



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Complications neurovasculaires aiguës liées à la consommation de la cocaïne, des amphétamines et du cannabis

Acute neurovascular complications related to the abuse of cocaine, amphetamines, and cannabis

P. Hantson*

Louvain centre for toxicology and applied pharmacology, université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Reçu le 14 avril 2010 ; accepté le 3 mai 2010
Disponible sur Internet le 1 juin 2010

MOTS CLÉS

Cocaïne ;
Amphétamines ;
Cannabis ;
Accident vasculaire
hémorragique ;
Accident vasculaire
ischémique ;
Hémorragie
sous-arachnoïdienne ;
Vasospasme

KEYWORDS

Cocaine;
Amphetamines;
Cannabis;

Résumé La consommation aiguë mais également chronique de substances illicites telles que la cocaïne, les dérivés de l'amphétamine « ecstasy » ou le cannabis semble exposer à un risque accru de développer parmi une population particulièrement jeune des accidents vasculaires cérébraux tant hémorragiques qu'ischémiques. Le lien causal définitif reste souvent difficile à établir en raison de l'existence d'autres facteurs de risque associés. Parmi les mécanismes envisagés, il faut retenir plus particulièrement le rôle joué par l'hypertension artérielle et celui joué par un vasospasme cérébral qui serait à mettre en relation avec les propriétés vasoconstrictrices des substances. Un certain nombre de patients peuvent également être porteurs d'une anomalie vasculaire dont la rupture pourrait être favorisée par l'exposition à une substance illicite. Le pronostic fonctionnel des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral dans ce contexte dépend probablement de l'étendue des lésions initiales ; dans certaines entités comme l'hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale, l'exposition à la cocaïne pourrait augmenter le risque de développer un vasospasme symptomatique.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary The acute but also the chronic use of some illicit substances like cocaine, amphetamine derivatives "ecstasy" or cannabis seems to increase the risk in a young population to develop serious cerebrovascular accidents, either hemorrhagic or ischemic. The definitive causal relationship is difficult to establish, since patients usually present other risk factors. Among the possible mechanisms of neurological injury, arterial hypertension as well as vasospasm related to the potent vasoconstrictive properties of some illicit substances may play a significant

* Département des soins intensifs, cliniques St-Luc, avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique.
Adresse e-mail : philippe.hantson@uclouvain.be.

Stroke;
Subarachnoid
hemorrhage;
Vasospasm

role. Some patients will also present intracerebral bleeding after the rupture of a preexisting vascular lesion while under the influence of the illicit substance. The functional outcome of patients presenting a stroke after a toxic exposure will likely depend on the severity of the initial injury; in some cases, like in patients presenting aneurysmal subarachnoid hemorrhage, exposure to cocaine may increase the risk of symptomatic vasospasm.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

L'usage de substances illicites expose à un risque certain de complications neurologiques aiguës ou chroniques. Cette revue s'intéressera plus particulièrement aux effets neurovasculaires aigus observés après une exposition à la cocaïne, aux amphétamines et au cannabis.

Données épidémiologiques

Depuis plus de deux décennies, les données se sont accumulées en faveur d'un lien existant entre la survenue d'accidents vasculaires cérébraux chez de jeunes patients et l'utilisation de substances illicites. Certaines données suggèrent que l'implication des substances illicites dans la genèse d'infarctus cérébraux serait de l'ordre de 15 à 40% parmi une population jeune [1]. Ces données proviennent en grande partie d'observations cliniques isolées ou de séries. Elles sont documentées par les techniques d'imagerie habituelles ou les résultats autopsiques. Le lien causal direct reste cependant difficile à démontrer, en raison de la présence de facteurs confondants. Ainsi, dans certaines analyses rétrospectives, parmi les patients qui avaient présenté un accident ischémique cérébral alors que la détection urinaire pour l'ecstasy était positive, d'autres facteurs de risque co-existaient (diabète, hypertension, hyperlipidémie, tabagisme) [2].

