

## Quels sont les risques de la consommation de cannabinoïdes pour le rein ?

Julien Berra<sup>1,2</sup>, M.D., M.P.H., Émilie Bachand-Duval<sup>3,4</sup>, B.Pharm., M.Sc.,  
Pierre-André Dubé<sup>4,5</sup>, B.Pharm., Pharm.D., M.Sc., DESS, C.Clin.Tox., FOPQ

<sup>1</sup>Stagiaire en toxicologie clinique, Institut national de santé publique du Québec, Québec (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Médecin résident en santé publique, Hospices Civils de Lyon, Lyon (Auvergne-Rhône-Alpes) France;

<sup>3</sup>Pharmacienne clinicienne, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Chargé d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Pharmacien-toxicologue, Institut national de santé publique du Québec, Québec (Québec) Canada

Reçu le 2 octobre 2018; Accepté après révision le 15 janvier 2019

### Exposé de la question

Le cannabis est la drogue illégale la plus consommée dans le monde pour ses effets psychoactifs, ces derniers étant liés à son principal phytocannabinoïde, le delta-9-tétrahydrocannabinol (ci-après nommé THC)<sup>1</sup>. Toutefois, la légalisation de la production, de la distribution, de la vente et de la possession de cannabis dit « récréatif » sur le territoire canadien depuis le 17 octobre 2018 facilitera davantage l'accès de la population à cette substance, ce qui entraîne de nombreuses interrogations sur les effets sanitaires d'une telle mesure, plus particulièrement ses effets sur le rein<sup>2</sup>. Cette légalisation ne concernera pas les cannabinoïdes de synthèse (p. ex. Spice<sup>MD</sup>, K2<sup>MD</sup>, Yucatan Fire<sup>MD</sup>). Ceux-ci sont des drogues classées comme de nouvelles substances psychoactives et considérées de deux à 100 fois plus toxiques que le THC<sup>3</sup>.

Deux enquêtes américaines rapportent la consommation de cannabinoïdes par des patients atteints d'une maladie rénale<sup>4,5</sup>. Dans une cohorte de 3939 patients âgés de 21 à 74 ans ayant une maladie rénale chronique classée comme légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] compris entre 20 et 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), 33 % d'entre eux ont déclaré lors de leur inclusion dans l'étude une consommation active de cannabis<sup>4</sup>. Un autre sondage réalisé auprès de 101 adolescents âgés de 13 à 19 ans atteints d'une maladie rénale chronique a rapporté que 23 % d'entre eux consommaient du cannabis, tandis que 6 % privilégiaient des cannabinoïdes de synthèse<sup>5</sup>.

La pharmacocinétique du THC et de ses métabolites est connue : leur élimination est majoritairement intestinale et seulement 30 % d'une dose de THC est excrété par les reins<sup>6</sup>. Par conséquent, le clinicien ne s'attend pas à observer des particularités cliniques chez l'insuffisant rénal chronique ou aigu qui consomme des cannabinoïdes comparativement à un sujet sain. Toutefois, qu'il y ait légalisation ou non du cannabis, il semble important d'évaluer l'effet de la consommation de cannabinoïdes sur les reins.

### Réponse à la question

#### Récepteurs des cannabinoïdes du système rénal

D'un point de vue pharmacodynamique, l'humain a deux récepteurs principaux, les CB1 et les CB2, avec leurs ligands endogènes, soit l'anandamide et le 2-arachidonyl-glycerol<sup>7</sup>. Cet ensemble de récepteurs et de ligands est nommé le « système endocannabinoïde ». Les récepteurs CB1 sont fortement exprimés aux terminaisons nerveuses centrales et périphériques, dont la fonction primaire est d'inhiber la libération de neurotransmetteurs. Les récepteurs CB2 sont principalement présents sur les cellules inflammatoires, où ils exercent des effets anti-inflammatoires, dont l'inhibition de la libération de cytokines (TNF-alpha, IL-1b). Le système est connu majoritairement pour la liaison du THC aux récepteurs CB1 centraux lors de la consommation de cannabis dit récréatif.

Les récepteurs CB1 et CB2 seraient également présents dans le rein de l'humain en bonne santé<sup>8,9</sup>. Toutefois, leur expression est très faible, sauf pour le récepteur CB2 davantage exprimé dans les glomérules. Le récepteur CB1 se retrouve dans les tubes proximaux et distaux et dans les cellules intercalaires des tubes collecteurs<sup>10</sup>. Quant au récepteur CB2, il est exprimé dans les podocytes<sup>11</sup>. Le rôle du système endocannabinoïde dans le rein humain en bonne santé est peu connu. Il est difficile d'extrapoler aux humains les résultats d'expériences faites sur les animaux, car les récepteurs cannabinoïdes de ces derniers s'expriment différemment.

