partie du rebond neurophysiologique survenant dans les différents orga-

nes affectés par la prise de dérivés morphiniques. En ce qui concerne le système cardiovasculaire, l'essentiel des manifestations consiste en une tachycardie et une hypertension artérielle [87] par mise en jeu du système sympathique. Concernant le sevrage en héroïne, les premières manifestations débutent en général quatre à six heures après la dernière utilisation pour atteindre un acmé entre 24 et 48 heures puis disparaissent en 7 à 14 jours [87]. Devant la longueur et les difficultés rencontrées lors de ce sevrage, certains ont proposé de réaliser celui-ci de manière plus rapide au cours d'anesthésies générales [88]. Ainsi, Kienbaum et al. ont montré que chez des patients dépendants des opiacés, volontaires pour le sevrage, préalablement placés sous anesthésie générale, l'injection de naloxone à posologie progressivement croissante entraînait une multiplication par 30 du taux d'adrénaline plasmatique et par 3 du taux de noradrénaline plasmatique [88]. Ces modifications étaient accompagnées d'une élévation de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque, de la pression artérielle systolique, des résistances vasculaires systémiques et de la consommation d'oxygène [88].

4. Cannabis

D'après le rapport mondial sur les drogues publié en 2004 par l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime, 146,2 millions de personnes dans le monde, soit 3,7 % de la population mondiale des 15–64 ans, consommeraient du cannabis [52]. Avec une répartition mondiale hétérogène, cette consommation peut atteindre plus de 20 % de la tranche d'âge 15–64 ans dans certains pays (Ghana, Papouasie Nouvelle Guinée ou Micronésie) contre 10 % en France [52].

Le cannabis dont le principal agent actif est le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) est habituellement fumé, rapidement absorbé par les poumons avec une demi-vie plasmatique de l'ordre de 20–30 heures, avant d'être éliminé dans les urines où il est détectable pendant plusieurs jours voire deux mois (chez les grands consommateurs) [51].

4.1. Effets aigus

4.1.1. Effets cardiaques

Les effets cardiovasculaires du cannabis passent par une activation du système sympathique, une diminution de l'activité du système parasympathique et par l'action sur les récepteurs cannabinoïdes et la mise en jeu du système endocannabinoïde [89].

L'effet le plus constamment rapporté est une tachycardie apparaissant dans les dix minutes suivant l'inhalation et pouvant persister pendant deux à trois heures [89]. Cette tachycardie est associée à une élévation du débit cardiaque d'au moins 30 % [89,90].

Concernant la fonction contractile, les données sont discordantes. Gash et al. en 1978 ont mis en évidence une élévation de la fréquence cardiaque et des performances ventriculaires gauches chez 14 volontaires sains une heure après

que ceux-ci aient fumé l'équivalent de 6 mg de THC [91]. Cet effet n'a pas été retrouvé ni par Tashkin et al. lors d'une étude portant sur 21 volontaires analysés en échocardiographie après avoir fumé une à trois cigarettes de cannabis [92], ni par Prakash et al. après avoir comparé l'effet du cannabis au placebo chez dix volontaires [93]. Ces discordances, même liées en partie à des protocoles différents, traduisent vraisemblablement un effet modeste du cannabis sur l'inotropisme [94].

Par ailleurs, dans une étude portant sur 3882 patients, interrogés dans les quatre jours suivant leur hospitalisation pour infarctus du myocarde, Mittleman et al. ont mis en évidence que le cannabis multipliait par 4,8 le risque d'infarctus du myocarde dans les 60 minutes suivant l'inhalation d'une cigarette [95]. Ces données sont en accord avec l'augmentation de la fréquence des symptômes angineux ressentis par les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique lors de la pratique d'un effort après inhalation de cannabis, et probablement dus à une augmentation de la demande myocardique en oxygène [51]. Cependant, dans une étude portant sur 65 171 patients de tout sexe âgés de 15 à 49 ans, interrogés sur leurs différents facteurs de risque cardiovasculaire (y compris la consommation de cannabis), Sidney et al. n'ont pas mis en évidence d'effet du cannabis sur la mortalité globale ou rapporté aux maladies cardiovasculaires [96].

