



**HAL**  
open science

## Le syndrome d'hyperémèse cannabique

Aurélie Ottavi

► **To cite this version:**

Aurélie Ottavi. Le syndrome d'hyperémèse cannabique. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01559034

**HAL Id: dumas-01559034**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01559034>**

Submitted on 15 Sep 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Le syndrome d'hyperémèse cannabique

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 7 juillet 2017

PAR

Melle Aurélie Ottavi

Née le 23 mai 1993 à Ajaccio

EN VUE D'OBTENIR

## LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Pr. Benjamin Guillet, Président

Dr. Madame Elisabeth Frauger, Co-directeur

Dr. Monsieur Philippe Garrigue, Co-directeur

Dr. Marie-hélène Cattino Canet

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI  
M. Thierry AUGIER  
M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN  
Mme Dominique ARNOUX  
Mme Aurélie LEROYER  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET  
M. Michel DE MEO  
Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL  
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –  
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

**PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)**

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE  
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL  
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY  
Mme Catherine DEFOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC  
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA  
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT  
Mme Caroline DUCROS  
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE  
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS  
M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI  
M. Nicolas PRIMAS  
M. Cédric SPITZ  
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS  
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER  
Mme Sok Siya BUN  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE  
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

**AHU**

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

**ATER**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1<sup>er</sup> décembre 2015



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES,  
CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME  
PROPRES A LEURS AUTEURS »

## REMERCIEMENTS

À Monsieur le professeur Benjamin Guillet, président du jury,

Pour m'avoir fait l'honneur de bien vouloir assurer la présidence de cette thèse. J'espère que vous trouverez dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de ma plus grande estime.

À Madame le Dr Elisabeth Frauger, ma co-directrice de thèse,

Qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie pour vos nombreuses relectures, pour m'avoir apporté votre savoir tout au long de cette thèse, et pour votre gentillesse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Monsieur le Dr Philippe Garrigue, mon co-directeur de thèse,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer ce travail, pour votre soutien, votre disponibilité et vos multiples conseils durant la rédaction de ma thèse.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mes sentiments les plus respectueux.

À Madame le Dr Marie-hélène Cattino,

Pour votre présence depuis le début de cette thèse, votre gentillesse et votre grande disponibilité. C'est pour moi un honneur et un très grand plaisir que vous ayez accepté de siéger parmi les membres de mon jury. Je vous adresse mes sincères remerciements.

## REMERCIEMENTS

À mes parents,

Merci pour tout ce que vous faites pour nous au quotidien, et pour tout l'amour que vous nous donnez depuis toujours.

Vous êtes des parents modèles pour moi,

À ma grande sœur et mon petit frère,

Merci pour tous ces moments passés ensemble, je vous aime,

À mes grands-pères,

Merci pour les valeurs que vous nous avez transmises, et pour la bienveillance dont vous avez toujours fait preuve,

À ma tante,

Merci pour tout, pour tous ces voyages que nous avons fait,

À mon beau-frère,

Merci pour tes encouragements pendant toutes ces années,

À Michelle et Richard,

Merci pour votre gentillesse sans faille,

À la famille de Charles,

Merci pour votre soutien permanent et pour la confiance que vous m'accordez,

## REMERCIEMENTS

À Marie-Catherine,

Merci pour votre gentillesse, votre patience, votre support et votre apprentissage

À l'équipe de la pharmacie Nouvelle,

Merci pour votre accueil, et votre générosité, c'est un plaisir de travailler avec vous toutes

Au Docteur Martelli,

Merci pour votre dévouement et votre gentillesse,

À mes copines d'Ajaccio que j'aime, Cassandra, Emmanuelle, Julie, Marina, Caro, Natalina,

Merci d'être toujours là après toutes ces années, j'ai beaucoup de chance de vous avoir, vous êtes des amies en or,

À ma binôme Eve,

Merci pour ces nombreux fous rires que l'on peut avoir en un seul regard, pour ces moments de stress partagés de la première année de fac à la dernière.

Je n'aurais pas imaginé passer ces 6 années sans ton soutien.

À mes copains de fac, Julie, Céline, Lise, Steph, Sarah, Rodolphe, Thomas, Anne, Maï, Camille, Rebecca, Clémence, Charlotte, Julia, Sophia, Anaïs, Séverine, Vincent,

Merci pour ces moments inoubliables, ces nombreuses soirées, ces voyages.

Vous avez fait de mes années de fac une période mémorable,

Aux copains de Charles, pour votre immense gentillesse envers moi

À Charles,

Tu es comme une évidence pour moi, je te remercie pour l'amour que tu me donnes, pour toutes tes attentions quotidiennes qui me touchent énormément, pour notre entente exceptionnelle, pour tout ce que tu quittes pour moi, pour tout ce qu'on a déjà vécu et tout ce qu'il nous reste à vivre.

Je dédie cette thèse à mes grand-mères

# Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>15</b>
Première partie : Cannabis et cannabinoïdes de synthèse .....	<b>17</b>
<b>1. Présentation du cannabis et des cannabinoïdes de synthèse</b> .....	<b>18</b>
1.1 Les cannabinoïdes végétaux .....	18
1.1.1 Généralités .....	18
1.1.2 La teneur du chanvre en cannabinoïdes .....	21
a) En fonction du type de chanvre .....	21
b) En fonction de la partie de la plante.....	22
c) En fonction du sexe de la plante.....	22
d) En fonction des conditions de culture .....	22
1.2 Les cannabinoïdes de synthèse .....	22
1.2.1 Généralités .....	22
1.2.2 Classification .....	23
1.3 Les formes de préparation et de consommation.....	25
1.3.1 Les formes de préparation et de consommation du cannabis .....	25
a) La marijuana.....	25
b) La résine de chanvre.....	26
c) L’huile de cannabis.....	27
1.3.2 Les formes de consommation des cannabinoïdes de synthèse .....	27
<b>2. Pharmacologie</b> .....	<b>27</b>
2.1 Pharmacodynamie et système endocannabinoïde .....	27
2.1.1 Les cannabinoïdes endogènes .....	27
2.1.2 Les récepteurs cannabinoïdes .....	29
2.1.3 Signalisation intracellulaire du système endocannabinoïde .....	29
2.1.4 Pharmacologie des phytocannabinoïdes et des cannabinoïdes de synthèse.....	32
2.2 Pharmacocinétique du THC .....	33
2.3 Pharmaco épidémiologie de la consommation des cannabinoïdes .....	36
2.3.1 Epidémiologie de la consommation du cannabis en France .....	36
2.3.2 Epidémiologie de la consommation des cannabinoïdes de synthèse en Europe .....	37
<b>3. Les troubles liés au cannabis et cannabinoïdes</b> .....	<b>38</b>
3.1 Abus et dépendance .....	38
3.2 L’intoxication liée au cannabis.....	39
3.3 Les complications sanitaires liées a la consommation de cannabis.....	40
3.3.1 Les complications psychiatriques .....	40
3.3.2 Les complications somatiques .....	41
a) Les complications pulmonaires .....	41
b) Les complications cardiaques .....	42
c) Les complications endocriniennes.....	42
3.4 Intoxication et complications sanitaires liées aux cannabinoïdes de synthèse .....	43
Deuxième partie : Le syndrome d’hyperémèse cannabique.....	<b>45</b>
<b>1. Etat des lieux de la littérature</b> .....	<b>46</b>
<b>2. Tableau clinique du syndrome d’hyperémèse cannabique</b> .....	<b>48</b>
2.1 Phase prodromique .....	49
2.2 Phase hyperémique .....	49
2.3 Phase de récupération .....	49
<b>3. Complications sanitaires</b> .....	<b>50</b>
<b>4. Diagnostic du SHC</b> .....	<b>50</b>
4.1 Anamnèse du patient:.....	52
4.2 Examen Clinique .....	52
4.3 Bilan sanguin .....	52

