



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



SÉRIE « SUBSTANCES ADDICTIVES »
Coordonnée par M. Underner, G. Peiffer et T. Urban

Asthme et usage de cannabis, de cocaïne ou d'héroïne



Asthma and cannabis, cocaine or heroin use

M. Underner^{a,*}, G. Peiffer^b, J. Perriot^c, N. Jaafari^a

^a Consultation de tabacologie, unité de recherche clinique, centre hospitalier Henri-Laborit, université de Poitiers, 370, avenue Jacques-Cœur, CS 10587, 86021 Poitiers cedex, France

^b Service de pneumologie, CHR Metz-Thionville, 57038 Metz, France

^c Dispensaire Émile-Roux, CLAT 63, centre de tabacologie, 63100 Clermont-Ferrand, France

Reçu le 17 février 2020 ; accepté le 9 avril 2020

Disponible sur Internet le 8 juillet 2020

MOTS CLÉS

Asthme ;
Bronchospasme ;
Cannabis ;
Cocaïne ;
Héroïne ;
Opiacés

Résumé

Introduction. – L'usage de cannabis, de cocaïne ou d'héroïne peut être responsable de complications pulmonaires parmi lesquelles figure l'asthme.

Objectifs. – L'objectif de cette revue systématique de la littérature est d'exposer les données concernant la relation entre la consommation de cannabis, de cocaïne ou d'héroïne et l'asthme.

Résultats. – L'usage de cannabis, de cocaïne ou d'héroïne par voie inhalée peut être responsable de symptômes respiratoires (toux, sifflements thoraciques), favoriser le développement d'un asthme, augmenter le risque d'exacerbation aiguë d'asthme (pouvant nécessiter une intubation et une ventilation invasive), voire des décès par asthme et diminuer l'observance du traitement de l'asthme. Le cannabis a un effet bronchodilatateur rapide. En revanche, sa consommation chronique provoque une diminution de la conductance spécifique des voies aériennes. Les études portant sur la diminution ou le déclin du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) sont discordantes.

Conclusion. – Une consommation de cannabis, de cocaïne ou d'héroïne doit être recherchée devant des symptômes respiratoires survenant chez des sujets jeunes et les praticiens doivent aider les usagers de ces substances illicites à arrêter leur consommation.

© 2020 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mike.underner@orange.fr (M. Underner).

KEYWORDS

Asthma;
Bronchospasm;
Cannabis;
Cocaine;
Heroin;
Opiates

Summary

Introduction. – The use of cannabis, cocaine or heroin can be responsible for many respiratory complications including asthma.

Objectives. – The aim of this systematic literature review of data was to expose the relations between cannabis, cocaine or heroin use and asthma.

Results. – Cannabis, cocaine or heroin use by inhalation may be responsible for respiratory symptoms (cough, wheezing), asthma onset, acute asthma exacerbations (which may require intubation and invasive ventilation) or deaths related to asthma. Lower adherence to asthma treatment is also observed. Cannabis induces a rapid bronchodilator effect. In contrast, its chronic use may induce a decrease in specific airway conductance. Studies on forced expiratory volume in one second (FEV1) reduction or decline are discordant.

Conclusion. – Cannabis, cocaine or heroin use must be considered in cases of acute respiratory symptoms or asthma exacerbation in young persons and practitioners must help illicit substance users to stop their consumption.

© 2020 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'asthme est une maladie hétérogène caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes aboutissant à une obstruction bronchique réversible. La complexité de sa prise en charge tient également dans la multiplicité des facteurs susceptibles d'induire et/ou d'aggraver l'asthme [1]. L'asthme est une des principales sources de dépense de santé en France car la morbidité associée est très lourde [2]. Sa prévalence en France, de 6 % à 7 % chez l'adulte, a doublé au cours des vingt dernières années [3]. La Société de pneumologie de langue française (SPLF), dans la mise à jour de ses recommandations pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes et adolescents, recommande de prendre en charge de façon optimale les comorbidités associées [2–4]. Le tabagisme et la consommation d'autres substances psychoactives (SPA) en font partie [5]. La consommation de SPA est une des causes d'exacerbation d'asthme [6]. L'étude cas-témoins de Gaeta et al. [7] montre une prévalence plus élevée de l'usage de SPA inhalées chez les asthmatiques, comparativement aux témoins (82 % vs 55 % ; $p < 0,024$).

Le cannabis (*Cannabis sativa*) contient plus de soixante substances cannabinoïdes dont deux d'entre elles, le delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol, ont des propriétés psychoactives. Le THC est une molécule lipophile, expliquant un relargage et des effets prolongés, dont la demi-vie est de 96 heures, avec une élimination en 10 à 30 jours après consommation d'un joint [8,9]. Les modalités de consommation du cannabis sont variées. Il peut être fumé seul, sous forme de cigarettes (herbe, marijuana) ou de résine mélangée à du tabac (joints), de pipes, avec un narghilé (chicha) ou sous la forme de « bang ». Le bang est une pipe à eau artisanale souvent confectionnée dans une bouteille en plastique, dont l'usage accroît la toxicité du cannabis. La fumée de chaque bouffée est chargée d'une grande quantité de particules de toutes tailles qui

se déposent dans tout l'arbre bronchique et atteignent les alvéoles [10]. Le mode de consommation le plus développé en France est le joint fumé (avec, en moyenne 0,4 g de cannabis par joint), ce qui rend plus difficile l'évaluation de la toxicité du cannabis seul. Le cannabis est la SPA la plus consommée après le tabac et la SPA illicite la plus consommée dans le monde [11,12]. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en 2017, 147 millions de personnes ont consommé du cannabis dans le monde (2,5 % de la population mondiale) [13]. En France, en 2017, 6,3 % des sujets âgés de 18 à 25 ans étaient des consommateurs réguliers de cannabis et 25 % des consommateurs de cannabis au cours des 30 derniers jours étaient des consommateurs quotidiens ou presque quotidiens [14].

La cocaïne et l'héroïne sont les deux SPA considérées comme les plus dangereuses pour la santé des usagers et pour la société, avec toutefois une surestimation de la perception des risques par la population générale, comparativement aux usagers de SPA et aux experts [15,16]. La cocaïne (chlorhydrate de cocaïne) est un alcaloïde naturel extrait de la feuille de coca (*Erythroxylon coca*), plante poussant en Amérique du Sud. La cocaïne base est connue sous les termes de « freebase » ou de « crack ». Elle est utilisée par voie intraveineuse (IV), par voie nasale (cocaïne prisée ou sniffée) ou par voie inhalée (cocaïne fumée). [17]. La cocaïne est le produit illicite le plus consommé en France après le cannabis. Le Baromètre Santé 2017 montre une augmentation de l'usage de cocaïne au cours de l'année chez les 18–64 ans en France (de 1,1 % en 2014 à 1,6 % en 2017) ; cette augmentation affecte surtout les 30–45 ans. En 2017, son expérimentation concernait 5,6 % des sujets âgés de 18 à 64 ans [18,19]. Les opiacés regroupent l'ensemble des dérivés de l'opium extraits du pavot (*Papaver somniferum*). L'héroïne (diamorphine ou diacétylmorphine) est le dérivé diacétylé de la morphine. Elle est utilisée sous forme de sel (chlorhydrate soluble dans l'eau et pouvant être injecté par voie IV ou sous forme de base libre

[freebase], plus adaptée à la consommation par voie nasale ou pulmonaire). L'héroïne peut être inhalée (« chasser le dragon »), consommée par voie nasale (sniff) ou IV [20]. La cocaïne et l'héroïne vendues sur le marché clandestin sont le plus souvent « allongées » par divers produits de coupe pouvant augmenter leur toxicité. Les opiacés restent les principales substances à l'origine des décès par surdose [21]. En France, la prévalence de l'expérimentation d'héroïne est de 1,5 % dans l'ensemble des 18–64 ans (2,5 % parmi les hommes et 0,6 % parmi les femmes) [19,22]. Le dispositif Tendances récentes et nouvelles drogues (TREND) de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), mis en place dans 8 agglomérations françaises (Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Metz, Paris, Rennes et Toulouse), constate une augmentation de l'offre d'héroïne en France entre 2016 et 2017, notamment de l'héroïne brune produite en Afghanistan [19,23].

L'usage de cannabis, de cocaïne ou d'héroïne est à l'origine de nombreuses complications respiratoires [24–30]. L'asthme fait partie des complications respiratoires associées à usage de tabac et des SPA illicites [31,32]. Alors que les effets du tabagisme sur les symptômes et les exacerbations d'asthme sont bien connus, ceux du cannabis, de la cocaïne et de l'héroïne le sont beaucoup moins [8,33,34]. L'usage de cannabis, de cocaïne et l'héroïne et leurs conséquences sur l'asthme représentent donc un enjeu majeur de santé publique. L'objectif de cette revue systématique de la littérature est d'exposer les données concernant la relation entre la consommation de SPA et l'asthme ainsi que les mécanismes physiopathologiques.

Méthode

Une recherche sur Medline a été réalisée sur la période 1980–2020 avec les mots-clés suivants : « *asthma* » (ou « *bronchospasm* ») et « *cannabis* » (ou « *marijuana* ») et « *cocaine* » (ou « *crack* ») et « *heroin* » (ou « *opiate** ») avec les limites « Title/Abstract ». Les critères d'éligibilité étaient : articles en langue anglaise ou française ; études portant sur l'asthme lié à l'usage de cannabis, de cocaïne ou d'héroïne (rapports de cas cliniques, études transversales, cas-témoins ou longitudinales [rétrospectives ou prospectives]). Ont été exclus les articles rédigés dans une langue autre que l'anglais ou le français, une consommation de SPA par ingestion exclusive, les articles traitant des effets somatiques non pulmonaires des SPA ou de leurs effets pulmonaires autres que l'asthme. Les données extraites étaient le type d'étude (rapport de cas, étude transversale, cas-témoins, longitudinale : rétrospective ou prospective), l'effectif, l'âge, le sex-ratio, la population étudiée, la nature de la SPA consommée et son mode de consommation (inhalée/fumée, sniffée ou injectée par voie IV) et les principaux résultats. L'extraction des données a permis d'identifier 183 publications dont 112 ont été retenues après une première sélection basée sur le titre, les mots-clés et la lecture du résumé. La sélection finale basée sur une double lecture (MU et GP) des articles entiers a retenu 60 publications.

Résultats

Asthme et cannabis

Consommation de cannabis et symptômes respiratoires

De nombreuses études ont montré une augmentation significative de la prévalence de la toux et des sifflements thoraciques chez les fumeurs de cannabis et de tabac [35,36] et chez des fumeurs exclusifs de cannabis, comparativement aux sujets n'ayant jamais fumé ni tabac ni cannabis [36–40]. En Nouvelle-Zélande, Aldington et al. [39] notaient également une association positive entre consommation exclusive de cannabis et développement d'un asthme après l'âge de 16 ans (odds ratio (OR) = 1,7 ; intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) : 1,0–2,9). D'autre part, plusieurs revues générales ont rapporté les effets de la fumée de cannabis sur les symptômes respiratoires [9,41–43]. Ces symptômes respiratoires peuvent se compliquer de pneumothorax [44–46].