Une grande étude transversale rétrospective a été réalisée dans tous les hôpitaux du Texas entre janvier 2000 et décembre 2003, basée sur les codes ICD-9-CM enregistrés à la sortie du patient [3]. Elle confirme que l'exposition à la cocaïne et aux amphétamines a bien augmenté dans la population concernée au cours de ces années. La cocaïne est la deuxième substance utilisée (après l'éthanol), alors que les amphétamines sont en cinquième position (précédées du cannabis et des opiacés). La progression de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux est la plus marquée pour les amphétamines. La distinction entre accident vasculaire hémorragique ($n=937$ patients) ou ischémique ($n=998$ patients) n'était disponible que pour l'année 2003. En admettant un lien causal fort, en 2003 au Texas, 14,4% des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques et 14,4% des accidents ischémiques seraient en relation avec l'usage d'amphétamines, de cocaïne, de cannabis et de tabac. L'analyse par régression logistique multivariée montre que le risque d'accidents vasculaires hémorragiques (mais pas ischémiques) paraît significativement augmenté par l'utilisation des amphétamines (risque relatif de 4,95). Le risque relatif de décès par accident vasculaire cérébral hémorragique est également plus élevé avec les amphétamines qu'avec la cocaïne.

La plupart des études rétrospectives ne font pas la distinction entre la fréquence d'utilisation de la cocaïne, la quantité, le type de produit et la voie d'administration. L'utilisation de cocaïne sous forme de « crack » est associée à des accidents vasculaires tant ischémiques qu'hémorragiques, alors que la cocaïne HCl serait davantage associée à des complications hémorragiques, surtout lorsqu'elle est utilisée par voie intraveineuse [4]. Par ailleurs, la consommation simultanée de cocaïne et d'éthanol aboutit à la formation d'un métabolite commun, le cocaéthylène, aux puissantes propriétés vasoconstrictrices [5]. L'influence de la consommation simultanée d'éthanol et de cocaïne ne peut pas être établie à partir des données existantes.

Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques

La cocaïne peut être responsable d'hémorragies intracérébrales potentiellement sévères. Il n'existe cependant pas de grande étude définissant la localisation préférentielle, les mécanismes physiopathologiques ou le pronostic des hémorragies cérébrales survenant dans le contexte de prise de cocaïne. En comparant rétrospectivement 45 patients répondant à cette pathologie à un groupe de 105 patients qui avaient présenté une hémorragie intracérébrale spontanée, Martin-Schild et al. ont identifié que les patients du groupe cocaïne n'étaient pas différents en âge ou en sexe (avec cependant une prédominance pour la race noire dans cette étude récente nord-américaine) [6]. Ils avaient une pression artérielle plus élevée et présentaient plus volontiers des hémorragies sous-corticales, avec plus fréquemment des hémorragies intraventriculaires ou des hémorragies dans le tronc cérébral (Fig. 1). Le pronostic fonctionnel des patients cocaïnomanes était non seulement plus médiocre, mais le risque de mortalité intrahospitalière était également trois fois plus élevé que chez les patients ne consommant pas de cocaïne.

Le rôle d'une malformation vasculaire (malformation artérioveineuse ou anévrisme) sous-jacente reste discuté. En présence d'une hypertension artérielle préexistante et d'une localisation sous-corticale de l'hémorragie, une anomalie vasculaire est rarement démontrée [7,8]. Cela ne serait pas forcément le cas pour les localisations lobaires [9,10].

Parmi les mécanismes physiopathologiques invoqués pour expliquer la survenue d'accidents vasculaires hémorragiques, il n'est pas surprenant de retrouver l'hypertension artérielle, qui devrait être la conséquence de l'activité hyperadrénergique induite par la cocaïne [11]. Cette



Figure 1 Patient de 46 ans, non hypertendu, avec une cirrhose post-hépatite C mais une coagulation normale, admis avec un score de Glasgow de 11/15 et une hémiparésie gauche. Tomodensitométrie cérébrale : volumineux hématomate intra-parenchymateux pariéto-occipital droit avec contamination ventriculaire. Présence de cocaïne et cocaéthylène dans le sang, de cannabis dans les urines.

hypertension artérielle pourrait être associée à des modifications de l'autorégulation cérébrale. Elle pourrait accroître le risque de rupture artérielle et de lésions de type ischémie-reperfusion [12].