4.4	Bilan toxicologique.....	53
4.4.1	Les tests de détection du cannabis.....	53
a)	Principe du test urinaire.....	53
b)	Principe des dépistages sanguins.....	54
4.4.2	Les tests de détections des cannabinoïdes de synthèses (CS).....	55
<b>5.</b>	<b>Diagnostic différentiel.....</b>	<b>55</b>
<b>6.</b>	<b>La prise en charge du syndrome.....</b>	<b>56</b>
6.1	Traitements symptomatiques.....	56
6.1.1	Réhydratation du patient :.....	57
6.1.2	La prise de douches ou bains chauds.....	57
6.1.3	Exemple de prise en charge médicamenteuse issue la littérature.....	57
6.2	Traitement étiologique : Le sevrage.....	61
<b>7.</b>	<b>Les rechutes des patients.....</b>	<b>61</b>
<b>8.</b>	<b>Physiopathologie du syndrome.....</b>	<b>62</b>
8.1	L'effet anti - émétique reconnu des cannabinoïdes.....	62
8.2	L'effet pro-émétique observé.....	62
8.3	Le recours aux douches et bains chauds par le patient.....	63
<b>9.</b>	<b>Synthèse sur le syndrome d'hyperémèse cannabique.....</b>	<b>64</b>
Troisième partie : L'addictovigilance.....		<b>65</b>
<b>1.</b>	<b>Présentation du réseau Français d'addictovigilance.....</b>	<b>66</b>
<b>2.</b>	<b>La collecte des données par le réseau Français d'addictovigilance.....</b>	<b>67</b>
2.1	Déclarations par les professionnels de santé.....	67
2.2	Programmes de surveillance.....	68
<b>3.</b>	<b>Exemples de données relatives à la consommation et aux complications sanitaires liés aux cannabinoïdes.....</b>	<b>69</b>
<b>4.</b>	<b>Sensibilisation des professionnels de santé au syndrome d'hyperémèse cannabique.....</b>	<b>71</b>
<b>Conclusion.....</b>		<b>72</b>
<b>Bibliographie.....</b>		<b>73</b>
<b>Table des figures.....</b>		<b>79</b>
<b>Liste des tableaux :.....</b>		<b>80</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>		<b>81</b>

## Introduction

La plupart des découvertes archéologiques indiquent qu'il existait un usage industriel et médical du cannabis plusieurs milliers d'années avant notre ère, notamment en Chine où des textiles de chanvre ont été datés de 4000 ans av. JC.

Le chanvre est, avec le pavot, la plante la plus anciennement consommée par l'homme pour ses propriétés psychotropes; Les propriétés psychotropes du cannabis étaient connues avant l'ère chrétienne et déjà utilisées lors de rites et de cérémonies de guérison: en Inde, 1500–1300 av. JC et en Chine, environ. 300 av. JC.)

La connaissance de ses effets se répandit en France dans les années 1800, après la campagne napoléonienne d'Égypte, où il était largement consommé sous forme de haschich. Le port de Marseille était l'un des plus grands comptoirs de chanvre au monde pour la fabrication et le commerce de cordages. Le nom de Cannebière, qui a la même racine que "cannabis", rappelle l'importance de cette plante dans l'économie locale de la ville.

Le chanvre et ses dérivés, seront interdits en France en 1916 par la première loi de prohibition concernant les psychotropes. Il sera classé stupéfiant par la convention de Genève en 1925.

En France, à l'heure où de nombreuses questions se posent à propos de la légalisation du cannabis, la consommation de celui-ci ne cesse d'augmenter.

Selon l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies <sup>8</sup> (OFDT), cette hausse s'inscrit dans un contexte de net accroissement de l'offre de cannabis en France, et notamment de l'autoculture et de la production locale d'herbe, avec plus de 140 000 pieds de cannabis saisis en 2013, contre 55 000 en 2010. En parallèle, le marché de la résine demeure très dynamique avec un niveau de saisies important.

Une nouvelle problématique se pose depuis quelques années liée au développement rapide et difficilement maîtrisable des cannabinoïdes de synthèse. Parallèlement, les publications concernant les complications sanitaires liées à l'usage de cannabinoïdes se multiplient : complications psychiatriques mais également somatiques (cardiovasculaires, rénales...)



Dans cette thèse, nous présenterons dans un premier temps les cannabinoïdes végétaux, les cannabinoïdes de synthèse, et les complications sanitaires liées à leur utilisation, puis nous nous intéresserons spécifiquement dans une seconde partie à une complication somatique: le syndrome d'hyperémèse cannabique.

Nous verrons ensuite l'importance du réseau d'addictovigilance en France.

Ce travail s'achèvera par la présentation d'une fiche d'information à l'attention des professionnels de santé, élaborée à partir de cette thèse, relative au syndrome d'hyperémèse cannabique.

Cette fiche fut diffusée lors d'une réunion de sensibilisation des professionnels de santé au syndrome d'hyperémèse cannabique à Ajaccio et également diffusée par mail à l'ensemble des partenaires du centre d'addictovigilance PACA Corse.

# Première partie : Cannabis et cannabinoïdes de synthèse

# 1. Présentation du cannabis et des cannabinoïdes de synthèse

Les cannabinoïdes peuvent être classés en deux groupes : les cannabinoïdes endogènes, que l'on retrouve naturellement dans l'organisme, nécessaires au fonctionnement physiologique, et les cannabinoïdes exogènes, qui sont apportés à l'organisme par l'environnement extérieur.