Effet de l'arrêt de la consommation de cannabis sur les symptômes respiratoires

Tashkin et al. [40] notaient l'absence de différence significative de la prévalence de la toux et des sifflements thoraciques entre les ex-fumeurs exclusifs de cannabis et les sujets n'ayant jamais fumé ni tabac ni cannabis. Dans l'étude longitudinale de Hancox et al. [47] menée au Canada en population générale, 1037 adultes jeunes étaient suivis depuis l'âge de 18 ans jusqu'à l'âge de 38 ans. Un usage fréquent de cannabis (défini par un usage ≥ 52 fois au cours des 12 derniers mois) était associé à une augmentation de la prévalence de la toux matinale (OR = 1,97 ; IC95 % : 1,57–2,48 ; $p < 0,001$), de l'expectoration (OR = 2,31 ; IC95 % : 1,83–2,91 ; $p < 0,001$) et des sifflements thoraciques (OR = 1,55 ; IC95 % : 1,23–1,94 ; $p < 0,001$). Après ajustement sur l'usage de tabac, l'arrêt de la consommation de cannabis était associé à une diminution de la prévalence de ces trois symptômes, avec une prévalence identique à celle observée chez les sujets n'ayant jamais fumé de cannabis : toux (OR = 1,17 ; IC95 % : 0,79–1,74 ; $p < 0,001$), expectoration (OR = 0,91 ; IC95 % : 0,59–1,43 ; $p < 0,001$), sifflements thoraciques (OR = 1,21 ; IC95 % : 0,83–1,77 ; $p < 0,006$).

Consommation de cannabis et utilisation des médicaments de l'asthme

En Norvège, Bramness et von Soest [48], dans une enquête menée auprès d'adultes jeunes de la population générale suivis pendant 13 années, constataient, après ajustement sur le statut tabagique actuel, une association positive entre la délivrance de médicaments de l'asthme (bêta-2-adrénergiques et/ou corticostéroïdes inhalés [CSI]) par les pharmaciens et l'usage de cannabis au cours des 12 derniers mois (ORa = 1,71 ; IC95 % : 1,06–2,77 ; $p = 0,028$), comparativement aux sujets n'ayant jamais fumé de cannabis.

Consommation de cannabis et recours aux soins et admissions en soins intensifs

Les effets du cannabis fumé sur la santé ont été décrits par Polen et al. [49] en comparant 452 fumeurs quotidiens de

cannabis n'ayant jamais fumé de tabac et 450 sujets n'ayant jamais fumé ni tabac ni cannabis. Les consommateurs quotidiens de cannabis n'ayant jamais fumé de tabac avaient un risque significativement supérieur de consulter en externe pour pathologies respiratoires (risque relatif (RR) = 1,19 ; IC95 % : 1,01–1,41) ainsi qu'un risque élevé mais non significatif d'admission dans un hôpital pour une pathologie respiratoire (RR = 1,51 ; IC95 % : 0,93–2,46). Le travail rétrospectif de Baxter et al. [50] mené dans cinq états des États-Unis portait sur 1999 dossiers de patients asthmatiques adultes. Si les consommateurs de SPA consultaient moins souvent les structures de soins externes pour leur asthme que les non-consommateurs de SPA, on notait un recours plus fréquent au service des urgences pour asthme dans le New Jersey (OR = 1,14 ; IC95 % : 1–1,31) et en Géorgie (OR = 1,24 ; IC95 % : 1,04–1,48) ainsi que des hospitalisations plus fréquentes pour asthme en Géorgie (OR = 1,42 ; IC95 % : 1,03–1,95). Baxter et al. [51], dans cinq états des États-Unis, chez des patients souffrant d'un asthme persistant, constataient que la qualité des soins, évaluée par le nombre de prescription de traitements au long cours de l'asthme, était moins bonne chez les consommateurs de SPA par rapport aux sujets non-consommateurs de SPA dans quatre états, avec des OR variant de 0,63 (IC95 % : 0,47–0,88) à 0,75 (IC95 % : 0,62–0,92).

Asthme professionnel lié à l'exposition aux poussières de graines de *C. sativa*

En 1991, Vidal et al. [52] ont décrit chez un éleveur d'oiseaux le premier cas d'asthme professionnel provoqué par l'exposition aux poussières de graines de *C. sativa*. Les graines de *C. sativa* sont utilisées pour la fabrication de nourriture pour les oiseaux. Cet homme de 51 ans avait des antécédents d'asthme avec sensibilisation aux acariens (*D. pteronyssinus*). Lors de l'exposition aux graines de chanvre, il présentait rapidement une rhinorrhée, une dyspnée avec toux et des sifflements thoraciques. Il redevenait rapidement asymptomatique après l'arrêt de l'exposition. L'auscultation pulmonaire retrouvait des râles sibilants bilatéraux. La radiographie thoracique était normale. L'examen cytologique de l'expectoration montrait de nombreuses cellules inflammatoires dont 25 % de polynucléaires éosinophiles. Les explorations fonctionnelles respiratoires notaient une diminution du rapport VEMS/CVF à 42 %. Les IgE sériques totales étaient augmentées (249 UI/mL). Le prick-test cutané et l'intradermoréaction (IDR) avec des extraits de graines de *C. sativa* (prick-test : dilution de 1/10³ g/mL ; IDR : dilution de 1/10⁵ g/mL) étaient positifs. Le test de libération d'histamine par les basophiles était également positif, démontrant la présence d'IgE spécifiques vis-à-vis des extraits de *C. sativa* et une hypersensibilité immédiate aux graines de *C. sativa*. Il était observé, 10 minutes après le début du test de provocation bronchique aux extraits de *C. sativa* (dilution : 1/10⁶ g/mL), une diminution du VEMS de 31 % par rapport à sa valeur de base, avec un retour à cette valeur de base 45 minutes après l'arrêt du test. Il n'était pas constaté de réaction retardée. D'autre part, la prévalence de la sensibilisation aux pneumallergènes est significativement augmentée chez les consommateurs de cannabis [53].

Cannabis et fonction respiratoire

Une revue générale [54] fait la synthèse des effets du cannabis sur la fonction respiratoire. Le Tableau 1 présente la synthèse des principaux effets de la consommation chronique de cannabis sur les paramètres fonctionnels respiratoires.

Effets aigus et subaigus

Dans un travail de Tashkin et al. [55] mené chez des patients présentant un asthme stable, une bronchoconstriction avec diminution de la conductance spécifique des voies aériennes (sGaw) était d'abord provoquée par l'inhalation de métacholine ou par l'exercice. Comparativement au placebo (joint sans THC ou inhalation de sérum physiologique), l'inhalation de la fumée d'un joint contenant 2 % de THC ou l'inhalation d'isoprotérénol permettait la correction immédiate de la bronchoconstriction. Pour leur part, Williams et al. [56] ont testé les effets de l'inhalation de THC (200 µg), de salbutamol (100 µg) ou de « joint » placebo chez des sujets ayant un asthme stable avec syndrome obstructif réversible. Comparativement au placebo, l'inhalation de THC ou de salbutamol provoquait une amélioration significative ($p < 0,01$) du volume expiré maximal en une seconde (VEMS) et du débit expiratoire de pointe (DEP). L'augmentation du VEMS était atteinte plus rapidement après inhalation de salbutamol qu'après celle de THC ($p < 0,01$ après 5 minutes et $p < 0,02$ après 15 minutes). En revanche, après 1 heure, il n'y avait pas de différence significative de la bronchodilatation entre THC et salbutamol. Ainsi, à court terme, l'inhalation de fumée de cannabis a un effet bronchodilatateur chez les sujets sains et chez les asthmatiques, comme le salbutamol, mais sans effet supplémentaire et donc sans autre intérêt. Les effets subaigus de la fumée de cannabis ont été étudiés par Tashkin et al. [57] chez des jeunes fumeurs réguliers de « joints » sans antécédents respiratoires connus. La fonction respiratoire était évaluée avant et après une période variant de 47 à 59 jours pendant laquelle les sujets fumaient *ad libitum* des joints contenant 2,2 % de THC (consommation moyenne : 5,2 joints/jour). Comparativement aux paramètres respiratoires de base, il existait à la fin de la période d'étude une diminution significative du VEMS ($p < 0,01$), du débit expiré moyen entre 25 et 75 % de la capacité vitale (DEM 25–75) ($p < 0,001$), de la conductance spécifique des voies aériennes (sGaw) ($p < 0,001$) et du transfert du monoxyde de carbone (TLCO) ($p < 0,05$). Une corrélation entre la diminution de la conductance spécifique des voies aériennes (sGaw) et la consommation de cannabis était retrouvée ($r = 0,64$; $p < 0,01$).

Effets chroniques

Chez les fumeurs exclusifs de cannabis, il est retrouvé, comparativement aux non-fumeurs, une diminution significative de sGaw ($p < 0,001$) [39,58]. La plupart des travaux comparant le VEMS et le rapport VEMS/CVF retrouvaient une absence de différence significative entre les fumeurs exclusifs de cannabis et les non-fumeurs [38,39,58–60]. En revanche, l'étude de Bloom et al. [36] notait une diminution significative du rapport VEMS/CVF chez les fumeurs exclusifs de cannabis, comparativement aux non-fumeurs, mais uniquement chez les hommes. Deux études de cohorte [61,62] ne montraient pas de différence significative du