4.1.2. Effets vasculaires

Si à petite dose, absorbé en position couchée, le cannabis est susceptible d'entraîner une élévation de la pression artérielle [97], pour des doses plus importantes, ou lors de mobilisation, c'est surtout une hypotension qui a été retrouvée [89,94,97]. Cette hypotension survenant lors de l'orthostatisme est parfois associée à une sensation de malaise généralisé et peut conduire à des syncopes [94,98]. Ainsi, Mathew et al. ont mis en évidence chez dix sujets sains, sevrés de toute substance depuis au moins trois mois, que la sensation de malaise faisant suite au passage en position debout après inhalation de cannabis était due à une diminution du flux sanguin cérébral plus ou moins associée à une hypotension, traduisant un défaut du système d'autorégulation au niveau cérébral [98].

Les mécanismes précis de ces effets vasculaires, en particulier concernant l'intrication des systèmes sympathique, parasympathique et endocannabinoïde, ne sont pas encore élucidés [89,99].

4.2. Effets chroniques

Le principal effet lié à une exposition chronique au cannabis est le développement d'une tolérance aux différentes actions cardiovasculaires décrites. Cette tolérance peut se développer rapidement après seulement un à deux jours d'exposition fréquente [89] mais prend le plus souvent quelques semaines [94]. Ainsi, la tachycardie faisant suite à une inhalation de cannabis disparaît progressivement, de même que les phénomènes d'hypotension orthostatique. Dans le

même temps apparaît une prise de poids pouvant atteindre quatre kilogrammes en une à deux semaines, au moins partiellement en rapport avec une augmentation du volume plasmatique et disparaissant dans les 48 heures suivant l'arrêt de l'exposition [89]. Les mécanismes de cette rétention hydrosodée sont inconnus mais une augmentation de l'aldostérone pourrait être en partie responsable [89].

En cas d'utilisation prolongée, plutôt à forte dose, certains auteurs ont décrit la possibilité de survenue d'une artérite liée au cannabis [100]. Ainsi, Disdier et al. ont rapporté en 2001, dix cas d'artérite distale conduisant à des ischémies subaiguës et à des nécroses des extrémités survenues chez des hommes jeunes présentant comme seuls facteurs de risque cardiovasculaire une intoxication chronique au cannabis et une intoxication tabagique modérée [100].

À l'heure actuelle, nous disposons d'assez peu de données sur l'effet d'une exposition prolongée au cannabis chez des sujets âgés et/ou porteurs de pathologie coronarienne ou vasculaire cérébrale. Pourtant, l'augmentation de la consommation myocardique en oxygène, la stimulation du système sympathique, l'augmentation de la carboxyhémoglobine, et la possibilité d'épisode d'hypotension orthostatique sont autant de facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'évènement cardiovasculaire [89]. De plus, l'inhalation de cannabis s'accompagne d'un stress cellulaire oxydatif pouvant également concourir à la majoration du risque cardiovasculaire en activant les plaquettes, favorisant la formation de LDL oxydé, et en induisant une réaction inflammatoire [94,101].

De plus en plus de patients consomment des substances récréatives pouvant conduire à des manifestations cardiovasculaires parfois graves et trompeuses qu'il faut savoir reconnaître y compris quand le contexte de prise de substances illicites n'est pas au premier plan. Il y a en effet de possibles implications médico-légales concernant la réalisation de prélèvements.

Références

- [1] Thomas AP, Rozanski DJ, Renard DC, Rubin E. Effects of ethanol on the contractile function of the heart: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:121–31.
- [2] Riff DP, Jain AC, Doyle JT. Acute hemodynamic effects of ethanol on normal human volunteers. *Am Heart J* 1969;78:592–7.
- [3] Kupari M, Heikkilä J, Tolppanen EM, Nieminen MS, Ylikahri R. Acute effects of alcohol, beta blockade, and their combination on left ventricular function and hemodynamics in normal man. *Eur Heart J* 1983;4:463–71.
- [4] Child JS, Kovick RB, Levisman JA, Pearce ML. Cardiac effects of acute ethanol ingestion unmasked by autonomic blockade. *Circulation* 1979;59:120–5.
- [5] Regan TJ, Levinson GE, Oldewurtel HA, Frank MJ, Weisse AB, Moschos CB. Ventricular function in noncardiacs with alcoholic fatty liver: role of ethanol in the production of cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1969;48:397–407.
- [6] Horwitz LD, Atkins JM. Acute effects of ethanol on left ventricular performance. *Circulation* 1974;49:124–8.