Les cannabinoïdes exogènes regroupent les cannabinoïdes retrouvés dans le chanvre, on parle alors de cannabinoïdes végétaux, ainsi que les cannabinoïdes chimiques, synthétiques.

Ils agissent sur l'organisme de manière similaire aux endocannabinoïdes.

## 1.1 Les cannabinoïdes végétaux

### 1.1.1 Généralités

Les cannabinoïdes végétaux (phytocannabinoïdes) sont présents dans le chanvre ou cannabis de son nom latin *Cannabis Sativa*.

Plus de 60 cannabinoïdes ont été recensés à ce jour dans le chanvre. Les principaux étant : **(Figure 1)**

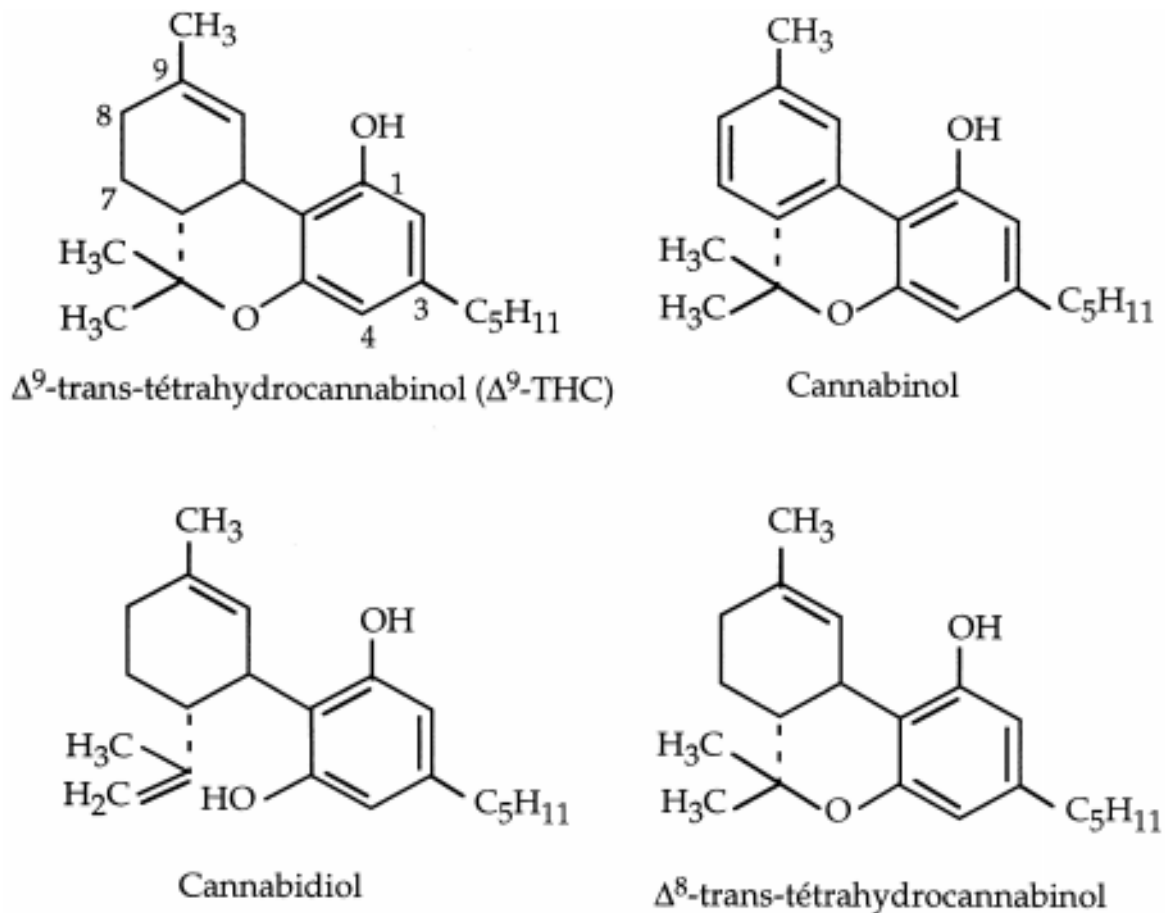
-Le  $\Delta^9$ -transtétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)

-Le  $\Delta^8$ -transtétrahydrocannabinol,

-Le cannabidiol (CBD),

-Le cannabinol (CBN): produit de dégradation du THC par oxydation, absent dans la plante fraîche

On trouve également le cannabigérol, le cannabichromène, le cannabicyclol<sup>1</sup>



**Figure 1 : Structures moléculaires du Δ<sup>9</sup>-trans-tetrahydrocannabinol, du Cannabinol, du Cannabidiol, du Δ<sup>8</sup>-trans-tetrahydrocannabinol**

Les phytocannabinoïdes sont des composés dérivés du benzopyrane, non azotés, porteurs d'une fonction phénol.

Dans la plante fraîche, les cannabinoïdes sont sous forme acide. Ce sont des constituants à 21 atomes de carbones auxquels sont rattachés leurs acides carboxyliques.

La forme phénolique est obtenue après une réaction de décarboxylation catalysée par la chaleur et la lumière. **(Figure 2)**

On obtient donc la forme phénolique lors d'une culture en milieu chaud, ou lors du chauffage du cannabis.

Le THC est le principal responsable des effets psychoactifs du cannabis. Dans la plante fraîche on retrouve l'acide tétrahydrocannabinolique, qui ne possède pas de propriétés psychoactives, à l'inverse du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, forme phénolique obtenue par séchage ou chauffage de la plante. Le cannabidiol a un effet antipsychotique dans le corps, et réduit les effets psychoactifs du D9-THC.

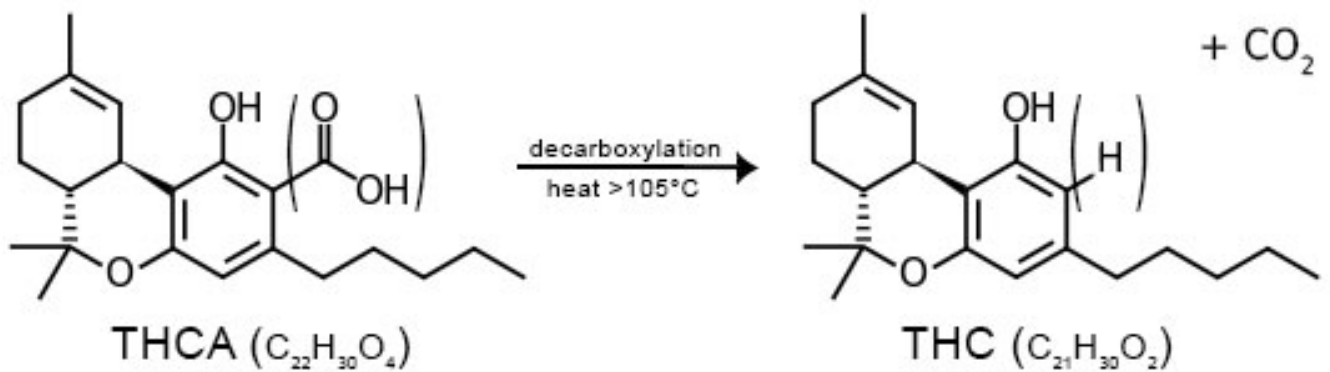


Figure 2 : Réaction de décarboxylation de l'acide tétrahydrocannabinolique en  $\Delta^9$ -THC