Cependant, les études animales montrent qu'une perfusion d'anandamide diminue le débit de filtration glomérulaire et augmente le débit sanguin rénal, indépendamment des modifications de la pression artérielle<sup>10</sup>. De plus, les études in vitro montrent que l'anandamide vasodilate les artérioles de façon dépendante à sa liaison aux récepteurs CB1. Par conséquent, le système endocannabinoïde agit probablement dans la régulation du flux sanguin rénal et peut également jouer un rôle dans la réabsorption tubulaire

du sodium. Les données actuelles tendent à montrer qu'un déséquilibre du système endocannabinoïde se produit dans le rein malade et résulte en une augmentation des récepteurs CB1 au détriment des récepteurs CB2<sup>10</sup>.

Récemment, plusieurs études ont tenté de démontrer que les récepteurs CB1 et CB2 pouvaient être des cibles thérapeutiques potentielles, telles que la néphroprotection<sup>10</sup>. En effet, l'inhibition du récepteur CB1 ou l'activation du récepteur CB2 aurait mené à des résultats intéressants dans plusieurs modèles animaux de pathologies rénales<sup>10</sup>. Chez des rats de type Zucker obèses et insulino-résistants, le blocage du récepteur CB1 a entraîné une amélioration de la fonction rénale et a réduit la fibrose glomérulaire et tubulo-interstitielle, tout en réduisant le poids corporel et les anomalies métaboliques (glycémie à jeun, bilan lipidique)<sup>10</sup>. Des études animales récentes ont aussi prouvé que le blocage du récepteur CB1 ou l'activation du récepteur CB2 pouvait faire régresser les lésions rénales causées par un diabète<sup>10</sup>. Ces résultats représentent des pistes encourageantes pour le développement de médicaments destinés aux insuffisants rénaux chroniques, mais il reste de nombreux défis à relever avant de pouvoir appliquer ces mécanismes à l'humain<sup>10</sup>.

### Insuffisance rénale aiguë

Aucune étude clinique de bonne qualité n'a été répertoriée sur le développement d'une insuffisance rénale aiguë à la suite de la consommation de cannabinoïdes. Seuls des cas et des séries de cas ont été publiés dans la littérature scientifique, ce qui limite les associations de causalité. La consommation de cannabis serait peut-être responsable d'une insuffisance rénale aiguë prérénale, en raison de l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle liée à la déplétion volumique lors d'un syndrome d'hyperémèse cannabique<sup>12</sup>. Le consommateur de cannabis ou de cannabinoïdes de synthèse présente alors un syndrome qui se manifeste généralement par des vomissements et des douleurs abdominales habituellement calmés par la prise de douches chaudes<sup>13</sup>. Une diaphorèse et une diarrhée peuvent aussi survenir et participer à l'aggravation des pertes hydriques<sup>12,13</sup>. Le syndrome d'hyperémèse cannabique peut donner lieu à un diagnostic un peu différent de l'urémie dont souffrent les patients en insuffisance rénale terminale, présentant des troubles digestifs. Devant un tableau clinique évoquant l'urémie, les professionnels de la santé doivent donc examiner si la consommation de cannabis en est la cause<sup>14</sup>.

La néphrotoxicité de certains cannabinoïdes de synthèse a été constatée à plusieurs reprises. Des nécroses tubulaires aiguës et, plus rarement, des néphrites interstitielles aiguës ont été rapportées après la consommation de ces substances<sup>12,15,16</sup>. Dans plusieurs cas, des cristaux d'oxalate de calcium ont été retrouvés à la biopsie rénale, probablement liés à des plantes utilisées comme agents de coupe ou à des métabolites des cannabinoïdes<sup>12</sup>. Le mécanisme de la néphrotoxicité des cannabinoïdes de synthèse n'est pas encore compris. Il est fort possible que ce dysfonctionnement rénal soit dû à des contaminants présents dans ces produits<sup>15,17</sup>. Dans certains cas, la toxicité aiguë liée à la consommation de cannabinoïdes de synthèse aurait été associée à une dégradation importante et définitive de la fonction rénale<sup>18</sup>.