- [7] Lochner A, Cowley R, Brink AJ. Effect of ethanol on metabolism and function of perfused rat heart. *Am Heart J* 1969;78:770–80.
- [8] Preedy VR, Patel VB, Why HJ, Corbett JM, Dunn MJ, Richardson PJ. Alcohol and the heart: biochemical alterations. *Cardiovasc Res* 1996;31:139–47.
- [9] Sergeant O, Griffon B, Cillard P, Cillard J. Alcool et stress oxydatif. *Pathol Biol (Paris)* 2001;49:689–95.
- [10] Letteron P, Duchatelle V, Berson A, Fromenty B, Fisch C, Degott C, et al. Increased ethane exhalation, an in vivo index of lipid peroxidation, in alcohol-abusers. *Gut* 1993;34:409–14.
- [11] Rouach H, Fataccioli V, Gentil M, French SW, Morimoto M, Nordmann R. Effect of chronic ethanol feeding on lipid peroxidation and protein oxidation in relation to liver pathology. *Hepatology* 1997;25:351–5.
- [12] Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz Jr. C, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978;95:555–62.
- [13] Rich EC, Siebold C, Campion B. Alcohol-related acute atrial fibrillation. A case-control study and review of 40 patients. *Arch Intern Med* 1985;145:830–3.
- [14] Beard CM, Griffin MR, Offord KP, Edwards WD. Risk factors for sudden unexpected cardiac death in young women in Rochester, Minnesota, 1960 through 1974. *Mayo Clin Proc* 1986;61:186–91.
- [15] Kawano Y, Abe H, Kojima S, Ashida T, Yoshida K, Imanishi M, et al. Acute depressor effect of alcohol in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1992;20:219–26.
- [16] Narkiewicz K, Cooley RL, Somers VK. Alcohol Potentiates Orthostatic Hypotension: Implications for Alcohol-Related Syncope. *Circulation* 2000;101:398–402.
- [17] Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke* 1999;30:2307–12.
- [18] Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, et al. Alcohol Consumption and Mortality among Middle-Aged and Elderly U.S. Adults. *N Engl J Med* 1997;337:1705–14.
- [19] Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL, Sesso HD, Glynn RJ, Breslow JL, et al. Type of alcoholic beverage and risk of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:52–7.
- [20] Renaud SC, Gueguen R, Siest G, Salamon R. Wine, beer, and mortality in middle-aged men from eastern France. *Arch Intern Med* 1999;159:1865–70.
- [21] Cuevas AM, Guasch V, Castillo O, Iribarra V, Mizon C, San Martin A, et al. A high-fat diet induces and red wine counteracts endothelial dysfunction in human volunteers. *Lipids* 2000;35:143–8.
- [22] Chen CH, Gray MO, Mochly-Rosen D. Cardioprotection from ischemia by a brief exposure to physiological levels of ethanol: role of epsilon protein kinase C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:12784–9.
- [23] Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, Vandenburgh M, et al. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1829–34.
- [24] Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523–8.
- [25] Gorinstein S, Zemser M, Berliner M, Goldstein R, Libman I, Trakhtenberg S, et al. Moderate beer consumption and positive biochemical changes in patients with coronary atherosclerosis. *J Intern Med* 1997;242:219–24.
- [26] Mennen LI, Balkau B, Vol S, Caces E, Eschwege E. Fibrinogen: A Possible Link Between Alcohol Consumption and Cardiovascular Disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:887–92.
- [27] Ruf JC, Berger JL, Renaud S. Platelet rebound effect of alcohol withdrawal and wine drinking in rats. Relation to tannins and lipid peroxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:140–4.