### 1.1.2 La teneur du chanvre en cannabinoïdes <sup>2</sup>

La distribution relative de chaque phytocannabinoïde ainsi que leur concentration, est variable et dépend du type de chanvre, de la partie de la plante, du sexe de la plante, des conditions de culture et conservation.

#### a) En fonction du type de chanvre

Des teneurs différentes en THC et en cannabidiol totaux permettent de distinguer 3 types de chanvre :

- le type « drogue » est caractérisé par une forte teneur en THC (> 0,3%) et une très faible teneur en CBD (< 0,5%). Le cannabis est considéré comme une drogue quand le résultat de l'équation suivante est supérieur à l'unité :

$$(\% \text{ THC} + \% \text{ CBN}) / \% \text{ CBD}$$

où : % TCH est la concentration en THC totale ramenée sur la concentration totale en cannabinoïdes et exprimée en % ; %CBN est la concentration en CBN totale ramenée sur la concentration totale en cannabinoïdes et exprimée en %; %CBD est la concentration en CBD totale ramenée sur la concentration totale en cannabinoïdes et exprimée en %.

- le type « fibre » est défini par une très faible teneur en THC (< 0,2%) et une teneur élevée en CBD (> 0,5%).

- le type « intermédiaire » à teneurs élevées en THC ainsi qu'en CBD

#### b) En fonction de la partie de la plante

Les cannabinoïdes sont concentrés dans les sommités fleuries (teneur moyenne en THC de 10-12%), les feuilles (1-2%), les tiges et branches en contenant moins (0,1-0,3%).

#### c) En fonction du sexe de la plante

Les pieds femelles des variétés à résine sont considérés comme plus actifs : ils produisent effectivement plus de résine mais d'une concentration en THC identique. Les pieds mâles fleurissent plus précocement que les pieds femelles et présentent un pic dans la synthèse de THC plus précoce.

#### d) En fonction des conditions de culture

Le chanvre jeune ou cultivé dans les zones fraîches est surtout riche en acide cannabidiolique (forme acide du cannabidiol) et en cannabidiol (environ 80 % des cannabinoïdes totaux) alors qu'il est pauvre en THC (moins de 0,2%).

Lorsqu'il fait chaud, il se produit des réactions biochimiques de biosynthèse des cannabinoïdes: la proportion d'acide cannabidiolique et de cannabidiol est moindre, alors que celle de THC s'élève.

### 1.2 Les cannabinoïdes de synthèse

#### 1.2.1 Généralités

Les cannabinoïdes synthétiques ont été développés par des scientifiques au cours des 40 dernières années dans le domaine de la recherche médicale, essentiellement pour étudier leur capacité à traiter plusieurs symptômes associés à certaines maladies : les maladies neurodégénératives, les douleurs chroniques, le cancer ou encore la dépendance aux drogues.

Néanmoins, il reste difficile d'isoler les propriétés thérapeutiques recherchées des effets psychoactifs non désirés.

Les cannabinoïdes de synthèse font l'objet d'un usage récréatif mis en évidence pour la première fois en décembre 2008 par une firme allemande qui les a identifiés dans des sachets de plantes à fumer, d'aspect attractif.<sup>47</sup>

### 1.2.2 Classification

Afin de limiter les risques sanitaires, la France, après analyse des éléments pharmacologiques et de santé publique par la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes, a très rapidement pris des mesures réglementaires en classant sur la liste des stupéfiants en février 2009 les premières molécules détectées au niveau mondial (JWH-018, CP-47,497 et ses analogues C6, C8 et C9, HU-210)<sup>47</sup>.

Depuis, le nombre de substances cannabinoïdiques identifiées lors des saisies douanières n'a cessé de croître.

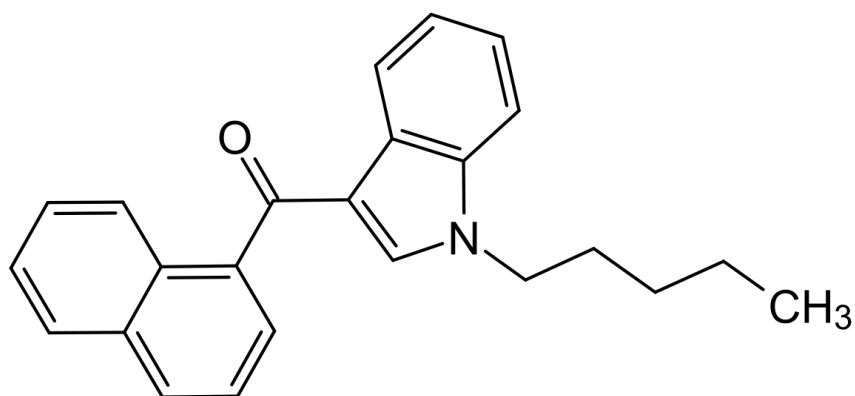
Au total, 169 cannabinoïdes de synthèses ont été recensés en décembre 2016 par l'EMCDDA (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction).<sup>40</sup>

En France, 19 familles de ces cannabinoïdes ont été classées comme stupéfiants par l'arrêté ministériel du 31 mars 2017 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 (**Annexe 1**) :