### Insuffisance rénale chronique

Plusieurs méthodologies différentes ont servi à évaluer la possibilité d'une association entre la consommation de cannabis et la survenue d'une insuffisance rénale chronique<sup>4,19-22</sup>. Une étude américaine de type cas-témoins publiée en 2001 a comparé 716 cas de consommation de drogues illicites à 361 témoins vivant en milieu communautaire et âgés de 20 à 64 ans<sup>19</sup>. Les cas étaient des insuffisants rénaux chroniques ayant entrepris en 1991 un traitement pour une insuffisance rénale terminale. Les informations sur la consommation de drogues ont été obtenues lors d'un entretien téléphonique. En analyse univariée, une fréquence de consommation de cannabis supérieure à 100 fois dans une vie a été associée à un risque accru d'insuffisance rénale terminale. Toutefois, cette association n'est pas statistiquement significative lors de l'analyse multivariée avec un ajustement des variables potentiellement confondantes, comme la consommation d'autres drogues. Dans cette étude, le facteur de confusion prédominant semble avoir été la consommation concomitante d'héroïne de plusieurs consommateurs de cannabis<sup>19</sup>.

Plus spécifiquement, une étude de cohorte publiée en 2004 a évalué l'impact de la consommation de drogues illicites sur la fonction rénale de 647 hommes blancs ou afro-américains hypertendus<sup>20</sup>. Les patients ont été interrogés sur leur consommation de substances illicites lors de leurs consultations dans une clinique d'hypertension de La Nouvelle-Orléans. L'analyse multivariée a montré un risque relatif accru non significatif d'une légère réduction de la fonction rénale chez les consommateurs de cannabis par rapport aux non-consommateurs.

L'étude d'Ishida et coll. publiée en 2017 se base sur la cohorte *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA)<sup>21</sup>. La cohorte de l'étude était formée de 3765 Américains âgés de 18 à 30 ans, en bonne santé. À l'inclusion, ils avaient un DFGe supérieur ou égal à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et ils ont subi une mesure de la concentration plasmatique en cystatine C à la dixième année de suivi<sup>21</sup>. La consommation de cannabis était évaluée par un questionnaire administré à chaque visite de suivi. La cystatine C plasmatique a été mesurée aux années 10, 15 et 20 du suivi. À la dixième année de suivi, 83 % des sujets de la cohorte avaient rapporté une consommation passée ou actuelle de cannabis. Une réduction significative du DFGe a été observée à la dixième année de suivi chez les sujets ayant déclaré avoir consommé du cannabis pendant au moins cinq ans, comparativement à ceux n'en ayant jamais consommé (différence entre les débits de filtration par rapport à un non-consommateur dans le modèle multivarié -3,0 %; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] -5,6-0,4,  $p = 0,03$ ). Aucune autre association n'a été observée.

Lu et coll. ont réalisé une étude transversale en 2018 en utilisant les données de l'enquête *National Health and Nutrition Examination Survey* du Center for Disease Control and Prevention<sup>22</sup>. Au total, 13 995 participants âgés de 18 à 59 ans et ayant une créatininémie inférieure à 353 µmol/L ont été inclus dans l'étude. L'évaluation de la consommation de cannabis était réalisée par un questionnaire autoadministré et le débit de filtration glomérulaire a été estimé en fonction de la mesure de la créatininémie de chaque participant. Parmi la population de l'étude, 5499 (39,3 %) sujets ont

déclaré avoir consommé du cannabis dans le passé, dont 2013 (14,4 %) disaient en consommer encore. En analyse multivariée, aucune association significative n'a été retrouvée entre la consommation de cannabis et la fonction rénale, que celle-ci ait été évaluée par la créatininémie ou par le DFGe.

Finalement, en 2018, Bundy et coll. ont analysé les données de l'étude *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC) afin de trouver un lien éventuel entre la consommation d'alcool, de tabac, de cannabis et de drogues illicites et la progression d'une maladie rénale chronique ou la mortalité toutes causes confondues de patients insuffisants rénaux chroniques<sup>3</sup>. La consommation de cannabis a été évaluée au moyen d'un questionnaire adressé aux 3939 patients de la cohorte âgés de 21 à 74 ans, ayant une maladie rénale chronique classée comme légère à modérée (DFGe compris entre 20 et 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aucune relation n'a pu être mise en évidence entre la consommation de cannabis et la progression de la maladie rénale chronique. De même, aucune association de ce type n'a pu être faite avec le décès toutes causes confondues d'un malade rénal chronique.