- [28] Hendriks HF, Veenstra J, Velthuis-te Wierik EJ, Schaafsma G, Kluft C. Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *BMJ* 1994;308:1003–6.
- [29] Blanco-Colio LM, Valderrama M, Alvarez-Sala LA, Bustos C, Ortego M, Hernandez-Presa MA, et al. Red wine intake prevents nuclear factor-kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells of healthy volunteers during postprandial lipemia. *Circulation* 2000;102:1020–6.
- [30] Davda RK, Chandler LJ, Crews FT, Guzman NJ. Ethanol enhances the endothelial nitric oxide synthase response to agonists. *Hypertension* 1993;21:939–43.
- [31] Piano MR. Alcoholic Cardiomyopathy: Incidence, Clinical Characteristics, and Pathophysiology. *Chest* 2002;121:1638–50.
- [32] Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol* 2000;85:1114–8.
- [33] Lazarevic AM, Nakatani S, Neskovic AN, Marinkovic J, Yasumura Y, Stojicic D, et al. Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1599–606.
- [34] Pochmalicki G, Genest M, Jibril H. Late ventricular potentials and heavy drinking. *Heart* 1997;78:163–5.
- [35] Frost L, Vestergaard P. Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter: a cohort study. *Arch Intern Med* 2004;164:1993–8.
- [36] Spies CD, Sander M, Stangl K, Fernandez-Sola J, Preedy VR, Rubin E, et al. Effects of alcohol on the heart. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:337–43.
- [37] Li G, Keyl PM, Smith GS, Baker SP. Alcohol and injury severity: reappraisal of the continuing controversy. *J Trauma* 1997;42:562–9.
- [38] Sommers MS, Schackmann J, Wallace M, Von Rotz N, Willhite JM. Circulatory response of young adult trauma victims with alcohol intoxication. *J Subst Abuse* 1994;6:449–56.
- [39] Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, Hornby RS, Gill SK, Hitchcock ER, et al. Alcohol consumption—a risk factor for hemorrhagic and non-hemorrhagic stroke. *Am J Med* 1991;90:489–97.
- [40] Leppala JM, Paunio M, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Taylor PR, et al. Alcohol consumption and stroke incidence in male smokers. *Circulation* 1999;100:1209–14.
- [41] Qureshi AI, Safdar K, Patel M, Janssen RS, Frankel MR. Stroke in young black patients. Risk factors, subtypes, and prognosis. *Stroke* 1995;26:1995–8.
- [42] Saunders JB, Beevers DG, Paton A. Alcohol-induced hypertension. *Lancet* 1981;2:653–6.
- [43] Mahmud A, Feely J. Divergent effect of acute and chronic alcohol on arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002;15:240–3.
- [44] Russ R, Abdel-Rahman AR, Woolees WR. Role of the sympathetic nervous system in ethanol-induced hypertension in rats. *Alcohol* 1991;8:301–7.
- [45] el-Mas MM, Abdel-Rahman AA. Direct evidence for selective involvement of aortic baroreceptors in ethanol-induced impairment of baroreflex control of heart rate. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;264:1198–205.
- [46] Altura BM, Altura BT. Role of magnesium and calcium in alcohol-induced hypertension and strokes as probed by in vivo television microscopy, digital image microscopy, optical spectroscopy, ³¹P-NMR, spectroscopy and a unique magnesium ion-selective electrode. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:1057–68.
- [47] Denison H, Jern S, Jagenburg R, Wendestam C, Wallerstedt S. ST-segment changes and catecholamine-related myocardial enzyme release during alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 1997;32:185–94.