Accidents vasculaires cérébraux ischémiques

Des accidents ischémiques cérébraux ont été décrits tant avec la cocaïne qu'avec les amphétamines. Plus récemment a été débattue l'association entre la consommation habituelle de cannabis et le risque d'accident vasculaire ischémique.

Cocaïne et amphétamines

La description des accidents vasculaires ischémiques est plus récente avec les amphétamines qu'avec la cocaïne. Les mécanismes restent également discutés même si l'hypothèse d'un vasospasme reste la plus probable [13]. La localisation des accidents ischémiques peut être aussi bien les hémisphères cérébraux, le thalamus, le tronc cérébral que la moelle [14]. Plusieurs mécanismes ont été envisagés pour cerner les complications vasculaires liées à l'utilisation de ces substances [15].

La théorie du *vasospasme* est celle la plus répandue, tant pour la cocaïne que pour les amphétamines [16]. Elle s'appuie le plus souvent sur une démonstration angiographique chez des patients victimes d'un accident ischémique [14] mais également sur des données expérimentales [17]. La cocaïne est un puissant vasoconstricteur en raison de ses propriétés sympathomimétiques liées à une inhibition de la

recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine dans les terminaisons nerveuses présynaptiques. Cependant, la cocaïne a aussi des effets directs sur les canaux calciques, en favorisant la libération intracellulaire de calcium à partir du réticulum sarcoplasmique dans les cellules musculaires lisses vasculaires cérébrales. Les données expérimentales concernant l'induction d'un vasospasme cérébral, soit par la cocaïne, soit par les amphétamines, sont cependant parfois contradictoires. Dans un modèle angiographique analysant le calibre du tronc basilaire de lapin, de faibles doses de cocaïne ou d'amphétamines produiraient même plutôt une vasodilatation, et même les plus fortes doses ne semblent pas produire une vasoconstriction significative, celle-ci n'étant finalement observée qu'en cas d'administration conjointe des deux substances [17]. De plus, les effets chroniques doivent probablement être distingués des effets aigus. Le vasospasme induit par la cocaïne pourrait être activé par l'action de l'endothéline-1. On retrouve en effet des concentrations plasmatiques élevées d'endothéline-1 chez les mères cocaïnomanes. Par ailleurs, dans des modèles de cultures de cellules endothéliales, la cocaïne provoque la libération d'endothéline-1 à partir de cellules endothéliales. La perfusion continue de cocaïne dans les citernes de la base du rat provoque un vasospasme du tronc basilaire qui peut être prévenu par l'administration d'un antagoniste du récepteur à l'endothéline [18].

La zone cérébrale la plus vulnérable aux effets vasculaires de l'ecstasy est le globus pallidus, une région riche en terminaisons nerveuses sérotoninergiques. Il a été suggéré que la libération locale de sérotonine sous l'influence de l'ecstasy pourrait interférer avec la « régulation de la microcirculation cérébrale ». L'utilisation chronique d'ecstasy pourrait provoquer une diminution de certaines populations neuronales sérotoninergiques, avec une régulation positive des récepteurs postsynaptiques 5-HT₂. Certaines données obtenues *in vivo* chez des consommateurs chroniques d'ecstasy suggèrent qu'il existerait une relation entre la densité des récepteurs 5-HT₂ cérébraux et les modifications du débit sanguin régional [19].

L'hypothèse d'une « vasculite » dans la genèse des accidents vasculaires ischémiques en relation avec l'utilisation de cocaïne ou d'ecstasy est de plus en plus remise en question [20–22]. Elle n'a pu être démontrée histologiquement que de façon très exceptionnelle [23,24]. La seule analyse de l'aspect angiographique ne permet pas d'affirmer l'existence de lésions de vasculite. Les séries autopsiques ne plaident pas en faveur de ce type de lésions [8].