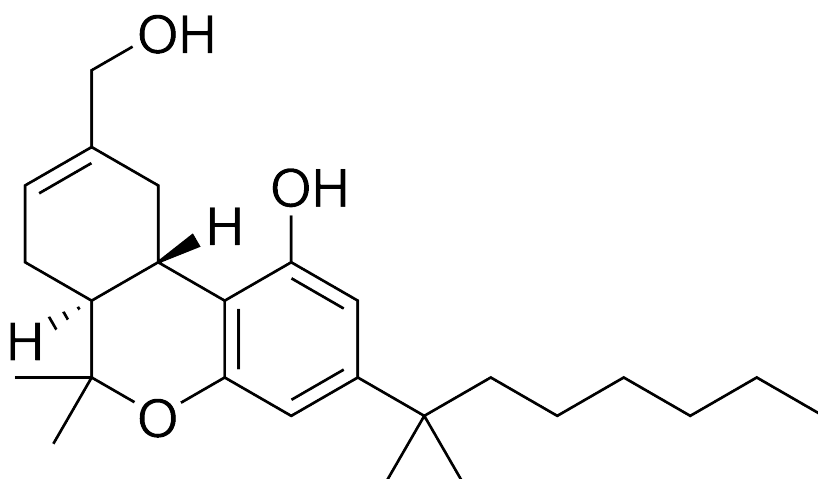
- Les naphthoylindoles
- Les benzoylindoles
- Les phénylacétylindoles
- Les cyclohexylphénols
- Les naphthylméthylindoles
- Les naphthoylpyrroles
- Les naphthylméthylindènes
- Indol-3-yl methanone
- Indazol-3-yl methanone
- Naphthoylpyrroles



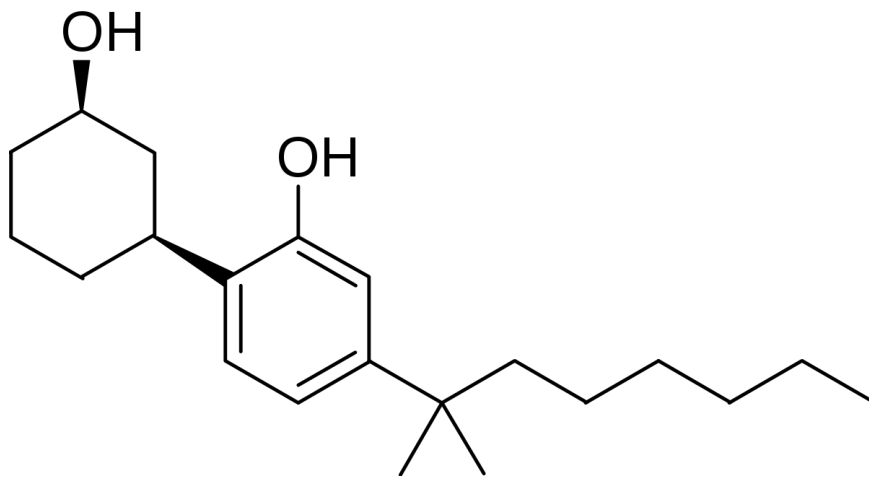
- Naphthylméthylindoles
- Naphthylidèneindènes et Naphthylméthylindènes
- Cyclohexylphénols
- Dérivés du 3-carboxylate indole
- Dérivés du 3-carboxylate indazole
- Dérivés du 3-carboxamide indole
- Dérivés du 3-carboxamide indazole
- Carboxamide pyrrolo[3,2-c]pyridine
- Thiazolyl indole



**Figure 3 : Structure moléculaire du JWH-018 (famille des naphthoylindoles)**



**Figure 4 : Structure moléculaire du HU-210**



**Figure 5 : Structure moléculaire du CP47, 497 (Famille des cyclohexylphénols )**

### 1.3 Les formes de préparation et de consommation

#### 1.3.1 Les formes de préparation et de consommation du cannabis <sup>2</sup>

Le cannabis utilisé en tant que drogue, peut être consommé sous trois formes différentes: marijuana, résine et huile de haschich. Ces trois formes se différencient par leur teneur en THC, qui dépend de leur méthode de préparation à partir des plantes femelles du chanvre.

Ils peuvent être administrés :

- par voie respiratoire par inhalation de vapeurs de chanvre avec un vaporisateur
- par voie respiratoire par inhalation de fumée (cigarette, pipe, bang, narguilé)
- par voie orale en les incorporant dans diverses préparations.

#### a) La marijuana

La marijuana, ou communément appelée herbe, kif, ganja, beuh, marie jeanne, weed ou encore yobi, est la méthode de préparation du cannabis la plus répandue.

Elle se compose d'un mélange de sommités fleuries du chanvre, des feuilles et éventuellement des tiges. Le mélange est séché à l'abri de la lumière et de l'humidité et réduit en fines lamelles. Sa couleur peut aller du vert au brun et son odeur est forte et caractéristique.

Elle se caractérise à l'origine par une faible teneur en THC, de l'ordre de 2 à 6 %. Cependant aujourd'hui, il existe des variétés de cannabis issues de nombreux croisements et de sélection des variétés les plus puissantes pouvant atteindre des concentrations en THC de 10 à 25 %.

#### b) La résine de chanvre

La « résine » est également appelée haschich, shit, teushi, teush, tenteu, chichon, hash, ou encore bédo. Elle se présente sous forme de barrette d'environ 3 grammes, qui est une pâte malléable dont la couleur peut varier du jaune (marocain traditionnel) au noir (afghan), en passant toutes les variantes de brun selon la variété de chanvre et le procédé d'extraction.

Le haschich présente une plus forte teneur en THC allant de 5 à 40 %.

Il est obtenu par extraction mécanique par deux méthodes distinctes:

-soit en frottant entre ses mains les parties résineuses de la plante encore sur pied, et ensuite en récoltant la pâte qui adhère à la peau et en pétrissant celle-ci pour fermer les fissures et les pores du haschich,

-soit en tamisant les sommités fleuries et feuilles séchés. La poudre ainsi obtenue est compressée sous forme de « barrette ».

Le haschich vendu au marché noir en France est souvent altéré par divers produits de « coupage » pouvant être toxiques comme le henné, la paraffine, le plastique, l'huile de vidange, la colle, le mercure ou le plomb.

### c) L'huile de cannabis

Elle contient environ 60 à 80 % de THC. C'est un liquide visqueux, brun-vert à noirâtre.

L'huile de cannabis résulte de l'extraction de la résine par macération des parties résineuses du chanvre dans un solvant organique ou dans l'alcool à 90°, suivie d'une évaporation.