Tableau 1 Consommation de cannabis et paramètres fonctionnels respiratoires.		
Auteur	Type d'étude – Effectif Âge – Sexe	Résultats
<i>VEMS, VEMS/CVF, déclin du VEMS</i>		
Tashkin [59]	Transversale – $n = 189$	Différence NS du VEMS et du rapport VEMS/CVF [FC vs NF]
États-Unis – 1980	Âge _m : 24 ans – H : 100 %	
Bloom [36]	Transversale – $n = 990$	Diminution significative du rapport VEMS/CVF : uniquement chez les hommes ($p < 0,05$) [FC vs NF]
États-Unis – 1987	Âge _m : 28,2 ans – H/F : 0,96	
Sherman [60]	Transversale – $n = 63$	Différence NS du rapport VEMS/CVF [FC vs NF]
États-Unis – 1991	Âge _m : 34,5 ans – H/F : 2,9	
Sherrill [37]	Cohorte – $n = 856$ [suivi : 6 ans]	Déclin du VEMS et du rapport VEMS/CVF significativement plus important ($p < 0,05$) [FC vs NF]
États-Unis – 1991	Âge _m : 30 ans – H/F : 1,53	
Tashkin [61]	Cohorte – $n = 394$ [suivi : 8 ans]	Différence NS du déclin du VEMS [FC vs NF]
États-Unis – 1997	Âge _m : 33 ans – H/F : 2,1	
Taylor [62]	Cohorte – $n = 1037$ [suivi : 8 ans]	Différence NS du déclin du VEMS [FC vs NF]
Nouvelle-Zélande – 2002	Âge : 18 à 26 ans – H et F (% : ND)	
Moore [38]	Transversale – $n = 6\ 728$	Différence NS du rapport VEMS/CVF [FC vs NF]
États-Unis – 2005	Âge _m : 35,8 ans – H/F : 1,20	
Aldington [39]	Transversale – $n = 339$	Différence NS du rapport VEMS/CVF [FC vs NF]
Nouvelle-Zélande – 2007	Âge _m : 43,4 ans – H/F : 4	
Hancox [58]	Cohorte – $n = 972$ [suivi : 29 ans]	Différence NS du VEMS et du rapport VEMS/CVF [FC vs NF]
Nouvelle-Zélande – 2010	Âge : 17–32 ans – H/F : 1,1	
Pletcher [63]	Cohorte – $n = 5115$ [suivi : 20 ans]	Diminution NS du VEMS pour un usage de cannabis occasionnel ou régulier à faible dose cumulée
États-Unis – 2012	Âge : 18–30 ans ; Âge _m : 25 ans – H et F (% : ND)	Diminution significative du VEMS pour une consommation importante de cannabis (> 20 épisodes de consommation par mois) Déclin du VEMS de –3,2 mL par épisode de consommation de cannabis par mois (IC95 % : –5,8 à –0,6 ; $p = 0,02$) pour des consommations > 20 épisodes par mois [FC vs NF]
Kempker [64]	Cohorte – $n = 6723$ [suivi : 4 ans]	Pas d'association entre usage de cannabis < 20 JA et rapport VEMS/CVF < 70 %
États-Unis – 2015	Âge : 18–59 ans – H/F : 1,28	Association entre usage de cannabis > 20 JA et rapport VEMS/CVF < 70 % (OR = 2,1 ; IC95 % : 1,1–3,9 ; $p = 0,02$). Pour un usage > 20 JA, la diminution du rapport VEMS/CVF est liée à une augmentation de la CVF et non à une diminution du VEMS [FC vs NF]
<i>Conductance spécifique des voies aériennes (sGaw)</i>		
Aldington [39]	Cohorte – $n = 1037$ [suivi : 8 ans]	Diminution de la sGaw ($p < 0,001$) [FC vs NF]
Nouvelle-Zélande – 2007	Âge _m : 43,4 ans – H et F	

Tableau 1 (Continued)		
Auteur	Type d'étude – Effectif Âge – Sexe	Résultats
Hancox [58] Nouvelle- Zélande – 2010 <i>Transfert du monoxyde de carbone (TLCO)</i>	Cohorte – $n=972$ [suivi : 29 ans] Âge : 17–32 ans – H/F : 1,1	Diminution la sGaw ($p < 0,010$) [FC vs NF]
Tilles [65] États-Unis – 1986	Transversale – $n=68$ Âge _m : 28 ans – F : 100 %	FC vs NF : différence NS du TLCO
Tashkin [35] États-Unis – 1987	Transversale – $n=446$ Âge _m : 32,6 ans – H/F : 2	FC vs NF : différence NS du TLCO
Sherman [60] États-Unis – 1991	Transversale – $n=63$ Âge _m : 34,5 ans – H/F : 2,9	Différence NS du TLCO [FC vs NF]
Aldington [39] Nouvelle- Zélande – 2007	Cohorte – $n=1037$ [suivi : 8 ans] Âge _m : 43,4 ans – H et F	Différence NS du TLCO rapporté au volume alvéolaire (TLCO/VA) [FC vs NF]
Hancox [58] Nouvelle- Zélande – 2010 <i>Hyperréactivité bronchique (HRB)</i>	Cohorte – $n=972$ [suivi : 29 ans] Âge : 17–32 ans – H/F : 1,1	Différence NS du TLCO et du rapport TLCO/VA [FC vs NF]
Hernandez [66] États-Unis – 1981	Transversale – $n=23$ Âge _m : 29,5 ans – H/F : 0,9	Différence NS de l'HRB à l'histamine [FC vs NF]
Tashkin [67] États-Unis – 1993	Transversale – $n=542$ Âge _m : 34,8 ans – H/F : 5,3	Différence NS de l'HRB à la métacholine [FC vs NF]

H/F : sex-ratio ; H : hommes ; F : femmes ; Âge_m : âge moyen ; JA : joints-années ; sGaw : conductance spécifique des voies aériennes ; VEMS : volume expiré maximum en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; TLCO : transfert du monoxyde de carbone ; TLCO/VA : transfert du monoxyde de carbone rapporté au volume alvéolaire ; FC : fumeurs exclusifs de cannabis ; NF : non-fumeurs ; NS : non significatif ; ND : non disponible.

déclin du VEMS entre fumeurs exclusifs de cannabis et non-fumeurs. En revanche, Sherrill et al. [37] retrouvaient un déclin du VEMS significativement plus important chez les fumeurs exclusifs de cannabis que chez les non-fumeurs. L'analyse de Pletcher et al. [63], menée à partir de l'étude longitudinale *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDYA), évaluait la fonction respiratoire sur une période de 20 ans chez 5115 sujets de la population générale. L'usage occasionnel ou régulier de cannabis (associé au tabac) à faible dose cumulée ne modifiait pas de façon significative le VEMS et la CVF. En revanche, ces deux paramètres étaient altérés pour des fortes consommations de cannabis (supérieures à 20 épisodes de consommation par mois). Pour des consommations supérieures à 20 épisodes par mois, le déclin du VEMS était de $-3,2$ mL par épisode de consommation de cannabis par mois (IC95 % : $-5,8$ à $-0,6$; $p=0,02$). Pour Kempker et al. [64], la prévalence, en population générale, de l'usage vie entière de cannabis associé à du tabac (avoir déjà fumé un joint au moins une fois) était de 59,1 % et celle de l'usage actuel (usage au cours des 30 derniers jours) était de 12,2 %. Il n'était pas noté d'association entre un usage de cannabis compris entre 1 et 5 joint-année (JA), d'une part, et entre 6 et 20 JA, d'autre part, et un rapport VEMS/CVF inférieur à 70 % (OR=1,1 ; IC95 % : 0,7–1,6 ; $p=0,8$ et OR=1,2 ; IC95 % : 0,8–1,8 ; $p=0,4$, respectivement). Toutefois, il était noté une association entre un usage de cannabis supérieur à 20 JA et un rapport VEMS/CVF inférieur à 70 % (OR=2,1 ; IC95 % : 1,1–3,9 ; $p=0,02$). Dans cette étude, pour chaque JA supplémentaire consommé, il n'était pas observé de modification du pourcentage de la valeur prédite moyenne du VEMS ($0,02 \pm 0,02$ % ; $p=1,00$), mais une augmentation de la valeur moyenne prédite de la CVF ($0,07 \pm 0,02$ % ; $p=0,004$), ainsi qu'une diminution du rapport VEMS/CVF ($-0,03 \pm 0,01$ % ; $p=0,02$). Ainsi, pour un usage supérieur à 20 JA, la diminution du rapport VEMS/CVF était liée à une augmentation de la CVF et non à une diminution du VEMS (comme observé au cours des maladies pulmonaires obstructives). Toutes les études comparant les fumeurs exclusifs de cannabis et les non-fumeurs ne retrouvaient pas de différence significative du TLCO ou du transfert du monoxyde de carbone rapporté au volume alvéolaire [35,39,58,60,65]. En revanche, il est observé une diminution significative du TLCO chez les fumeurs de cannabis et de tabac, comparativement aux non-fumeurs [35,65]. Deux études ont comparé l'hyperréactivité bronchique (HRB) chez les fumeurs exclusifs de cannabis et chez les non-fumeurs. Aucune différence significative pour l'HRB à l'histamine [66] et à la métacholine [67] n'a été mise en évidence.

Asthme et cocaïne

Symptômes respiratoires

Chez les fumeurs de cocaïne, la prévalence de la toux varie de 23 % à 61 % et celle des sifflements thoraciques de 29 % à 50 % [68,69].

Asthme

À la suite de la description par Waldbott [70] en 1932, du premier cas d'asthme induit par la cocaïne chez une jeune fille ayant reçu de la cocaïne par voie nasale pour

une anesthésie locale, plusieurs cas d'asthme provoqué par l'usage de cocaïne inhalée (sniffée et/ou fumée) ont été publiés [71–74] (Tableau 2). La patiente de Averbach et al. [74] ainsi que trois des six patients de Rubin et Neugarten [72] présentaient un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) ayant nécessité intubation et ventilation assistée. L'évolution était lentement favorable. Rao et al. [73] ont décrit un cas d'asthme fatal chez un fumeur de crack. L'autopsie conclut à une encéphalopathie anoxique due à un bronchospasme aigu irréversible. D'autres études ont montré que l'usage de cocaïne augmentait significativement le risque d'exacerbation d'asthme pouvant nécessiter une admission en service de soins intensifs, une intubation et une ventilation assistée [75–78]. Chez 102 patients dont le décès était attribué à un asthme, l'analyse toxicologique sanguine était positive dans 14,1 % des cas pour la cocaïne et/ou la benzoylecgonine (principal métabolite de la cocaïne) [79]. Enfin, l'observance du traitement de l'asthme est moins bonne chez les consommateurs de cocaïne que chez ceux n'en utilisant pas [78].

Asthme et héroïne

Rapports de cas cliniques

Sept articles regroupant 21 patients ont rapporté des cas d'asthme chez des consommateurs d'héroïne inhalée ou, plus rarement, sniffée ou injectée par voie IV [6,80–85] (Tableau 3). Dans 57 % des cas, une IRA souvent associée à un arrêt cardiorespiratoire nécessitant une ventilation invasive était notée ; l'évolution était fatale chez trois patients [83,84]. Deux sujets avaient eu une autopsie retrouvant des bouchons muqueux intrabronchiques diffus et une inflammation de la muqueuse bronchique.

Relations entre asthme et usage exclusif d'héroïne

Chez des sujets asthmatiques, Ghodse et Myles [86] retrouvaient une relation temporelle entre l'usage d'opiacés et l'asthme (asthme débutant avec l'usage des opiacés) dans 28 % des cas (Tableau 4). Cette proportion était nettement plus élevée chez les femmes (44 %) que chez les hommes (17 %). Choi et al. [87] ont constaté une association positive entre usage d'héroïne inhalée et exacerbation de l'asthme : OR = 7,0 (IC95 % : 4,7–10,4) ; $p < 0,001$; association non retrouvée pour l'héroïne injectée en IV : OR = 1,2 (IC95 % : 0,3–4,9) ; $p = 0,68$. Dans l'étude cas-témoins de Krantz et al. [88], les patients admis en soins intensifs pour un asthme grave ont une consommation déclarée d'héroïne plus fréquente (41,3 % vs 12,5 % ; $p = 0,006$) et des tests urinaires pour les opiacés plus souvent positifs que ceux admis pour acidocétose diabétique (60 % vs 7 % ; $p = 0,001$). D'autre part, 56 % des patients admis en soins intensifs pour asthme grave déclaraient que la consommation d'héroïne déclenchait ou aggravait leur asthme. Pour Levine et al. [76], les consommateurs d'héroïne étaient plus souvent intubés que les non-consommateurs (17,0 % vs 2,3 % ; $p = 0,0036$). Chez des patients hospitalisés pour exacerbation d'asthme, Doshi et al. [77] retrouvaient un recours plus fréquent à la ventilation invasive chez les consommateurs d'héroïne (40 % vs 25,9 % ; OR = 1,90 [IC95 % : 1,01–3,56] ; $p = 0,043$). Chez des sujets qui sniffaient de l'héroïne et

Tableau 2 Asthme lié à la consommation de cocaïne inhalée : rapports de cas cliniques.