L'activité de la cocaïne sur la fonction plaquettaire est bien démontrée *in vitro* : augmentation de la réponse à l'acide arachidonique, augmentation de la production de thromboxane et augmentation de l'agrégation plaquettaire. La transposition de ces données *in vivo* est plus difficile et en particulier les conséquences sur le débit sanguin cérébral [25]. Le rôle d'une « thrombose vasculaire » associée au vasospasme paraît moins évident. En particulier, il faudrait distinguer exposition aiguë et exposition chronique, cette dernière favorisant la progression de lésions athérosclérotiques [26].

On retrouve également l'« hypertension artérielle » comme facteur de risque des lésions ischémiques [27]. Lorsque des explorations angiographiques cérébrales ont été réalisées chez des patients consommateurs d'ecstasy

ayant présenté des complications neurovasculaires, des irrégularités de la paroi artérielle des vaisseaux intra- ou extracrâniens ont pu être montrées dans certains cas. Une des hypothèses est que l'hypertension artérielle qui accompagne la prise de ces substances puisse en cas de poussées itératives entraîner des microinfarctissements dans les vasa vasorum de la paroi artérielle et entraîner, particulièrement dans les vaisseaux de moyen calibre, une progression de l'athérosclérose [2].

Plus rarement encore, le mécanisme de l'accident vasculaire ischémique pourrait être de nature « embolique » chez les patients qui auraient développé une cardiomyopathie suite à l'utilisation chronique de cocaïne [28].

Enfin, du point de vue thérapeutique, il existe peu de données sur la sécurité de l'administration d'un traitement thrombolytique chez des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral dans le contexte de la prise de cocaïne. Des données limitées semblent montrer que l'administration d'un thrombolytique ne s'accompagne pas d'un risque accru d'effets secondaires dans ce groupe particulier [29].

Cannabis

En dépit de son utilisation extrêmement fréquente, le cannabis est assez rarement associé avec la survenue d'accidents ischémiques cérébraux. Des complications vasculaires cérébrales ont fait l'objet de publications isolées [30–34]. L'analyse épidémiologique de Westover et al. mentionnée plus haut suggèrent que le risque relatif d'accident ischémique est de 1,76 pour le cannabis (en comparaison avec un RR de 2,16 pour la nicotine) [3]. Il n'existe pas de données expérimentales convaincantes montrant que le cannabis a une action vasoconstrictrice cérébrale. Les descriptions cliniques, le plus souvent isolées, font habituellement mention d'une relation de temporalité entre la prise de cannabis et l'apparition d'un déficit neurologique, en l'absence de toute autre cause identifiable d'accident vasculaire ischémique. Cela ne suffit pourtant pas pour imputer la responsabilité au cannabis. La première publication documentée par une imagerie cérébrale correcte date de 1991 ; elle décrit la survenue d'un syndrome déficitaire (hémiparésie et dysarthrie) chez deux hommes jeunes qui présentaient des lésions ischémiques dans les ganglions de la base [35]. Le cas clinique le plus convaincant pour une relation causale est celui décrit par Mateo et al. en 2005, car ils rapportent trois épisodes d'ischémie cérébrale bien documentée par une résonance magnétique cérébrale dans le décours immédiat d'une consommation exagérée de cannabis [30]. Plusieurs mécanismes ont été invoqués pour expliquer d'éventuelles lésions ischémiques induites par le cannabis.

Une « hypotension » artérielle significative paraît peu probable. La théorie « vasospastique » est probablement plus acceptable, encore que le vasospasme soit rarement associé à des ischémies capsulo-striées. Assez récemment, un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible a été proposé pour expliquer une symptomatologie associant des céphalées en coup de tonnerre (*thunderclap headache* de la littérature anglo-saxonne) à des anomalies angiographiques particulières des artères cérébrales. Elles consistent en des rétrécissements pluri-étagés des artères cérébrales qui commencent dans le segment distal pour s'étendre ensuite aux

artères de moyen et gros calibre. Cette affection touche plus particulièrement les femmes entre 20 et 50 ans. Si l'évolution clinique est le plus souvent bénigne, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques ont cependant été rapportés. Une recherche de facteurs précipitants n'aboutit pas toujours, mais on retrouve malgré tout chez un nombre non négligeable de patients l'utilisation de substances vasoconstrictives (phényléphrine) ou de cannabis [36].