### **Consommation de cannabinoïdes et autres pathologies rénales**

Aucune étude clinique de bonne qualité n'a été répertoriée portant sur les autres risques rénaux liés à la consommation de cannabinoïdes. Seuls des cas et des séries de cas ont été publiés dans la littérature scientifique, ce qui limite les associations de causalité. Concernant la consommation de cannabis, on rapporte des cas de glomérulonéphrites membraneuses et de glomérulonéphrites membrano-prolifératives, dont un cas de glomérulonéphrite membrano-proliférative sur greffon rénal cadavérique ainsi qu'un cas de glomérulosclérose nodulaire idiopathique<sup>12,23,24</sup>. Enfin, plusieurs épisodes récurrents d'hypoglycémie durant l'hémodialyse auraient été rapportés chez un jeune homme de 22 ans qui fumait sept joints par jour<sup>25</sup>. Pour ce qui est de la consommation de cannabinoïdes de synthèse, un seul rapport de cas a été répertorié, soit le rejet d'un greffon rénal chez un homme de 25 ans<sup>26</sup>.

### **Limites**

La principale limite des études évaluant les effets de la consommation de cannabinoïdes sur le rein est, comme d'autres études l'ont déjà mentionné, la sous-déclaration possible de la consommation par les sujets interrogés. Une évaluation de la consommation récente de cannabis par dépistage urinaire semble être plus fiable qu'un interrogatoire du patient et permettrait une meilleure estimation du nombre de consommateurs<sup>27</sup>. Toutefois, les dépistages urinaires utilisés actuellement au Canada ne permettent pas de détecter la présence de cannabinoïdes de synthèse.

L'absence de données histologiques permettant une évaluation plus fine de la structure rénale représente une autre limite de notre étude. Ce type de limite est cependant compréhensible dans le cadre d'études cliniques, où il ne serait pas éthique de réaliser un acte invasif, comme une biopsie rénale, à chaque participant. Toutefois, ces données auraient pu permettre de corroborer ou d'invalider des associations retrouvées dans des modèles animaux ou in vitro, telles que la conséquence de la stimulation des récepteurs CB1 des podocytes lors d'une augmentation du stress réticulo-endoplasmique ainsi que d'une apoptose dans la néphropathie diabétique<sup>28-30</sup>.

### **Conclusion**

Il existe plusieurs risques pour le rein liés à la consommation de cannabinoïdes. La consommation de cannabinoïdes de synthèse peut être responsable d'insuffisance rénale aiguë, majoritairement par nécrose tubulaire aiguë, mais les mécanismes physiopathologiques expliquant cette lésion doivent être mieux définis<sup>12</sup>. La consommation de cannabis ou de cannabinoïdes de synthèse peut aussi entraîner une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle à la suite d'un syndrome d'hyperémèse cannabique<sup>12</sup>. À l'heure actuelle, il n'existe pas de preuves suffisantes pour étayer ou réfuter une association statistique entre la consommation de cannabis et la dégradation définitive de la fonction rénale, mais plusieurs rapports de cas et études portant sur des modèles in vitro nous incitent à la prudence. En obéissant au principe de précaution et en attendant des études fournissant davantage de preuves probantes sur le sujet, le professionnel de la santé aura avantage à faire le choix éthique consistant à déconseiller la consommation de cannabinoïdes à quiconque risquerait des néphropathies.

N'oublions pas pour terminer que la physiologie du système endocannabinoïde rénal de l'humain est encore méconnue. Plusieurs études sont donc nécessaires afin de mieux comprendre les effets biologiques et cliniques de la stimulation des récepteurs CB1 et CB2 par des substances cannabinoïdes d'origine exogène.