Auteur Pays – Année	Sexe Âge (années) Mode de consommation de la cocaïne	Antécédent d'asthme Délai entre le début de la consommation de cocaïne et l'apparition des symptômes	Signes cliniques	Évolution
<i>Rebhun [71]</i> <i>Etats-Unis – 1988</i>				
Cas 1	H – 33 Sniffé pendant 3 ans puis fumée (<i>freebase</i>)	Asthme et rhinite depuis 1 an (4 mois après le début de la consommation de cocaïne)	Dyspnée nocturne, toux, sifflements thoraciques, asthme d'effort Râles sibilants	Favorable (BD inhalés, CSI)
Cas 2	F – 22 Fumée (<i>freebase</i>) pendant 6 mois	Non Délai : 2 mois après l'arrêt de la cocaïne	Dyspnée, toux Ronchi prédominant au niveau du poumon droit	Favorable (BD inhalés, CSI, cromoglycate de sodium)
Cas 3	H – 25 Sniffée puis fumée (<i>freebase</i>)	Asthme dans l'enfance Pollinose Délai : ND	Dyspnée, toux (depuis l'usage de cocaïne fumée) Absence de sifflements thoraciques	Favorable (BD inhalés, théophylline orale)
<i>Rubin et Neugarten [72]</i> <i>Etats-Unis – 1990</i>	Série de 6 patients H + F Âge : 27–38 ans Sniffée ou fumée (<i>crack</i>)	Asthme connu chez les 6 patients Délai : immédiat (pendant la consommation) à plusieurs heures	Dyspnée sévère Râles sibilants	Favorable (les 6 patients) BD et corticothérapie par voie générale Intubation et ventilation assistée pour IRA (<i>n</i> = 3)
<i>Rao [73]</i> <i>Etats-Unis – 1990</i>	H – 28 Fumée (<i>crack</i>)	Asthme dans l'enfance Délai : 4 heures	Crise d'asthme sévère avec IRA Râles sibilants 5 heures plus tard : dyspnée majeure puis arrêt cardiorespiratoire et coma	Épisode 1 : évolution favorable (épinéphrine, aminophylline, BD en nébulisation) Épisode 2 : décès par encéphalopathie anoxique (bronchospasme aigu malgré la ventilation assistée)
<i>Averbach [74]</i> <i>Etats-Unis – 1996</i>	F – 32 Sniffée	Asthme depuis l'enfance (aucun traitement lors de l'épisode actuel) Délai : dès la fin de la prise de cocaïne	Dyspnée d'aggravation progressive sur 24 heures puis IRA, râles sibilants	Lentement favorable en 10 jours (intubation, ventilation assistée, corticoïdes IV, aminophylline IV, BD en nébulisation, antibiotiques)

H : homme ; F : femme ; IRA : insuffisance respiratoire aiguë ; BD : bronchodilatateur ; CSI : corticostéroïde inhalé ; IV : intraveineux ; ND : non disponible.

Tableau 3 Asthme lié à l'usage d'héroïne : rapports de cas cliniques.

Auteur Année – Pays	Sexe Âge (années) Mode de consommation de l'héroïne	Antécédent d'asthme Délai entre le début de la consommation d'héroïne et l'apparition des symptômes	Signes cliniques	Évolution
<i>Anderson [80]</i>				
<i>1986 – Royaume-Uni</i>				
Cas 1	F – 21 IV	Non 6 mois	Dyspnée sévère, sifflements thoraciques	Rapidement favorable (BD et corticothérapie)
Cas 2	F – 20 IV	ND Dès le début de la consommation IV	Toux, expectoration, dyspnée, sifflements thoraciques	Rapidement favorable (BD et corticothérapie)
<i>Oliver [81]</i>				
<i>1986 – Royaume-Uni</i>				
Cas 1	H – 27 Inhalation	Non	Dyspnée d'aggravation rapide, sifflements thoracique	Rapidement favorable (BD en nébulisation)
Cas 2	H – 26 Inhalée	Asthme dans l'enfance Délai : ND	Dyspnée, râles sibilants	Rapidement favorable (BD et corticothérapie)
Cas 3	H – 32 Inhalée	Non Délai : ND	Dyspnée intense, cyanose	Rapidement favorable sous BD
<i>Hughes et Calverley [83]</i>				
<i>1988 – Royaume-Uni</i>				
Cas 1	F – 19 Inhalée	Asthme de l'enfance Délai : 6 mois	Bronchospasme sévère avec arrêt cardiorespiratoire et convulsions	Défavorable : décès malgré la réanimation
Cas 2	H – 23 Inhalée	Asthme aigu grave il y a 3 mois Délai : 4 ans	Arrêt cardiorespiratoire, fibrillation ventriculaire	Défavorable : décès malgré la réanimation
Cas 3	F – 17 Inhalée	Asthme depuis l'âge de 3 1/2 ans	IRA, sifflements thoraciques Syndrome de sevrage aux opiacés	Favorable en 48 h (après ventilation invasive)
<i>Merigian et Blaho [84]</i>				
<i>1995 – Etats-Unis</i>				
	H – 35 Sniffée	Asthme depuis plusieurs années 24 épisodes d'exacerbation au cours des 6 derniers mois	Dyspnée, sifflements thoraciques, coma	Défavorable : décès malgré la réanimation
<i>Cygan [85]</i>				
<i>2000 – Etats-Unis</i>				
Cas 1	F - 30 Sniffée	Oui Délai : ND	Dyspnée aiguë, sibilants diffus, IRA avec arrêt cardiorespiratoire	Favorable en 10 j (après ventilation invasive)
Cas 2	F – 36 Sniffée	Oui Délai : ND	Dyspnée aiguë, sibilants diffus, IRA avec arrêt cardiorespiratoire	Favorable en 14 j (après ventilation invasive)
Cas 3	H – 46 Sniffée	Oui Délai : ND	Dyspnée aiguë, sibilants diffus, IRA	Favorable en 5 j (après ventilation invasive)
Cas 4	H – 26 Inhalée	Oui Délai : ND	Dyspnée aiguë, sibilants diffus, IRA	Favorable en 9 j (après ventilation invasive)
Cas 5	H – 39 Inhalée	Oui Délai : ND	Dyspnée aiguë, sibilants diffus, IRA	Favorable en 9 j (sans ventilation assistée)
<i>Moreau [6]</i>				
<i>2015 – France</i>				
<i>del los Santos-Sastre [82]</i>				
<i>1986 – Espagne</i>				
Série de 6 cas	H : 100 % Âge : 22 à 28 ans Inhalée	Non Délai : quelques jours à 18 mois	Dyspnée, sifflements thoraciques	Favorable sous traitement médicamenteux ambulatoire

H : homme ; F : femme ; IV : intraveineux ; IRA : insuffisance respiratoire aiguë ; BD : bronchodilatateurs ; ND : non disponible.

Tableau 4 Asthme et usage d'héroïne. Études cas-témoins, rétrospectives et pilotes prospectives.

Auteur	Étude – Effectif Âge – Sexe	Résultats
Ghodse et Myles [86] Royaume-Uni – 1987	Rétrospective – $n=2276$ Âge : ND – H/F : 3	Relation temporelle entre usage d'héroïne et asthme chez 28 % des sujets
Choi [87] Etats-Unis – 2015	Rétrospective – $n=11\,397$ Âge _m : 51 ans – H/F : 1,4	Association positive entre usage d'héroïne inhalée et exacerbation d'asthme ($p < 0,001$), sans association pour l'héroïne IV ($p=0,68$)
Krantz [88] Etats-Unis – 2003	Cas-témoins Cas : 84 (asthme sévère) Témoins : 42 (acidocétose diabétique) Âge _m : 35 ans – H/F : 1,8	Les patients admis en soins intensifs pour un asthme grave (vs ceux admis pour acidocétose diabétique) ont une prévalence de l'usage déclaré d'héroïne plus élevée (41,3 % vs 12,5 % ; $p=0,006$) et de la positivité des tests urinaires pour les opiacés plus élevée (60 % vs 7 % ; $p=0,001$). De plus, 56 % d'entre eux déclaraient que la consommation d'héroïne déclenchait ou aggravait leur asthme
Levine [76] Etats-Unis – 2005	Rétrospective – $n=152$ Âge _m : 43,2 ans – H/F : 0,6	Intubation plus fréquente chez les consommateurs d'héroïne hospitalisés pour une exacerbation d'asthme (vs non-consommateurs) : 17,0 % vs 2,3 % ($p=0,0036$)
Doshi [77] Etats-Unis – 2016	Rétrospective – $n=218$ (exacerbation d'asthme) Âge _m : 48,3 ans – H/F : 0,78	Augmentation de la prévalence de la consommation d'héroïne chez des patients ayant nécessité une ventilation invasive (vs ceux n'en ayant pas nécessité) : 40 % vs 25,9 % ; OR = 1,90 ; IC95 % (1,01–3,56) ; $p=0,043$
Weeks [89] Etats-Unis – 2016	Pilote prospective – $n=30$ (admission aux urgences pour asthme) Âge _m : 47,5 ans – H/F : 0,43	77 % des sujets pensent que l'héroïne aggrave leur asthme et 90 % disent qu'un professionnel de santé leur a déjà expliqué ses effets nocifs sur l'asthme
Tataris [90] Etats-Unis – 2013	Rétrospective – $n=21$ Âge : ND – H et F (% : ND)	Effets de la nébulisation de naloxone (seule ou associée à un traitement bronchodilatateur) chez des consommateurs d'héroïne ayant un asthme induit par les opiacés : amélioration clinique : 68 % ; absence d'amélioration clinique : 21 % ; aggravation (sans intubation) : 10 %

H : homme ; F : femme ; H/F : sex-ratio ; Âge_m : âge moyen ; IV : intraveineux ; ND : non disponible.

se présentaient aux urgences pour asthme, Weeks et al. [89] signalaient que la majorité d'entre eux (77 %) pensaient que l'usage d'héroïne aggravait leur asthme. Tataris et al. [90] se sont intéressés aux effets de la nébulisation de naloxone (antagoniste des récepteurs opiacés), administrée au service des urgences, chez des sujets conscients suspects d'avoir un bronchospasme induit par les opiacés ; une amélioration clinique après nébulisation de naloxone seule ou associée à un traitement bronchodilatateur (salbutamol et/ou bromure d'ipratropium) était notée chez 68 % des patients ; en revanche, 21 % d'entre eux ne présentaient pas d'amélioration clinique et 10 % des sujets avaient une aggravation de leur état clinique (sans toutefois nécessiter d'intubation).