Une étiologie « embolique » est possible dans certains cas (par exemple, après un épisode de fibrillation auriculaire paroxystique), surtout compte tenu de la localisation capsulo-striée des lésions ischémiques.

Enfin l'hypothèse de lésions de « vasculite », souvent évoquée, n'a jamais pu être formellement démontrée dans les artères cérébrales, même s'il est admis que le cannabis puisse induire des lésions d'artérite dans la circulation périphérique qui ressemblent à celles observées dans la maladie de Berger.

Hémorragie sous-arachnoïdienne

La survenue d'une hémorragie méningée dans le décours d'une exposition à la cocaïne n'est pas rare [11,37,38]. L'incidence de rupture anévrysmale chez des patients présentant une hémorragie sous-arachnoïdienne dans un contexte d'utilisation de la cocaïne serait proche de 85%. Les patients seraient globalement plus jeunes et la taille de l'anévrysme serait plus petite que dans une population non exposée [39,40]. Il existe également une localisation préférentielle des anévrysmes dans la circulation antérieure [39–42].

La question se pose également de savoir si les patients cocaïnomanes qui ont présenté une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrysmale ont un pronostic plus sombre que les patients non exposés. Les observations de Simpson et al. et Oyesiku et al., Vannemreddy et al. ont plaidé dans ce sens, alors que Nanda et al. ne parvenaient pas à montrer la même relation [39,40,42,43]. Dans une autre série de 108 patients admis pour hémorragie méningée anévrysmale, 36 (33,3%) avaient utilisé de la cocaïne dans les 24 heures précédant l'admission [44]. Les hémorragies étaient répertoriées selon la classification de Hunt et Hess qui n'est plus fréquemment utilisée actuellement. Elle s'échelonne de 1 (patient asymptomatique ou paucisymptomatique) à 5 (patient comateux). Parmi les 36 patients qui avaient utilisé de la cocaïne, 20 (55,6%) avaient un score de 4 ou 5 dans la classification de Hunt et Hess (versus 11,1% dans le groupe témoin) Le risque de développer un vasospasme angiographique avec des répercussions cliniques était également beaucoup plus élevé dans le groupe cocaïne, avec un risque relatif de 2,8. Le pronostic fonctionnel final estimé par le Glasgow Outcome Scale était également nettement plus défavorable dans le groupe cocaïne. Ce pronostic plus défavorable était indépendant de la classification selon Hunt et Hess ou de la présence d'un vasospasme. Il reste difficile de déterminer quel serait le mécanisme exact par lequel la cocaïne modifierait à la fois la gravité de la présentation initiale et la sévérité du pronostic final.

L'étude de Conway et Tamargo s'est plus particulièrement intéressée à l'incidence du vasospasme lorsque

l'hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale a été associée à la prise de cocaïne [41]. Il est classiquement admis que le risque de vasospasme augmente avec la taille du caillot qui s'est formé après la rupture anévrismale. Outre ce facteur de risque, les auteurs ont trouvé que la cocaïne constituait un facteur de risque indépendant de développer un vasospasme symptomatique. Ces patients n'avaient pas cependant un moins bon pronostic fonctionnel final que les patients non exposés.

Conclusion

L'exposition à des substances illicites comme la cocaïne et les amphétamines, et, dans une mesure nettement moindre, le cannabis, expose à la survenue d'accidents neurovasculaires parmi une population jeune. Le lien causal direct n'est cependant pas formellement démontrable. L'utilisation chronique est également susceptible d'entraîner des modifications structurelles (progression de l'athérosclérose, déplétion neuronale et modification de la neurotransmission) qui peuvent également contribuer à une majoration des risques. La cocaïne (et probablement aussi l'ecstasy) possède des propriétés vasoconstrictrices qui semblent soutenir la physiopathologie d'un vasospasme pour expliquer les accidents vasculaires ischémiques, alors que les accidents vasculaires hémorragiques pourraient trouver leur origine dans les poussées hypertensives de nature adrénérgique et dans une perte de l'autorégulation cérébrale. Les lésions hémorragiques se retrouvent habituellement dans les territoires cérébraux entrepris lors des épisodes de poussée hypertensive non liée à une exposition toxique. L'existence d'une malformation vasculaire préalable aggrave vraisemblablement le risque de complications hémorragiques. Il reste difficile de déterminer si le pronostic des accidents vasculaires survenant dans ce contexte est plus péjoratif que dans une population non exposée à des substances illicites.