### **Financement**

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

### **Conflits d'intérêts**

Les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Références

1. Organisation mondiale de la santé. Cannabis. [en ligne] [http://www.who.int/substance\\_abuse/facts/cannabis/en/](http://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/) (site visité le 26 juillet 2018).
2. Projet de loi émanant du Gouvernement (Chambre des communes) C-45 (42-1) - Troisième lecture - Loi sur le cannabis - Parlement du Canada. [en ligne] <http://www.parl.ca/DocumentViewer/fr/42-1/projet-loi/C-45/troisieme-lecture> (site visité le 14 mai 2018).
3. Riederer AM, Campleman SL, Carlson RG, Boyer EW, Manini AF, Wax PM et coll. Acute poisonings from synthetic cannabinoids - 50 U.S. Toxicology investigators consortium registry sites, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:692-5.
4. Bundy JD, Bazzano LA, Xie D, Cohan J, Dolata J, Fink JC et coll. Self-reported tobacco, alcohol, and illicit drug use and progression of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2018;13:993-1001.
5. Omolaja A, Stoffi A, Xiao N, Kogon A, Malatesta R, Eddington A et coll. Suicide, sex and drugs in teens with chronic kidney disease: Study from the Midwest Pediatric Nephrology Consortium. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1922.
6. Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 10<sup>th</sup> ed. Seal Beach, Calif: Biomedical Publ; 2014. 2211 p.
7. Parker LA. The endocannabinoid system. Dans : Parker LA, rédacteur. *Cannabinoids and the brain*. Cambridge: MTI Press; 2017. p. 19-34.
8. Barutta F, Bruno G, Mastrocola R, Bellini S, Gruden G. The role of cannabinoid signaling in acute and chronic kidney diseases. *Kidney Int* 2018;1:252-8.
9. Hryciw DH, McAinch AJ. Cannabinoid receptors in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25:459-64.
10. Larrinaga G, Varona A, Perez I, Sanz B, Ugalde A, Candenas ML et coll. Expression of cannabinoid receptors in human kidney. *Histol Histo-pathol* 2010;1133-38.
11. Barutta F, Piscitelli F, Pinach S, Bruno G, Gambino R, Rastaldi MP et coll. Protective role of cannabinoid receptor type 2 in a mouse model of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2011;60:2386-96.
12. Gully M, Frauger E, Spadari M, Pochard L, Pauly V, Romain F et coll. Effets uro-néphrologiques des produits utilisés par les usagers de drogues: revue de la littérature et enquête pharmaco-épidémiologique en France et dans la région de Marseille. *Néphrol Ther* 2017;13:429-38.
13. Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek JH. Cannabinoid hyperemesis: A Case series of 98 patients. *Mayo Clin Proc* 2012;87:114-9.
14. Qipo A, DeLorme J, Anis K, Acharya A, Ansari N. Cannabinoid hyperemesis syndrome (CHS) versus uremia in a patient with end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2014;63:A92.
15. Rein JL, Wyatt CM. Marijuana and cannabinoids in ESRD and earlier stages of CKD. *Am J Kidney Dis* 2018;71:267-74.
16. Zarifi C, Vyas S. Spice-y kidney failure: A case report and systematic review of acute kidney injury attributable to the use of synthetic cannabis. *Perm J* 2017;21:16-160.
17. Luciano RL, Perazella MA. Nephrotoxic effects of designer drugs: synthetic is not better! *Nat Rev Nephrol* 2014;10:314-24.
18. Ozdemir PK, Ozdemir E, Mese M, Parmaksiz E, Boz G, Akyuz O et coll. Synthetic cannabinoid and kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:475-7.
19. Pernerger TV, Klag MJ, Whelton PK. Recreational drug use: A neglected risk factor for end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38:49-56.
20. Vupputuri S, Batuman V, Muntner P, Bazzano LA, Lefante JJ, Whelton PK et coll. The risk for mild kidney function decline associated with illicit drug use among hypertensive men. *Am J Kidney Dis* 2004;43:629-35.
21. Ishida JH, Auer R, Vittinghoff E, Pletcher MJ, Reis JP, Sidney S et coll. Marijuana use and estimated glomerular filtration rate in young adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1578-87.
22. Lu C, Papatheodorou SI, Danziger J, Mittleman MA. Marijuana use and renal function among US adults. *Am J Med* 2018;131:408-14.
23. Bohatyrewicz M, Urasinska E, Rozanski J, Ciechanowski K. Membranous glomerulonephritis may be associated with heavy marijuana abuse. *Transplant Proc* 2007;39:3054-6.
24. Mollaei M, Fulop T, Abdul Salim S, Hamrahan M. Idiopathic nodular glomerulosclerosis in a chronic marijuana user; a case report and review of the literature. *J Nephrothol* 2017;6:278-81.
25. Martin-Gomez A, Palacios-Gomez ME, Garcia-Marcos SA. Severe intradialytic hypoglycemia associated with marijuana use. *Nefrologia* 2015;35:328-9.
26. Lekkham R, Pedroza M, Bradauskaite G, Raja R. A curious case of acute allograft dysfunction after cannabinoids use. *Am J Kidney Dis* 2014;63:A73.
27. Garg M, Garrison L, Leeman L, Hamidovic A, Borrego M, Rayburn WF et coll. Validity of self-reported drug use information among pregnant women. *Matern Child Health J* 2016;20:41-7.
28. Tam J. The emerging role of the endocannabinoid system in the pathogenesis and treatment of kidney diseases. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2016;27:267-76.
29. Jourdan T, Szanda G, Rosenberg AZ, Tam J, Earley BJ, Godlewski G et coll. Overactive cannabinoid 1 receptor in podocytes drives type 2 diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:E5420-28.
30. Jourdan T, Park JK, Varga ZV, Paloczi J, Coffey NJ, Rosenberg AZ et coll. Cannabinoid-1 receptor deletion in podocytes mitigates both glomerular and tubular dysfunction in a mouse model of diabetic nephropathy. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:698-708.