Relations entre asthme et consommation mixte de cocaïne et d'héroïne

Une étude espagnole [91] constatait une prévalence de l'asthme plus élevée chez les sujets inhalant un mélange d'héroïne et de cocaïne que chez les témoins (22,02 % vs 8,19 % ; $p < 0,01$). D'autre part, le début de l'asthme coïncidait avec le début de l'inhalation du mélange d'héroïne et de cocaïne chez 31,4 % des sujets. Doshi et al. [78] ont montré que, comparativement aux sujets consommant de l'héroïne et/ou de la cocaïne, l'observance thérapeutique était meilleure chez ceux n'en utilisant pas, avec une prise plus fréquente de la corticothérapie inhalée (48,9 % vs 32,9 % ; $p < 0,003$) ou systémique (28,6 % vs 15,3 % ; $p < 0,003$). De plus, ceux qui en consommaient avaient moins souvent un médecin traitant (50,6 % vs 68,9 % ; $p = 0,007$). Un autre travail de Doshi et al. [77] réalisé chez des patients hospitalisés pour exacerbation d'asthme montrait que, comparativement aux non-consommateurs de SPA, ceux utilisant de l'héroïne et/ou de la cocaïne étaient plus souvent admis en soins intensifs (54,1 % vs 38,3 % ; $p < 0,05$), plus fréquemment intubés (56,5 % vs 29,3 % ; $p < 0,001$) avec un recours plus fréquent à une ventilation invasive (35,3 % vs 23,3 % ; $p = 0,05$). Chez 102 sujets dont le décès était attribué à un asthme, l'analyse toxicologique sanguine était positive dans 31,5 % des cas pour des SPA et dans 9 % des cas pour les opiacés [79]. Enfin, dans la série de Hlavaty et al. [92], une autopsie était réalisée chez 94 sujets décédés subitement. Dans 72 % des cas, l'asthme était mentionné comme cause du décès. Dans 29,4 % des cas, l'analyse toxicologique sanguine était positive pour des SPA dont les opiacés (10,6 % des cas).

Discussion

L'asthme est l'une des complications respiratoires associées à usage de cannabis, de cocaïne ou d'héroïne. Le [Tableau 5](#) résume les principales complications respiratoires liées à la consommation de ces trois SPA illicites.

Limite de cette revue générale

Elle a reposé sur le moteur de recherche le plus efficient (Medline) mais qui sur-représente les publications en langue anglaise et exclut une partie des publications des pays où le cannabis est d'usage courant. Il n'a pas été effectué de

recherche dans la littérature dite « grise ». Néanmoins, il paraît légitime de penser que le biais de publication ainsi constitué est d'ampleur limitée compte tenu du sujet traité.

Différences entre consommation de SPA et tabagisme

Les fumeurs de SPA illicites ont une technique d'inhalation différente de celle des fumeurs de tabac [8]. Le volume des bouffées est supérieur et l'inhalation est plus rapide et plus profonde. La durée de rétention pulmonaire est plus importante, avec arrêt de la respiration de plusieurs secondes en fin d'inhalation (4 fois plus long chez les fumeurs de cannabis que chez les fumeurs de tabac). Ces différences dans la façon de fumer sont destinées à augmenter l'absorption des alcaloïdes des différentes SPA afin d'en augmenter ses effets psychiques [29]. Elles peuvent induire une augmentation brutale de la pression intra-alvéolaire provoquant une rupture de la paroi alvéolaire et une diffusion de l'air à travers les espaces interstitiels en progressant le long des axes broncho-vasculaires. Ce phénomène est appelé « effet Macklin » [93]. Ces différents mécanismes, notamment lors d'une inspiration profonde et forcée avec fermeture de la bouche et du nez (manœuvre de Müller) ou au cours d'une expiration forcée à glotte fermée avec apnée prolongée (manœuvre de Valsalva), peuvent provoquer une brèche alvéolaire à l'origine d'un épanchement aérien (pneumothorax, pneumomédiastin, pneumopéricarde, pneumopéritoine, voire même d'un pneumorachis) [94–99]. Concernant l'usage de cannabis, bien que les fumeurs de joints consomment des quantités de produit moins importantes que les fumeurs de tabac, l'exposition pulmonaire à la fumée est 4 fois plus élevée chez les fumeurs de joints [9,56]. Selon Aldington et al. [39], un « joint » de cannabis équivaldrait à 2,5 à 3 cigarettes de tabac en termes de conséquence sur la fonction pulmonaire.

Consommation associée de cannabis et de tabac

Karila et al. [100] ont montré que les consommateurs de SPA fument plus, ont une dépendance tabagique plus importante et sont plus vulnérables aux effets du tabac que les sujets de la population générale. Chez les polyconsommateurs de SPA, il est parfois difficile de faire la part de ce qui revient à l'usage d'une SPA, lors d'une exacerbation d'asthme. Il est difficile d'avoir des groupes de fumeurs purs de cannabis sans consommation associée de tabac. En Europe et en France, la plupart des consommateurs fument le cannabis sous forme de joints (résine mélangée à du tabac) [101]. La plupart des études expriment la consommation de cannabis en JA : (1 JA correspond à 1 joint fumé par jour pendant 1 an). Ce mode de calcul ne prend pas en compte de la quantité souvent variable de feuilles de cannabis utilisées pour fabriquer un joint. Les études menées en Nouvelle-Zélande sont intéressantes car, dans ce pays, le cannabis est le plus souvent fumé seul, sans association au tabac [39] ce qui permet de corrélérer les conséquences respiratoires de l'inhalation de cannabis et de distinguer les risques propres du tabac et du cannabis. Tan et al. [102] ne retrouvaient pas d'association positive entre

Tableau 5 Complications respiratoires liées à la consommation de cannabis, de cocaïne et d'héroïne (modifié d'après Mayaud et al. [26], Terra-Filho et al. [17], Restrepo et al. [30], Mégarbane et Chevillard [29], Urban et Hureauux [27], Underner et al. [25]).

Symptômes Pathologies	Cannabis	Cocaïne	Héroïne
Symptômes respiratoires	Toux, expectoration, dyspnée, sifflements thoraciques	Toux, expectoration noirâtre, hémoptysies, dyspnée, sifflements thoraciques, douleurs thoraciques	Toux, expectoration, dyspnée, sifflements thoraciques
Épanchements gazeux intrathoraciques	Pneumothorax Pneumomédiastin Pneumorachis	Pneumothorax Pneumomédiastin Pneumopéricarde	Pneumothorax Pneumomédiastin
Pathologies bronchiques	Bronchites aiguës Asthme Cancer bronchique : risque augmenté si cannabis + tabac ; résultats discordants des études chez les fumeurs exclusifs de cannabis BPCO : risque augmenté si cannabis + tabac ; pas d'association démontrée chez les fumeurs exclusifs de cannabis	Lésions thermiques des voies aériennes (supra-glottiques ou trachéales) Asthme Bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée Cancer bronchique	Asthme Dilatation des bronches
Pathologies alvéolaires	Emphysème	Œdème aigu du poumon : cardiogénique ou non cardiogénique Hémorragie intra-alvéolaire Pneumopathie alvéolaire (accumulation de matériel carboné) Emphysème	Œdème aigu du poumon : cardiogénique ou non cardiogénique Hémorragie intra-alvéolaire Emphysème
Pathologies interstitielles	Granulomatose à corps étrangers (résine de cannabis contenant du talc, du sable, des billes de verre)	Pneumonie aiguë à éosinophiles Granulomatoses à corps étrangers (talc, cellulose) Pneumopathies interstitielles et fibroses pulmonaires	Granulomatose à corps étrangers Pneumopathie aiguë à éosinophiles Pneumopathie d'hypersensibilité
Pathologies vasculaires		Vascularites, hypertension artérielle pulmonaire, embolie pulmonaire et infarctus pulmonaire, Anévrismes mycotiques de l'artère pulmonaire, embolie pulmonaire septique (endocardite infectieuse tricuspide) Troubles de la conscience	Hypertension artérielle pulmonaire
Pneumopathies d'inhalation			Troubles de la conscience et/ou effet émetisant des opiacés
Pathologies infectieuses	Aspergillose bronchopulmonaire allergique, aspergillose invasive chez le sujet immunodéprimé (inhalation de spores d' <i>Aspergillus</i> contaminant le cannabis)	Pneumopathies aiguës communautaires, infections pulmonaires opportunistes (infection par le VIH et SIDA) Infection tuberculeuse latente, tuberculose pulmonaire	Pneumopathie infectieuse (en rapport ou non avec une infection par le VIH)

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise.

la consommation exclusive de cannabis et la prévalence de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). En revanche, le risque de BPCO était plus important chez les consommateurs mixtes de tabac et de cannabis que chez les consommateurs exclusifs de tabac. Ceci fait évoquer une action synergique de l'association tabac-cannabis. Toutefois, d'autres études plaident plus pour un effet additif de l'association tabac-cannabis plutôt que pour un effet synergique [39,58,62,103].

Difficultés diagnostiques

Validité de la consommation déclarée

Les études reposent sur la consommation déclarée par les consommateurs ; la fiabilité des données est donc incertaine. Une sous-déclaration de la consommation de SPA paraît plus fréquente que celle du tabac. Cependant, dans une étude réalisée au Canada, Martin et al. [104] ont montré que la consommation déclarée de cannabis au cours des 30 derniers jours était fiable, comme en témoignait la bonne corrélation entre les quantités déclarées et le dosage urinaire des métabolites du Delta-9 THC.

Lien entre pathologie pulmonaire et consommation de SPA

Devant une pathologie pulmonaire, la responsabilité de la consommation de cocaïne est évoquée si cet usage est connu. La relation de cause à effet paraît d'autant plus vraisemblable que le sujet est un adulte jeune. Si le patient n'évoque pas spontanément sa consommation, l'interrogatoire cherche à identifier une prise de SPA. L'examen clinique recherche une complication ORL en lien avec un usage chronique de cocaïne par voie nasale (lésion de la cloison nasale, infection naso-sinusienne) et des signes d'injections IV de SPA au niveau des membres et du cou. L'usage associé de cocaïne et d'héroïne n'est pas rare, les effets sédatifs de l'héroïne permettant de limiter les effets psychostimulants de la cocaïne [24,105]. Un médecin peut se retrouver face à un patient niant l'usage de SPA en raison de son caractère illicite. Chez des hommes jeunes se présentant au service des urgences, McNagny et Parker [106] ont montré l'importante sous-déclaration de la consommation des SPA. Parmi les patients ayant accepté d'avoir une analyse toxicologique des urines, 39 % avaient un résultat positif pour la benzoylecgonine et 72 % des sujets ayant une analyse positive niaient l'usage de cocaïne au cours des 3 jours précédents. Dans cette situation, l'apparition d'un syndrome de sevrage à la cocaïne ou aux opiacés, avec notamment une augmentation du *craving* (besoin impérieux de consommer la SPA), peuvent aider au diagnostic [107]. Les dosages urinaires des SPA ou de ses métabolites (THC, cocaïne, benzoylecgonine, opiacés) permettent d'identifier l'usage de cette substance [83,108].