Conflit d'intérêt

Pas de conflit d'intérêt à déclarer.

Références

- [1] Sloan M, Kittner S, Rigamonti D, Price TR. Occurrence of stroke associated with use/abuse of drugs. *Neurology* 1991;41:1358–64.
- [2] Ho EL, Josephson SA, Lee HS, Smith WS. Cerebrovascular complications of methamphetamine use. *Neurocrit Care* 2009;10:295–305.
- [3] Westover AN, McBride S, Haley RW. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:495–502.
- [4] Levine SR, Brust JC, Futrell N, Brass LM, Blake D, Fayad P, et al. A comparative study of the cerebrovascular complications of cocaine: alkaloidal versus hydrochloride – a review. *Neurology* 1991;41:1173–7.
- [5] Farooq MU, Bhatt A, Patel MB. Neurotoxic and cardiotoxic effects of cocaine and ethanol. *J Med Toxicol* 2009;5:134–8.
- [6] Martin-Schild S, Albright KC, Hallevi H, Barreto AD, Philip M, Misra V, et al. Intracerebral hemorrhage in cocaine users. *Stroke* 2010;41:680–4.
- [7] Nalls G, Disher A, Daryabagi J, Zant Z, Eisenman J. Subcortical cerebral hemorrhages associated with cocaine abuse: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13:1–5.
- [8] Nolte KB, Brass LM, Fletterick CF. Intracranial hemorrhage associated with cocaine abuse: a prospective autopsy study. *Neurology* 1996;46:1291–6.
- [9] Toffol GJ, Biller J, Adams Jr HP. Nontraumatic intracerebral hemorrhage in young adults. *Arch Neurol* 1987;44:483–5.
- [10] Jacobs IG, Rozler MH, Kelly JK, Klein MA, Kling GA. Cocaine abuse: neurovascular complications. *Radiology* 1989;170:223–7.
- [11] Kibayashi K, Mastri AR, Hirsch CS. Cocaine induced intracerebral hemorrhage: analysis of predisposing factors and mechanisms causing hemorrhagic strokes. *Hum Pathol* 1995;26:659–63.
- [12] Kelly PA, Sharkey J, Philip R, Ritchie IM. Acute cocaine alters cerebral autoregulation in the rat neocortex. *Brain Res Bull* 1993;31:581–5.
- [13] De Silva DA, Wong MC, Lee MP, Chen CL, Chang HM. Amphetamine-associated ischemic stroke: clinical presentation and proposed pathogenesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007;16:185–6.
- [14] Levine SR, Brust JC, Futrell N, Ho KL, Blake D, Millikan CH, et al. Cerebrovascular complications of the use of "crack" form of alkaloidal cocaine. *N Engl J Med* 1990;323:699–704.
- [15] Treadwell SD, Robinson TG. Cocaine use and stroke. *Postgrad Med J* 2007;83:389–94.
- [16] He GQ, Zhang A, Altura BT, Altura BM. Cocaine-induced vasospasm and its possible mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268:1532–9.
- [17] Wang AM, Suojanen JN, Colucci VM, Rumbaugh CL, Hollenberg NK. Cocaine- and methamphetamine-induced acute cerebral vasospasm: an angiographic study in rabbits. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11:1141–6.
- [18] Fandino J, Sherman JD, Zuccarello M, Rapoport RM. Cocaine-induced endothelin-1 dependent spasm in rabbit basilar artery in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:158–61.
- [19] Reneman L, Habraken JBA, Majoie CBL, Booij J, den Heeten GJ. MDMA "Ecstasy" and its association with cerebrovascular accidents: preliminary findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1001–7.
- [20] Morrow PL, McQuillen JB. Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. *J Forensic Sci* 1993;38:732–8.
- [21] Tapia JF, Schumacher JM. Case 27 – 1993 – a 32-year-old man with the sudden onset of a right-sided headache and left hemiplegia and hemianesthesia. *N Engl J Med* 1993;329:117–24.
- [22] Toffol GJ, Biller J, Adams Jr HP. Nontraumatic intracerebral hemorrhage in young adults. *Arch Neurol* 1987;44:483–5.
- [23] Krendel DA, Ditter SM, Frankel MR, Ross WK. Biopsy-proven cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. *Neurology* 1990;40:1092–4.
- [24] Bostwick DG. Amphetamine induced vasculitis. *Hum Pathol* 1981;12:1031–3.
- [25] Kosten TR, Tucker K, Gottschalk PC, Rinder CS, Rinder HM. Platelet abnormalities associated with cerebral perfusion defects in cocaine dependence. *Biol Psychiatry* 2004;55:91–7.
- [26] Konzen JP, Levine SR, Garcia JH. Vasospasm and thrombus formation as possible mechanisms of stroke related to alkaloidal cocaine. *Stroke* 1995;26:1114–8.
- [27] Sen S, Silliman SL, Braitman LE. Vascular risk factors in cocaine users with stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1999;8:254–8.
- [28] Petty GW, Brust JCM, Tatemichi TK, Barr ML. Embolic stroke after smoking "crack" cocaine. *Stroke* 1990;21:1632–5.
- [29] Martin-Schild S, Albright KC, Misra V, Philip M, Barreto AD, Hallevi H, et al. Intravenous tissue plasminogen activator in patients with cocaine-associated acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:3635–7.