- [48] Otero-Anton E, Gonzalez-Quintela A, Saborido J, Torre JA, Virgos A, Barrio E. Prolongation of the QTc interval during alcohol withdrawal syndrome. *Acta Cardiol* 1997;52:285–94.
- [49] Yokoyama A, Takagi T, Ishii H, Muramatsu T, Akai J, Kato S, et al. Impaired autonomic nervous system in alcoholics assessed by heart rate variation. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15:761–5.
- [50] Danenberg HD, Nahir M, Hasin Y. Acute myocardial infarction due to delirium tremens. *Cardiology* 1999;92:144.
- [51] Ghuran A, Nolan J. Recreational drug misuse: issues for the cardiologist. *Heart* 2000;83:627–33.
- [52] United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2004. United Nations ed. New York 2004. http://www.unodc.org/unodc/en/world_drug_report.html.
- [53] Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001;345:351–8.
- [54] Mouhaffel A, Madu E, Satmary W, Fraker Jr. T. Cardiovascular complications of cocaine. *Chest* 1995;107:1426–34.
- [55] Knuepfer MM. Cardiovascular disorders associated with cocaine use: myths and truths. *Pharmacol Ther* 2003;97:181–222.
- [56] Lukas SE, Sholar M, Kouri E, Fukuzako H, Mendelson JH. Marihuana smoking increases plasma cocaine levels and subjective reports of euphoria in male volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;48:715–21.
- [57] Yu Q, Larson DF, Watson RR. Heart disease, methamphetamine and AIDS. *Life Sci* 2003;73:129–40.
- [58] Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The Pharmacology and Clinical Pharmacology of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). *Pharmacol Rev* 2003;55:463–508.
- [59] Guerot E, Sanchez O, Diehl JL, Fagon JY. Complications aiguës dans l'usage de cocaïne. *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153(Suppl 3):27–31.
- [60] Hollander JE. The management of cocaine-associated myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:1267–72.
- [61] Waksman J, Taylor Jr. RN, Bodor GS, Daly FF, Jolliff HA, Dart RC. Acute myocardial infarction associated with amphetamine use. *Mayo Clin Proc* 2001;76:323–6.
- [62] Burgess C, O'Donohue A, Gill M. Agony and ecstasy: a review of MDMA effects and toxicity. *Eur Psychiatry* 2000;15:287–94.
- [63] Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA, Meier CR, Jick SS, Derby LEA. Population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 1998;339:719–24.
- [64] Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:581–8.
- [65] Chambers HF, Morris DL, Tauber MG, Modin G. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. *Ann Intern Med* 1987;106:833–6.
- [66] Abenham L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite-Suppressant Drugs and the Risk of Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1996;335:609–16.
- [67] Barth 3rd CW, Bray M, Roberts WC. Rupture of the ascending aorta during cocaine intoxication. *Am J Cardiol* 1986;57:496.
- [68] Dihmis WC, Ridley P, Dhasmana JP, Wisheart JD. Drug points: Acute dissection of the aorta with amphetamine misuse. *BMJ* 1997;314:1665.
- [69] Dufloy J, Mark A. Aortic dissection after ingestion of "ecstasy" (MDMA). *Am J Forensic Med Pathol* 2000;21:261–3.
- [70] Herrine SK, Park PK, Wechsler RJ. Acute mesenteric ischemia following intranasal cocaine use. *Dig Dis Sci* 1998;43:586–9.
- [71] Shanti CM, Lucas CE. Cocaine and the critical care challenge. *Crit Care Med* 2003;31:1851–9.
- [72] Nolte KB, Brass LM, Fletterick CF. Intracranial hemorrhage associated with cocaine abuse: a prospective autopsy study. *Neurology* 1996;46:1291–6.
- [73] Lipski J, Stimmel B, Donoso E. The effect of heroin and multiple drug abuse on the electrocardiogram. *Am Heart J* 1973;86:663–8.
- [74] Kumar R, West DM, Jingree M, Laurence AS. Unusual consequences of heroin overdose: rhabdomyolysis, acute renal failure, paraplegia and hypercalcaemia. *Br J Anaesth* 1999;83:496–8.
- [75] Remskar M, Noc M, Leskovsek B, Horvat M. Profound circulatory shock following heroin overdose. *Resuscitation* 1998;38:51–3.