Apport de la tomodensitométrie thoracique

Chez l'asthmatique, l'examen tomodensitométrique du thorax peut être utile pour :

- préciser la sévérité des lésions bronchopulmonaires ;
- rechercher des anomalies des structures anatomiques bronchopulmonaires (épaississement des parois

bronchiques, dilatations bronchiques, impactions mucoïdes, emphysème pulmonaire, aspect en mosaïque, atélectasies) ;

- rechercher d'autres complications pulmonaires liées à la consommation de SPA [28,109], notamment des épanchements aériens (pneumothorax, pneumomédiastin).

Consommation de SPA illicites avec la cigarette électronique

La cigarette électronique (CE) utilisée avec du matériel et des e-liquides respectant les normes AFNOR et la conformité européenne peut représenter un nouveau moyen d'aide à l'arrêt ou à la réduction du tabac. Dans ces conditions d'utilisation, il existe toutefois une association positive entre les symptômes d'asthme, leur sévérité et l'usage actuel de la CE chez les adolescents. Les résultats sont plus contrastés chez les adultes asthmatiques usagers de la CE comparativement à l'usage de cigarettes conventionnelles [110]. Un détournement de l'usage de la CE permet de consommer des SPA illicites en les plaçant dans l'e-liquide. Dans la revue générale de Breitbarth et al. [111], diverses SPA illicites étaient consommées en vapant : cannabis, cannabinoïdes de synthèse, cocaïne (crack), héroïne, ainsi que d'autres SPA (par exemple : méthamphétamine, ecstasy [MDMA : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine]), MDPV (3,4-méthylènedioxypropylvalérone). D'autre part, l'utilisation d'une CE frelatée contenant du cannabis (THC et acétate de vitamine E) est responsable aux États-Unis d'une épidémie de pneumopathies dénommées *E-cigarette or Vaping product use-Associated Lung Injury* (EVALI) [112]. Des études sont nécessaires pour évaluer le risque d'asthme chez les utilisateurs de SPA illicites par l'intermédiaire de la CE.

Physiopathologie

Asthme et cannabis

Plusieurs études histologiques, par biopsies bronchiques [103,113,114], ont montré chez les fumeurs exclusifs de cannabis une augmentation significative de la prévalence de l'hyperplasie des cellules basales et des cellules caliciformes, de la métaplasie malpighienne, ainsi que de l'œdème et de l'infiltration de la muqueuse bronchique. De même, plusieurs études cytologiques, par lavage broncho-alvéolaire (LBA) [115–118] retrouvaient chez les fumeurs exclusifs de cannabis, une augmentation significative du nombre et de l'indice de prolifération des macrophages alvéolaires (MA) ainsi qu'une diminution :

- de la capacité phagocytaire et de l'activité bactéricide des MA pour *S. aureus* ;
- de la production de monoxyde d'azote (NO) et de l'activité bactéricide des MA en présence de *S. aureus* ;
- de l'activité fongicide des MA pour *C. albicans* ;
- de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, GM-CSF) par les MA stimulés par le lipopolysaccharide (LPS).

Par ailleurs, la fumée de cannabis contient des composés allergéniques. Chez des patients atopiques fumeurs de cannabis et présentant des symptômes respiratoires, notamment de l'asthme, la recherche d'effets médiés par les IgE

doit être effectuée [119]. Les symptômes peuvent survenir chez les consommateurs de cannabis, mais également par « cannabisme » passif. Le composant allergénique majeur serait Can s3, une protéine LTP (protéine de transfert lipidique) pouvant être également contenue dans certaines variétés de fruits et/ou de légumes. Des cas d'allergie croisée sont retrouvés chez des patients qui consommaient du cannabis et présentaient des réactions allergiques cutanées au contact de la feuille de cette plante (urticaire de contact) et de l'asthme. Après avoir consommé du cannabis, les personnes deviennent allergiques aux différents aliments contenant également des LTP (exemple : la pêche, la noisette, la pomme, le kiwi et l'avocat). C'est le « syndrome cannabis-fruits et légumes » [120].

Asthme et cocaïne

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été proposés pour expliquer les effets de la consommation de cocaïne sur la maladie asthmatique. L'irritation bronchique à l'origine de la bronchoconstriction pourrait provenir de la cocaïne elle-même, d'impuretés ou de produits provenant de la combustion (méthylecgonidine freebase, méthyl ethylecgonine). Le crack fumé (cocaïne pure) provoquait, pour Tashkin et al. [121], une bronchoconstriction aiguë alors que la cocaïne par voie IV n'en entraînait pas. Bien que la cocaïne inhibe la recapture de la dopamine et de la noradrénaline au niveau pré-synaptique, provoquant un effet bronchodilatateur aigu lié à la stimulation des récepteurs alpha et bêta adrénergiques, son effet irritant sur la muqueuse bronchique serait plus important que l'action bronchodilatatrice, expliquant ainsi le bronchospasme observé chez des fumeurs de crack, même chez des sujets non asthmatiques. Enfin, les défenses immunitaires locales sont diminuées lors de l'utilisation répétée de SPA par voie inhalée [117] ou par voie IV [122], favorisant les infections des voies respiratoires basses et les exacerbations de l'asthme [26].

Asthme et héroïne

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été évoqués pour expliquer l'apparition ou l'aggravation de l'asthme chez les consommateurs de d'héroïne.

Libération d'histamine d'origine non allergique

Les opiacés provoquent une libération de médiateurs inflammatoires pré-formés, notamment d'histamine par dégranulation des mastocytes. Il s'agit d'un mécanisme direct, non allergique. Il en résulte une bronchoconstriction et un œdème de la muqueuse bronchique [123,124].

Mécanisme allergique

Une bronchoconstriction d'origine allergique pourrait également être à l'origine de l'asthme [125]. Dans un cas d'asthme professionnel chez un préparateur en pharmacie manipulant de la poudre de morphine pure [126], le test de provocation nasal et bronchique à la morphine entraînait des symptômes cliniques de rhinite et d'asthme avec diminution du VEMS. Le lavage nasal après le test de provocation ramenait un liquide riche en polynucléaires basophiles et éosinophiles.

Inhibition réversible des cholinestérases

Les opiacés provoquent une inhibition réversible des cholinestérases pouvant être responsable d'une bronchoconstriction [127].

Irritation et inflammation non spécifique des voies aériennes

L'irritation et l'inflammation non spécifique des voies aériennes liées à la consommation d'héroïne provoquent une HRB, une bronchoconstriction et une majoration de l'inflammation bronchique préexistante. Plusieurs facteurs peuvent être en cause : agression thermique des voies aériennes par les vapeurs dégagées lors de la combustion, irritation de la muqueuse bronchique par les impuretés et/ou les agents de coupe de la poudre d'héroïne [5,91].

Dépression respiratoire d'origine centrale

Les opiacés peuvent aggraver la sévérité des exacerbations d'asthme en raison de la dépression respiratoire d'origine centrale à l'origine d'une hypoventilation alvéolaire, favorisant un arrêt cardiorespiratoire précoce [76,91].

Diminution de la perception de la dyspnée

Lors d'une surdose aux opiacés, l'augmentation de la sévérité de l'asthme pourrait être liée à une diminution de la perception de la dyspnée par le sujet pouvant aboutir à un retard à consulter et donc un retard au traitement [88].

Asthme, infections virales, immunodépression et usage de SPA

Les infections virales (*Myxovirus influenzae* A et B, *Myxovirus parainfluenzae*, virus respiratoire syncytial [VRS], adénovirus, rhinovirus, coronavirus, métapneumovirus humain [MPVH]) ou bactériennes (*Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*) sont fréquemment associées aux exacerbations d'asthme [128–130]. Les infections des voies respiratoires basses sont également fréquentes chez les consommateurs de SPA [26,131,132]. Chez les sujets non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), il existe une diminution des défenses locales lors de l'utilisation répétée de SPA par voie inhalée [117] ou par voie IV [133].

Conclusion

La consommation de cannabis, de cocaïne ou d'héroïne, surtout par voie inhalée, peut être responsable de symptômes d'asthme et/ou d'exacerbations d'asthme nécessitant parfois une admission au service des urgences ou une hospitalisation en soins intensifs en raison du risque de dégradation rapide de l'état respiratoire pouvant nécessiter une intubation et une ventilation assistée. Des formes d'évolution fatales ont été rapportées, notamment chez les consommateurs de cocaïne et/ou d'héroïne. Tout praticien doit donc rechercher une consommation de ces SPA illicites en présence de symptômes pulmonaires et d'asthme chez un sujet jeune et sain. Ces produits étant illicites, le lien de causalité entre asthme et consommation de SPA peut être difficile à établir si cette consommation n'est pas déclarée. L'analyse toxicologique des urines peut alors être une aide précieuse pour le diagnostic. L'arrêt de la consommation

des ces substances est primordial afin d'éviter les exacerbations d'asthme ou l'aggravation de l'asthme au fil du temps. Tous les professionnels de santé doivent donc systématiquement proposer une aide à l'arrêt de la consommation de ces produits. Enfin, leur consommation a un impact sur le contrôle de l'asthme, ce qui nécessite une prise en charge pluridisciplinaire (médecin généraliste, pneumologue et addictologue).