- [30] Mateo I, Pinedo A, Gomez-Beldarrain M, Basterretxea JM, Garcia-Monco JC. Recurrent stroke associated with cannabis use. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:435–7.
- [31] Geller T, Loftis L, Brink DS. Cerebellar infarction in adolescent males with acute marijuana use. *Pediatrics* 2004;113:e365–70.
- [32] Finsterer J, Christian P, Wolfgang K. Occipital stroke shortly after cannabis consumption. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106:305–8.
- [33] Mesec A, Rot U, Grad A. Cerebrovascular disease associated with marijuana abuse: a case report. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:284–5.
- [34] Thanvi BR, Treadwell SD. Cannabis and stroke: is there a link? *Postgrad Med J* 2009;85:80–3.
- [35] Zachariah S. Stroke after heavy marijuana smoking. *Stroke* 1991;22:406–9.
- [36] Ducros A, Boukobza A, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Brain* 2007;130:3091–101.
- [37] McEvoy AW, Kitchen ND, Thomas DG. Lesson of the week: intracerebral haemorrhage in young adults: the emerging importance of drug misuse. *BMJ* 2000;320:1322–4.
- [38] Daras M, Tuchman AJ, Koppel BS, Samkoff LM, Weitzner I, Marc J. Neurovascular complications of cocaine. *Acta Neurol Scand* 1994;90:124–9.
- [39] Oyesiku NM, Colohan AR, Barrow DL, Reisner A. Cocaine-induced aneurysmal rupture: an emergent negative factor in the natural history of intracranial aneurysms? *Neurosurgery* 1993;32:518–25.
- [40] Nanda A, Vannemreddy PS, Polin RS, Willis BK. Intracranial aneurysms and cocaine abuse: analysis of prognostic indicators. *Neurosurgery* 2000;46:1063–7.
- [41] Conway JE, Tamargo RJ. Cocaine use is an independent risk factor for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001;32:2338–41.
- [42] Simpson Jr RK, Fischer DK, Narayan RK, Cech DA, Robertson CS. Intravenous cocaine abuse and subarachnoid hemorrhage: effect on outcome. *Br J Neurosurg* 1990;4:27–30.
- [43] Vannemreddy P, Caldito G, Willis B, Nanda A. Influence of cocaine on ruptured intracranial aneurysms: a case control study of poor prognostic indicators. *J Neurosurg* 2008;108:470–6.
- [44] Howington JU, Kutz SC, Wilding GE, Awashti D. Cocaine use as a predictor of outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003;99:271–5.