#### 1.3.2 Les formes de consommation des cannabinoïdes de synthèse

Les cannabinoïdes de synthèse se présentent le plus souvent sous forme d'un mélange de plantes séchées (conditionné dans un petit sachet métallique) sur lesquelles une solution de cannabinoïdes de synthèse a été pulvérisée. Il peut également être vendu sous forme d'encens, de poudre ou d'e-liquide pour cigarette électronique. Ils portent toujours la mention « Not for human consumption » (non destiné à la consommation humaine).<sup>48</sup>

Les plus connus d'entre eux étaient vendus sous le nom de «Spice Gold», le «Spice Silver» et le «Yucatan Fire». « Chill », « K2 », « Black mamba »<sup>47</sup>

Beaucoup d'autres produits sont apparus sous de nouvelles appellations et sont largement disponibles sur l'internet.<sup>3</sup>

## 2. Pharmacologie

### 2.1 Pharmacodynamie et système endocannabinoïde

#### 2.1.1 Les cannabinoïdes endogènes

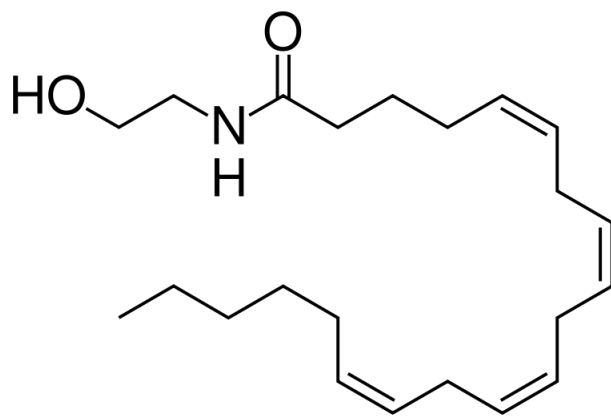
Les cannabinoïdes endogènes ou endocannabinoïdes se retrouvent chez tous les vertébrés.

Les principaux endocannabinoïdes isolés à partir de tissus du système nerveux central et

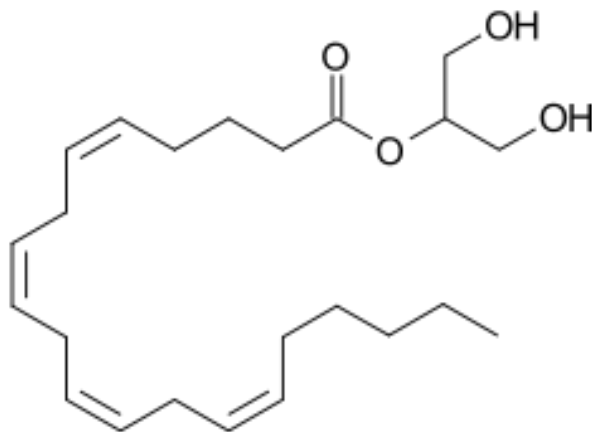
périphérique sont l'arachidonoyléthanolamide encore appelé anandamide, et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG).

Ces endocannabinoïdes se lient à des sites spécifiques, les récepteurs cannabinoïdes, présents à la surface de nombreuses cellules. Ligands et récepteurs forment le système cannabinoïde endogène ou système endocannabinoïde.

Les endocannabinoïdes sont les seules molécules endogènes connues capables de se lier aux récepteurs cannabinoïdes.<sup>4</sup>



**Figure 6 : Structure moléculaire de l' Anandamide**



**Figure 7 : Structure moléculaire du 2-arachidonoylglycérol**

### 2.1.2 Les récepteurs cannabinoïdes<sup>245</sup>

Les récepteurs cannabinoïdes se divisent en 2 types : les récepteurs CB1 et les récepteurs CB2. Ils font partie de la grande famille des récepteurs couplés aux protéines G.

Les récepteurs CB1 sont principalement exprimés au niveau du système nerveux centrale (cellules nerveuses du cerveau, et moelle épinière) ainsi qu'au niveau du système nerveux périphériques. Ces récepteurs sont également présents au niveau des glandes endocrines, des glandes salivaires, du système immunitaire (leucocytes, rate), du cœur, des cellules de la rétine, au niveau des organes du système de la reproduction sexuée (testicules et utérus), dans la vessie ainsi qu'au niveau de l'ensemble du tractus digestif et notamment l'intestin. Cependant l'expression des CB1 dans ces systèmes reste largement inférieure comparé à leur expression au niveau des cellules nerveuses du cerveau.

Les CB2 sont eux majoritairement exprimés dans les cellules du système immunitaire comme les leucocytes, la rate et les amygdales.

L'activation des récepteurs CB2 du système immunitaire s'exprime par la libération de cytokines responsables de la réaction inflammatoire et de la régulation du système immunitaire.

### 2.1.3 Signalisation intracellulaire du système endocannabinoïde<sup>245</sup>

Les endocannabinoïdes sont produits massivement à la suite d'une augmentation de calcium intracellulaire dans différents tissus, en particulier dans le système nerveux central.

Cette augmentation de calcium intracellulaire conduit à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires nécessaires à la synthèse des endocannabinoïdes. Celle-ci a lieu dans les terminaisons postsynaptiques :

-L'anandamide est produit à partir de l'hydrolyse de la N-arachidonoyl-phosphatidyléthanolamine en anandamide et acide phosphatidique

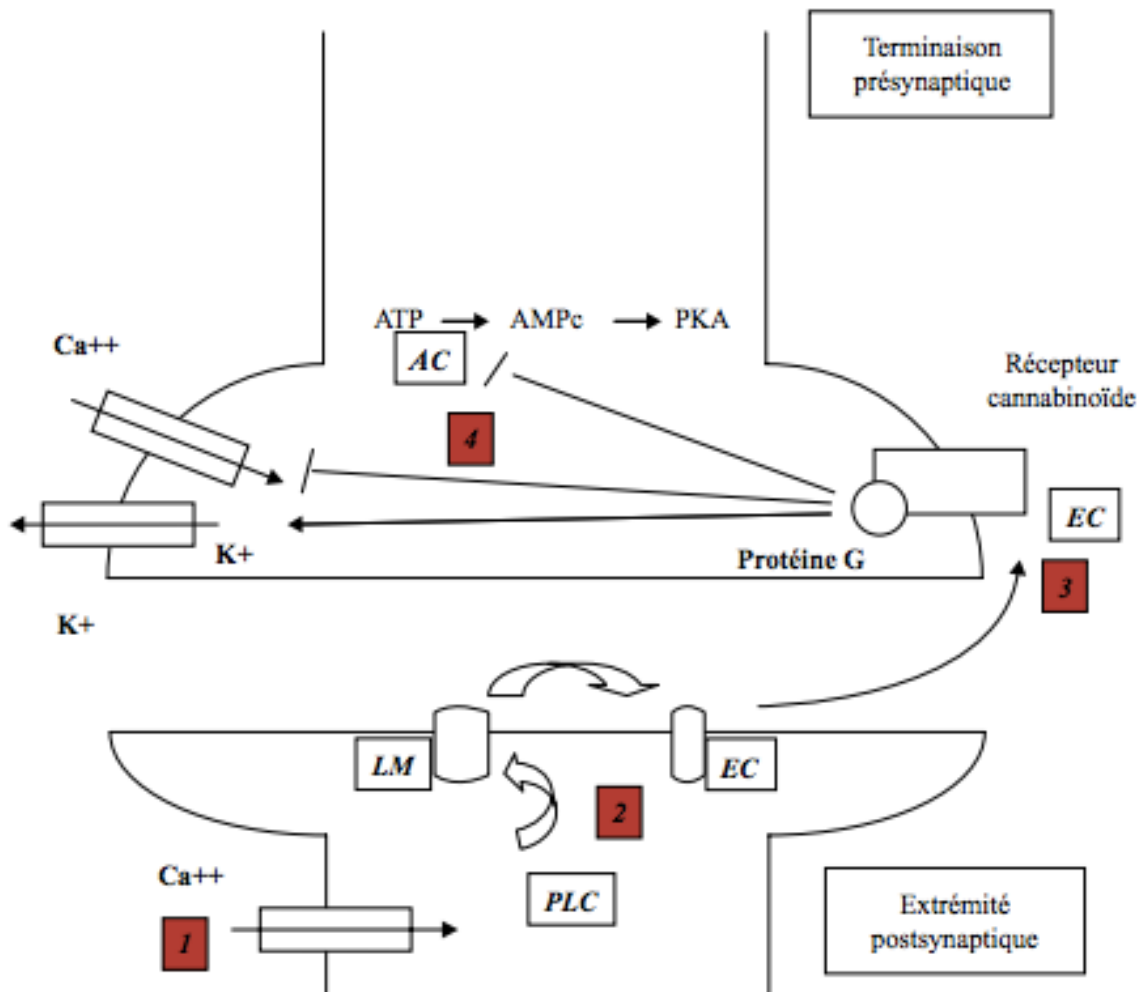
-Le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) est synthétisé grâce à la phospholipase C qui hydrolyse le phosphatidylinositol [4, 5]-biphosphate membranaire en diacyl-glycérol (DAG), qui est à son tour converti en 2-AG par la DAG lipase.