Points essentiels

- L'usage de cannabis, de cocaïne ou d'héroïne par voie inhalée peut être responsable de symptômes respiratoires (toux, sifflements thoraciques), du développement d'un asthme, d'une augmentation du risque d'exacerbation aiguë d'asthme (pouvant nécessiter une intubation et une ventilation invasive) et de décès par asthme.
- Chez les consommateurs de cannabis, de cocaïne ou d'héroïne, il est noté une moins bonne observance du traitement de l'asthme.
- Un « joint » de cannabis équivaldrait à 2,5 à 3 cigarettes de tabac en termes de conséquences sur la fonction pulmonaire.
- La fumée de cannabis a un effet bronchodilatateur à court terme mais provoque une diminution de la conductance spécifique des voies aériennes à long terme.
- Les études sur le VEMS et le déclin du VEMS chez les fumeurs de cannabis sont discordantes.
- Tout praticien doit donc rechercher une consommation de substances psychoactives en présence de symptômes pulmonaires et d'asthme chez un sujet jeune et sain.
- Ces produits étant illicites, le lien de causalité entre asthme et consommation de substances psychoactives peut être difficile à établir si cette consommation n'est pas déclarée.
- Si la consommation de cocaïne ou d'héroïne n'est pas évoquée spontanément, l'interrogatoire doit chercher l'usage de ces substances illicites, notamment chez un adulte jeune ; l'examen clinique recherche des lésions ORL (cloison nasale) et des signes d'injections IV ; l'apparition d'un syndrome de sevrage à la cocaïne ou à l'héroïne peut aider au diagnostic.
- L'analyse toxicologique des urines peut alors être une aide précieuse pour le diagnostic.
- L'arrêt de la consommation des substances psychoactives est primordial afin d'éviter les exacerbations d'asthme ou l'aggravation de l'asthme au fil du temps.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Taillé C, Garcia G. Asthme de l'adulte : peut-on espérer une vie sans corticoïdes ? *Presse Med* 2019;48:252–4.
- [2] Raherison C, Bourdin A, Bonniaud P, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de pneumologie de langue française (SPLF) (Full length text). *Rev Mal Respir* 2016;33:279–325.
- [3] Delmas MC, Fuhrman C, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Rev Mal Respir* 2010;27:151–9.
- [4] Barnig C, Veaudor M, Gautier C, et al. Comment considérer et prendre en charge les facteurs favorisants et les comorbidités dans l'asthme sévère de l'adulte ? *Presse Med* 2016;45:1030–42.
- [5] Caponnetto P, Auditore R, Russo C, et al. "Dangerous relationships": asthma and substance abuse. *J Addict Dis* 2013;32:158–67.
- [6] Moreau L, Palot A, Tummino C, et al. L'héroïne rend l'asthme difficile et parfois presque mortel. *Presse Med* 2015;44:1072–5.
- [7] Gaeta TJ, Hammock R, Spevack TA, et al. Association between substance abuse and acute exacerbation of bronchial asthma. *Acad Emerg Med* 1996;3:1170–2.
- [8] Urban T. Manifestations respiratoires liées à l'inhalation de fumée de cannabis. *Rev Mal Respir* 2008;25:1338–40.
- [9] Lee MH, Hancox RJ. Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert Rev Respir Med* 2011;5:537–46.
- [10] Becquemin MH, Bertholon JF, Attoui M, et al. Tailles particulières de la chicha. *Rev Mal Respir* 2008;25:839–46.
- [11] Burns JK. Pathways from cannabis to psychosis: a review of the evidence. *Front Psychiatry* 2013;4:128.
- [12] Greydanus DE, Hawver EK, Greydanus MM, et al. Marijuana: current concepts. *Front Public Health* 2013;1:42.
- [13] World Drug Report 2017. [Disponible sur : https://www.unodc.org/wdr2017/field/Booklet_1_EXSUM.pdf. Dernier accès le 16 février 2020].
- [14] Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). Drogues, chiffres clés. 7^e éd. OFDT; 2017 [Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DCC2017.pdf>. Dernier accès le 16 février 2020].
- [15] Reynaud M, Luquiens A, Aubin HJ, et al. Quantitative damage-benefit evaluation of drug effects: major discrepancies between the general population, users and experts. *J Psychopharmacol* 2013;27:590–9.
- [16] Bourgain C, Falissard B, Blecha L, et al. A damage/benefit evaluation of addictive product use. *Addiction* 2012;107:441–50.
- [17] Terra-Filho M, Yen CC, Santos UdeP, et al. Pulmonary alterations in cocaine users. *Sao Paulo Med J* 2004;122:26–31.
- [18] Spilka S, Richard JB, Le Nézet O, et al. Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2017. *Tendances OFDT* 2018;128 [6 pages].
- [19] Gérome C, Cadet-Taïrou A, Gandilhon M, et al. Substances psychoactives, usagers et marchés : les tendances récentes (2017–2018). *Tendances OFDT* 2018;129 [8 pages].
- [20] Dervaux A, Laqueille X. Addictions à l'héroïne et à la cocaïne. EMC Psychiatrie Paris: Elsevier Masson SAS; 2009 [37-396-A-10].

- [21] Laqueille X, Dervaux A. Addiction aux opiacés : clinique et complications. In: Reynaud M, Karila L, Aubin H-J, et al., editors. *Traité d'addictologie*. 2^e éd. Paris: Lavoisier Médecine Sciences; 2016. p. 707–11.
- [22] Beck F, Richard J-B, Guignard R, et al. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014, exploitation des données du Baromètre santé 2014. *Tendances* 2015;99 [8 pages].
- [23] UNODC. *World drug report 2018*. New York: United Nations Office on Drugs and Crime; 2018.
- [24] Karila L, Zarmini R, Petit A, et al. Addiction à la cocaïne : données actuelles pour le clinicien. *Presse Med* 2014;43:9–17.
- [25] Underner M, Peiffer G, Perriot J, et al. Complications pulmonaires chez les consommateurs de cocaïne. *Rev Mal Respir* 2020;37:45–59.
- [26] Mayaud C, Boussaud V, Saidi F, et al. La pathologie bronchopulmonaire des toxicomanes. *Rev Pneumol Clin* 2001;57:259–69.
- [27] Urban T, Hureauux J. Cannabis et poumon. Ce que l'on sait et tout ce que l'on ne sait pas. *Rev Pneumol Clin* 2017;73:283–9.
- [28] Gotway MB, Marder SR, Hanks DK, et al. Thoracic complications of illicit drug use: an organ system approach. *Radiographics* 2002;22:S119–35.
- [29] Mégarbane B, Chevillard L. The large spectrum of pulmonary complications following illicit drug use: features and mechanisms. *Chem Biol Interact* 2013;206:444–51.
- [30] Restrepo CS, Carrillo JA, Martínez S, et al. Pulmonary complications from cocaine and cocaine-based substances: imaging manifestations. *Radiographics* 2007;27:941–56.
- [31] Corbridge T, Cygan J, Greenberger P. Substance abuse and acute asthma. *Intensive Care Med* 2000;26:347–9.
- [32] Self TH, Shah SP, March KL, et al. Asthma associated with the use of cocaine, heroin, and marijuana: a review of the evidence. *J Asthma* 2016;18:1–9.
- [33] Aanerud M, Carsin AE, Sunyer J, et al. Interaction between asthma and smoking increases the risk of adult airway obstruction. *Eur Respir J* 2015;45:635–43.
- [34] McLeish AC, Zvolensky MJ. Asthma and cigarette smoking: a review of the empirical literature. *J Asthma* 2010;47:345–61.
- [35] Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA, et al. Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:209–16.
- [36] Bloom JW, Kaltenborn WT, Paoletti P, et al. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *Br Med J* 1987;295:1516–8.
- [37] Sherrill DL, Krzyzanowski M, Bloom JW, et al. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes: a longitudinal study in general population. *Int J Epidemiol* 1991;20:132–7.
- [38] Moore BA, Augustson EM, Moser RP, et al. Respiratory effects of marijuana and tobacco use in a US sample. *J Gen Intern Med* 2005;20:33–7.
- [39] Aldington S, Williams M, Nowitz M, et al. Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax* 2007;62:1058–63.
- [40] Tashkin DP, Simmons MS, Tseng CH. Impact of changes in regular use of marijuana and/or tobacco on chronic bronchitis. *COPD* 2012;9:367–74.
- [41] Tashkin DP. Pulmonary complications of smoked substance abuse. *West J Med* 1990;152:525–30.
- [42] Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, et al. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:221–8.
- [43] Hall W. The adverse health effects of cannabis use: what are they, and what are their implications for policy? *Int J Drug Policy* 2009;20:458–66.
- [44] Gill A. Cannabis, pneumothorax and lung bullae. *J R Soc Med* 2006;99:169–70.
- [45] Hedevang Olesen W, Katballe N, Sindby JE, et al. Cannabis increased the risk of primary spontaneous pneumothorax in tobacco smokers: a case-control study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:679–85.
- [46] Underner M, Urban T, Perriot J, et al. Pneumothorax spontané et emphysème pulmonaire chez les consommateurs de cannabis. *Rev Pneumol Clin* 2018;74:400–15.
- [47] Hancox RJ, Shin HH, Gray AR, et al. Effects of quitting cannabis on respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2015;46:80–7.
- [48] Bramness JG, von Soest T. A longitudinal study of cannabis use increasing the use of asthma medication in young Norwegian adults. *BMC Pulm Med* 2019;19:52.
- [49] Polen MR, Sidney S, Tekawa IS, et al. Health care use by frequent marijuana smokers who do not smoke tobacco. *West J Med* 1993;158:596–601.
- [50] Baxter JD, Samnaliev M, Clark RE. Patterns of health care utilization for asthma treatment in adults with substance use disorders. *J Addict Med* 2008;2:79–84.
- [51] Baxter JD, Samnaliev M, Clark RE. The quality of asthma care among adults with substance-related disorders and adults with mental illness. *Psychiatr Serv* 2009;60:43–9.
- [52] Vidal C, Fuente R, Iglesias A, et al. Bronchial asthma due to Cannabis sativa seed. *Allergy* 1991;46:647–9.
- [53] Min JY, Min KB. Marijuana use is associated with hypersensitivity to multiple allergens in US adults. *Drug Alcohol Depend* 2018;182:74–7.
- [54] Underner M, Urban T, Perriot J, et al. Usage du cannabis et retentissement fonctionnel respiratoire. *Rev Mal Respir* 2013;30:272–85.
- [55] Tashkin DP, Shapiro BJ, Lee YE, et al. Effects of smoked marijuana in experimentally induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1975;112:377–86.
- [56] Williams SJ, Hartley JP, Graham JD. Bronchodilator effect of delta1-tetrahydrocannabinol administered by aerosol of asthmatic patients. *Thorax* 1976;31:720–3.
- [57] Tashkin DP, Shapiro BJ, Lee YE, et al. Subacute effects of heavy marijuana smoking on pulmonary function in healthy men. *N Engl J Med* 1976;294:125–9.
- [58] Hancox RJ, Poulton R, Ely M, et al. Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2010;35:42–7.
- [59] Tashkin DP, Calvarese BM, Simmons MS, et al. Respiratory status of seventy-four habitual marijuana smokers. *Chest* 1980;78:699–706.
- [60] Sherman MP, Roth MD, Gong Jr H, et al. Marijuana smoking, pulmonary function, and lung macrophage oxidant release. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40:663–9.
- [61] Tashkin DP, Simmons MS, Sherrill DL, et al. Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV1 with age. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:141–8.
- [62] Taylor DR, Fergusson DM, Milne BJ, et al. A longitudinal study of the effects of tobacco and cannabis exposure on lung function in young adults. *Addiction* 2002;97:1055–61.
- [63] Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R, et al. Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA* 2012;307:173–81.
- [64] Kempker JA, Honig EG, Martin GS. The effects of marijuana exposure on expiratory airflow. A study of adults who participated in the US National Health and Nutrition Examination Study. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:135–41.
- [65] Tilles DS, Goldenheim PD, Johnson DC, et al. Marijuana smoking as cause of reduction in single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Am J Med* 1986;80:601–6.
- [66] Hernandez MJ, Martinez F, Blair HT, et al. Airway response to inhaled histamine in asymptomatic long-term marijuana smokers. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:153–5.
- [67] Tashkin DP, Simmons MS, Chang P, et al. Effects of smoked substance abuse on nonspecific airway hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:97–103.