- [76] Paranthaman SK, Khan F. Acute cardiomyopathy with recurrent pulmonary edema and hypotension following heroin overdosage. *Chest* 1976;69:117–9.
- [77] Paterna S, Di Pasquale P, Montaina G, Procaccianti P, Antona A, Scaglione R, et al. Effect of heroin and morphine on cardiac performance in isolated and perfused rabbit heart: evaluation of cardiac haemodynamics, myocardial enzyme activity and ultrastructure features. *Cardiologia* 1991;36:811–5.
- [78] Riggs TR, Yano Y, Vargish T. Morphine depression of myocardial function. *Circ Shock* 1986;19:31–8.
- [79] Stimmel B, Donoso E, Dack S. Comparison of infective endocarditis in drug addicts and nondrug users. *Am J Cardiol* 1973;32:924–9.
- [80] Pons-Llado G, Carreras F, Borrás X, Cadafalch J, Fuster M, Guardia J, et al. Findings on Doppler echocardiography in asymptomatic intravenous heroin users. *Am J Cardiol* 1992;69:238–41.
- [81] Sporer KA. Acute Heroin Overdose. *Ann Intern Med* 1999;130:584–90.
- [82] Sporer KA, Dorn E. Heroin-related noncardiogenic pulmonary edema: a case series. *Chest* 2001;120:1628–32.
- [83] Katz S, Aberman A, Frand UI, Stein IM, Fulop M. Heroin pulmonary edema. Evidence for increased pulmonary capillary permeability. *Am Rev Respir Dis* 1972;106:472–4.
- [84] Hakim TS, Grunstein MM, Michel RP. Opiate action in the pulmonary circulation. *Pulm Pharmacol* 1992;5:159–65.
- [85] Sterrett C, Brownfield J, Korn CS, Hollinger M, Henderson SO. Patterns of presentation in heroin overdose resulting in pulmonary edema. *Am J Emerg Med* 2003;21:32–4.
- [86] Osterwalder JJ. Patients intoxicated with heroin or heroin mixtures: how long should they be monitored? *Eur J Emerg Med* 1995;2:97–101.
- [87] O'Connor PG, Fiellin DA. Pharmacologic Treatment of Heroin-Dependent Patients. *Ann Intern Med* 2000;133:40–54.
- [88] Kienbaum P, Scherbaum N, Thurauf N, Michel MC, Gastpar M, Peters J. Acute detoxification of opioid-addicted patients with naloxone during propofol or methohexital anesthesia: a comparison of withdrawal symptoms, neuroendocrine, metabolic, and cardiovascular patterns. *Crit Care Med* 2000;28:969–76.
- [89] Jones RT. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol* 2002;42(Suppl 11):58–63.
- [90] Malit LA, Johnstone RE, Bourke DI, Kulp RA, Klein V, Smith TC. Intravenous delta9-Tetrahydrocannabinol: Effects of ventilatory control and cardiovascular dynamics. *Anesthesiology* 1975;42:666–73.
- [91] Gash A, Karliner JS, Janowsky D, Lake CR. Effects of smoking marihuana on left ventricular performance and plasma norepinephrine: studies in normal men. *Ann Intern Med* 1978;89:448–52.
- [92] Tashkin DP, Levisman JA, Abbasi AS, Shapiro BJ, Ellis NM. Short-term effects of smoked marihuana on left ventricular function in man. *Chest* 1977;72:20–6.

- [93] Prakash R, Aronow WS, Warren M, Lavery W, Gottschalk LA. Effects of marihuana and placebo marihuana smoking on hemodynamics in coronary disease. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:90–5.
- [94] Sidney S. Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol* 2002;42(Suppl 11):64–70.
- [95] Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering Myocardial Infarction by Marijuana. *Circulation* 2001;103:2805–9.
- [96] Sidney S, Beck JE, Tekawa IS, Quesenberry CP, Friedman GD. Marijuana use and mortality. *Am J Public Health* 1997;87:585–90.
- [97] Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986;38:1–20.
- [98] Mathew RJ, Wilson WH, Humphreys D, Lowe JV, Wiethe KE. Middle cerebral artery velocity during upright posture after marijuana smoking. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:173–8.
- [99] Hillard CJ. Endocannabinoids and vascular function. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294:27–32.
- [100] Disdier P, Granel B, Serratrice J, Constans J, Michon-Pasturel U, Hachulla E, et al. Cannabis arteritis revisited--ten new case reports. *Angiology* 2001;52:1–5.
- [101] Sarafian TA, Magallanes JA, Shau H, Tashkin D, Roth MD. Oxidative stress produced by marijuana smoke. An adverse effect enhanced by cannabinoids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:1286–93.