De par leur nature lipidique, ils ne sont pas stockés dans des vésicules synaptiques et peuvent être alors libérés dans la fente synaptique immédiatement après leur production.

Les endocannabinoïdes vont alors se fixer sur les récepteurs cannabinoïdes situés principalement du côté présynaptique de la fente synaptique. **(Figure 8)**

Les endocannabinoïdes sont des neurotransmetteurs qui agissent par voie rétrograde en tant qu'inhibiteurs de la libération d'autres neurotransmetteurs. Après leur fixation aux récepteurs cannabinoïdes va s'en suivre une cascade de signalisation intracellulaire (activation ou inhibition en fonction du système) couplant 3 voies de signalisation : la voie couplée à l'adényl cyclase, la voie des protéines kinases et la voie couplée à certains canaux ioniques calciques et potassiques. Ils régulent notamment la libération du glutamate, du GABA, de la noradrénaline, de la sérotonine, de la dopamine, de l'acétylcholine ainsi que les neuropeptides (enképhaline et endorphine).

La régulation de la libération des ces différents neurotransmetteurs va induire plusieurs réponses comme : la régulation de l'appétit, une modification de la perception des informations sensorielles, une modification de la perception de la douleur, une modification de la coordination des mouvements.



**Figure 8 : Le système endocannabinoïde au niveau d'une synapse**

Une stimulation induit une entrée de calcium dans l'extrémité post-synaptique [1]. Ce signal entraîne une activation de la phospholipase C [PLC] qui permet une mobilisation des lipides membranaires [LM] qui sont convertis en endocannabinoïdes [EC] [2]. Ceux-ci, se fixent récepteurs endocannabinoïde situé sur l'extrémité présynaptique de la synapse [3]. Après liaison au récepteur, les endocannabinoïdes réduisent la libération de neurotransmetteur dans la fente synaptique en réduisant l'activité de l'adénylate cyclase [AC), les flux calciques et potassiques indispensables à l'exocytose des granules contenant le neurotransmetteur [4]. Ceci limite la transmission synaptique.<sup>5</sup>



#### 2.1.4 Pharmacologie des phytocannabinoïdes et des cannabinoïdes de synthèse

Les phytocannabinoïdes sont les ligands des récepteurs cannabinoïdes endogènes.

Le  $\Delta^9$ -THC montre une affinité à peu près équivalente pour les récepteurs CB1 et CB2, à la différence de l'anandamide qui présente une affinité légèrement supérieure pour les récepteurs CB1.<sup>4 6</sup>

Les cannabinoïdes de synthèse ne contiennent pas de cannabis mais sont des agonistes des récepteurs au  $\Delta^9$ -THC, et produisent ainsi les mêmes effets lorsqu'ils sont fumés.

Ces agonistes des récepteurs au THC provoqueraient des effets plus puissants, ainsi que des effets indésirables plus importants que les cannabinoïdes naturels<sup>45</sup>.

Cela peut être expliqué par plusieurs raisons<sup>45</sup>:

- Les cannabinoïdes de synthèse possèdent une affinité généralement supérieure à celle du THC, par exemple, le CP-47, 497-C8 a une affinité approximativement 50 fois plus élevée sur les récepteurs CB1 que le  $\Delta^9$ -THC
- La majorité des cannabinoïdes de synthèse analysés sont décrits comme étant des agonistes purs aux récepteurs CB, alors que le  $\Delta^9$ -THC est un agoniste partiel
- Les métabolites des cannabinoïdes de synthèse peuvent conserver une activité in vivo et peuvent agir comme des agonistes, antagonistes, ou agonistes inverse sur les récepteurs CB.
- Le cannabis contient des composants qui peuvent avoir un effet antipsychotique dans le corps, réduisant ainsi les effets psychoactifs du  $\Delta^9$ -THC, (comme le cannabidiol) à la différence des cannabinoïdes de synthèse.

- Il est possible qu'en plus de la puissance très élevée de leurs effets, certains cannabinoïdes aient des demi-vies longues, ce qui peut entraîner un effet psychoactif prolongé.<sup>7</sup>

## 2.2 Pharmacocinétique du THC <sup>1 2</sup>

### **Resorption:**

Après inhalation, 15 % à 50 % du  $\Delta^9$ -THC présent dans la fumée est absorbé.

Cette absorption est très rapide, le pic plasmatique est obtenu 7 à 10 minutes après le début de l'inhalation. Les concentrations sanguines en THC sont alors maximales : 50 à 300 ng/ml.