- [68] Tashkin DP, Simmons MS, Coulson AH, et al. Respiratory effects of cocaine "freebasing" among habitual users of marijuana with or without tobacco. *Chest* 1987;92:638–44.
- [69] Delbono EA, O'Brien K, Murphy RLH. Lung sound abnormalities in cocaine freebasers. *Substance Abuse* 1989;10:201–8.
- [70] Waldbott GC. Asthma due to a local anesthetic. *JAMA* 1932;99:1942.
- [71] Rebhun J. Association of asthma and freebase smoking. *Ann Allergy* 1988;60:339–42.
- [72] Rubin RB, Neugarten J. Cocaine-associated asthma. *Am J Med* 1990;88:438–9.
- [73] Rao AN, Polos PG, Walther FA. Crack abuse and asthma: a fatal combination. *N Y State J Med* 1990;90:511–2.
- [74] Averbach M, Casey KK, Frank E. Near-fatal status asthmaticus induced by nasal insufflation of cocaine. *South Med J* 1996;89:340–1.
- [75] Osborn HH, Tang M, Bradley K, et al. New-onset bronchospasm or recrudescence of asthma associated with cocaine abuse. *Acad Emerg Med* 1997;4:689–92.
- [76] Levine M, Iliescu ME, Margellos-Anast H, et al. The effects of cocaine and heroin use on intubation rates and hospital utilization in patients with acute asthma exacerbations. *Chest* 2005;128:1951–7.
- [77] Doshi V, Shenoy S, Ganesh A, et al. Near-fatal asthma in an inner-city population. *Am J Ther* 2016;23:e1375–80.
- [78] Doshi V, Shenoy S, Ganesh A, et al. Profile of acute asthma exacerbation in drug users. *Am J Ther* 2017;24:e39–43.
- [79] Levenson T, Greenberger PA, Donoghue ER, et al. Asthma deaths confounded by substance abuse. An assessment of fatal asthma. *Chest* 1996;110:604–10.
- [80] Anderson K. Bronchospasm and intravenous street heroin. *Lancet* 1986;327:1208.
- [81] Oliver RM. Bronchospasm and heroin inhalation. *Lancet* 1986;327:915.
- [82] del los Santos-Sastre S, Capote-Gil F, Gonzales-Castro A. Airway obstruction and heroin inhalation. *Lancet* 1986;328:1158.
- [83] Hughes S, Calverley PM. Heroin inhalation and asthma. *BMJ* 1988;297:1511–2.
- [84] Merigian K, Blaho K. The role of pharmacology and forensics in the death of an asthmatic. *J Anal Toxicol* 1995;19:522–8.
- [85] Cygan J, Trunsky M, Corbridge T. Inhaled heroin-induced status asthmaticus: five cases and a review of the literature. *Chest* 2000;117:272–5.
- [86] Ghodse AH, Myles JS. Asthma in opiate addicts. *J Psychosom Res* 1987;31:41–4.
- [87] Choi H, Krantz A, Smith J, et al. Medical diagnoses associated with substance dependence among inpatients at a large urban hospital. *PLoS One* 2015;10:e0131324.
- [88] Krantz AJ, Hershow RC, Prachand N, et al. Heroin insufflation as a trigger for patients with life-threatening asthma. *Chest* 2003;123:510–7.
- [89] Weeks MA, Clark EP, Mycyk MB. Characteristics of heroin-dependent patients seeking asthma care in the ED. *Am J Emerg Med* 2016;34:895–8.
- [90] Tataris KL, Weber JM, Stein-Spencer L, et al. The effect of prehospital nebulized naloxone on suspected heroin-induced bronchospasm. *Am J Emerg Med* 2013;31:717–8.
- [91] Boto de los Bueis A, Pereira Vega A, Sanchez Ramos JL, et al. Bronchial hyperreactivity in patients who inhale heroin mixed with cocaine vaporized on aluminum foil. *Chest* 2002;121:1223–30.
- [92] Hlavaty L, Hansma P, Sung L. Contribution of opiates in sudden asthma deaths. *Am J Forensic Med Pathol* 2015;36:49–52.
- [93] Macklin CC. Pneumothorax with massive collapse from experimental local over-inflation of the lung substance. *Can Med Assoc J* 1937;36:414–20.
- [94] Fajardo LL. Association of spontaneous pneumomediastinum with substance abuse. *West J Med* 1990;152:301–4.
- [95] Miller WE, Spiekerman RE, Hepper NG. Pneumomediastinum resulting from performing Valsalva maneuvers during marijuana smoking. *Chest* 1972;62:233–4.
- [96] Hazouard E, Koninck JC, Attucci S, et al. Pneumothorax and pneumomediastinum caused by repeated Müller's maneuvers: complications of marijuana smoking. *Ann Emerg Med* 2001;38:694–7.
- [97] Koral E, Brasseur P. Pneumomédiastin spontané et marijuana. *J Radiol* 2007;88:390–2.
- [98] Mattox KL. Pneumomediastinum in heroin and marijuana users. *JACEP* 1976;5:26–8.
- [99] Underner M, Perriot J, Peiffer G. Pneumomédiastin et consommation de cocaïne. *Presse Med* 2017;46:249–62.
- [100] Karila L, Petit A, Zarmidini R, et al. Consommation de tabac et trouble lié à l'usage de substances illicites : que devrions-nous faire ? *Presse Med* 2013;42:795–805.
- [101] Benyamina A. Tabac et cannabis. In: Reynaud M, Benyamina A, editors. *Addiction au cannabis*. Paris: Flammarion; 2009.
- [102] Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009;180:814–20.
- [103] Fligiel SE, Roth MD, Kleerup EC, et al. Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. *Chest* 1997;112:319–26.
- [104] Martin GW, Wilkinson DA, Kapur BM. Validation of self-reported cannabis use by urine analysis. *Addict Behav* 1988;13:147–50.
- [105] Lacoste J, Delavenne-Garcia H, Charles-Nicolas A, et al. Addiction à la cocaïne et aux psychostimulants. *Presse Med* 2012;41:1209–20.
- [106] McNagny SE, Parker RM. High prevalence of recent cocaine use and the unreliability of patient self-report in an inner-city walk-in clinic. *JAMA* 1992;267:1106–8.
- [107] Karila L, Couteron JP, Lowenstein W, et al. Addiction à la cocaïne : clinique et complications. In: Reynaud M, Karila L, Aubin H-J, Benyamina A, editors. *Traité d'addictologie*. 2^e éd. Paris: Lavoisier Médecine Sciences; 2016. p. 707–11.
- [108] Cone EJ, Jufer R, Darwin WD, et al. Forensic drug testing for opiates. VII. Urinary excretion profile of intranasal (snorted) heroin. *J Anal Toxicol* 1996;20:379–92.
- [109] O'Donnell AE, Mappin FG, Sebo TJ, et al. Interstitial pneumonitis associated with "crack" cocaine abuse. *Chest* 1991;100:1155–7.
- [110] Underner M, Perriot J, Peiffer G, et al. Usage de la cigarette électronique chez l'asthmatique. *Rev Med Liege* 2020;75 [in press].
- [111] Breitbarth AK, Morgan J, Jones AL. E-cigarettes – An unintended illicit drug delivery system. *Drug Alcohol Depend* 2018;192:98–111.
- [112] Krishnasamy VP, Hallowell BD, Ko JY, et al. Lung injury response epidemiology/surveillance task force. Update: characteristics of a nationwide outbreak of E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury – United States, August 2019–January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:90–4.
- [113] Gong Jr H, Fligiel S, Tashkin DP, et al. Tracheobronchial changes in habitual, heavy smokers of marijuana with and without tobacco. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:142–9.
- [114] Roth MD, Arora A, Barsky SH, et al. Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:928–37.
- [115] Barbers RG, Evans MJ, Gong Jr H, et al. Enhanced alveolar monocytic phagocyte (macrophage) proliferation in tobacco and marijuana smokers. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1092–5.

- [116] Sherman MP, Campbell LA, Gong Jr H, et al. Antimicrobial and respiratory burst characteristics of pulmonary alveolar macrophages recovered from smokers of marijuana alone, smokers of tobacco alone, smokers of marijuana and tobacco, and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1351–6.
- [117] Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM, et al. Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1606–13.
- [118] Roth MD, Whittaker K, Salehi K, et al. Mechanisms for impaired effector function in alveolar macrophages from marijuana and cocaine smokers. *J Neuroimmunol* 2004;147:82–6.
- [119] Rabinovitch N, Leung DYM, Covar R. The highs and lows of marijuana use in allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:14–7.
- [120] Decuyper II, Van Gasse AL, Faber MA, et al. Le syndrome cannabis–fruits/légumes : une mise au point. *Rev Fr Allergol* 2015;55:480–2.
- [121] Tashkin DP, Kleerup EC, Koyal SN, et al. Acute effects of inhaled and IV cocaine on airway dynamics. *Chest* 1996;110:904–10.
- [122] Escamilla R. Désordres immunitaires et toxicomanies : facteurs étiologiques. *Rev Fr Allergol* 1986;26:179–84.
- [123] Withington DE, Patrick JA, Reynolds F. Histamine release by morphine and diamorphine in man. *Anaesthesia* 1993;48:26–9.
- [124] Barke KE, Hough LB. Opiates, mast cells and histamine release. *Life Sci* 1993;53:1391–9.
- [125] Shaikh WA. Allergy to heroin. *Allergy* 1990;45:555–6.
- [126] Ulinski S, Pałczyński C, Gorski P. Occupational rhinitis and bronchial asthma due to morphine: evidence from inhalational and nasal challenges. *Allergy* 1996;51:914–8.
- [127] Galli A, Ranaudo E, Giannini L, et al. Reversible inhibition of cholinesterases by opioids: possible pharmacological consequences. *J Pharm Pharmacol* 1996;48:1164–8.
- [128] Iikura M, Hojo M, Koketsu R, et al. The importance of bacterial and viral infections associated with adult asthma exacerbations in clinical practice. *PLoS One* 2015;10:e0123584.
- [129] Hewitt R, Farne H, Ritchie A, et al. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10:158–74.
- [130] Liao H, Yang Z, Yang C, et al. Impact of viral infection on acute exacerbation of asthma in out-patient clinics: a prospective study. *J Thorac Dis* 2016;8:505–12.
- [131] Zaki NG, Osman A, Moustafa H, et al. Alterations of immune functions in heroin addicts. *Egypt J Immunol* 2006;13:153–71.
- [132] Sacerdote P, Franchi S, Panerai AE. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. *Curr Pharm Des* 2012;18:6034–42.
- [133] Mientjes GH, Miedema F, van Ameijden EJ, et al. Frequent injecting impairs lymphocyte reactivity in HIV-positive and HIV-negative drug users. *AIDS* 1991;5:35–41.