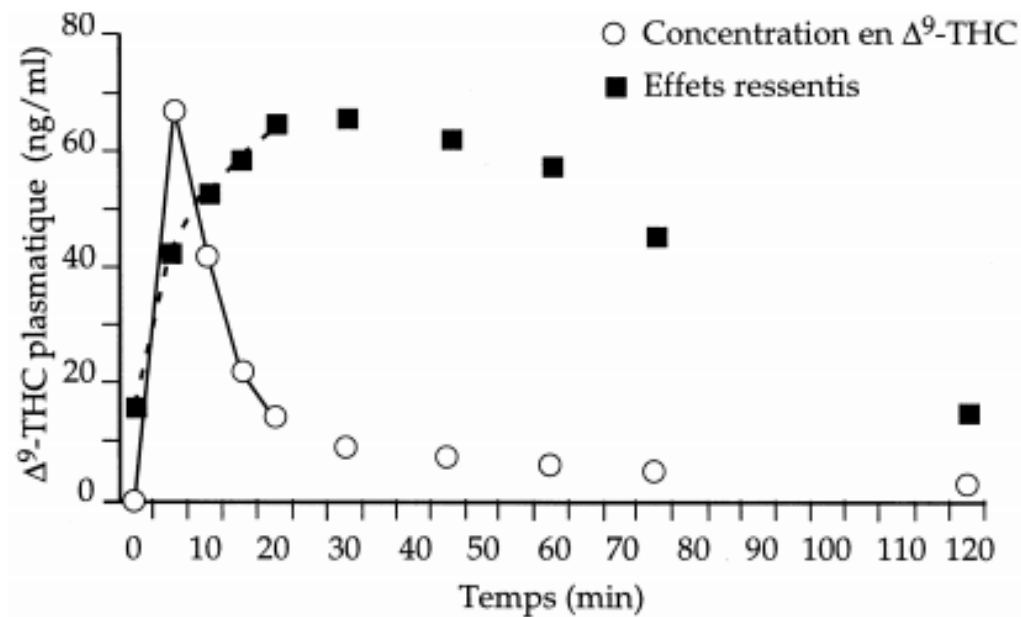
Après ingestion du cannabis, seulement 1 à 10 % du  $\Delta^9$  THC est absorbé. L'absorption est plus lente : le pic plasmatique est atteint en 45 min, avec une concentration de 2 à 4 ng/ml.

### **Distribution:**

Le THC est caractérisé par une forte lipophilie expliquant :

- son tropisme pour les tissus riches en lipides, dont le cerveau,
- son important volume de distribution (4 à 14 l/kg) responsable d'une diminution rapide des concentrations sanguines.

De part leur forte lipophilie, les cannabinoïdes peuvent être présents dans le tissu adipeux jusqu'à 4 semaines après la dernière consommation de cannabis.



**Figure 9: Concentrations en  $\Delta^9$ -THC (cercles ouverts) et effets physiques et psychiques « ressentis » par le sujet (carrés pleins) en fonction du temps, après consommation d'un « joint » contenant 9 mg de  $\Delta^9$ -THC (d'après Harder et coll., 1997)**

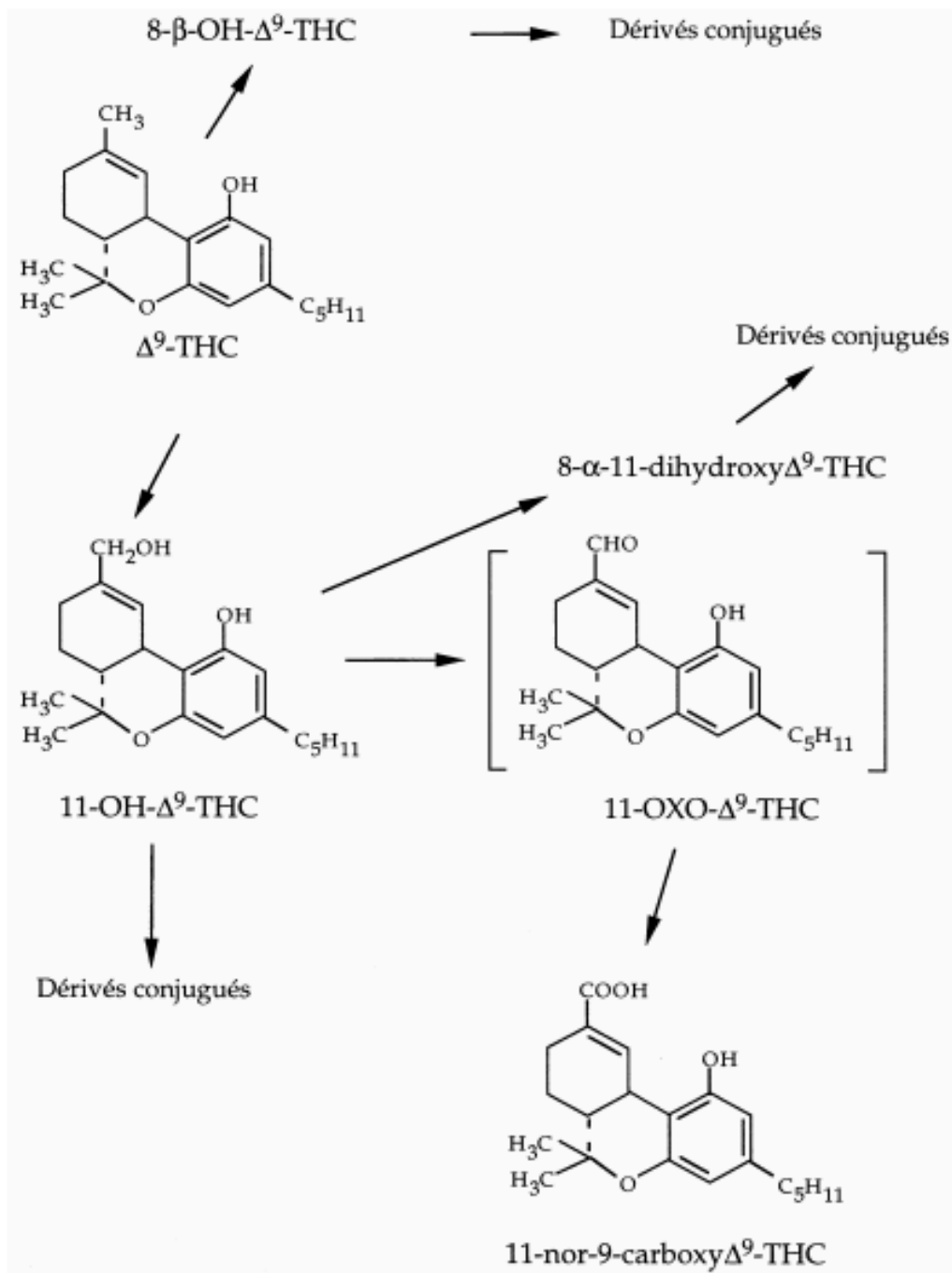
### Métabolisation :

Le  $\Delta^9$ -THC subit au niveau des microsomes hépatiques une métabolisation presque totale (99% de la dose de THC) avec une hydroxylation en alcools.

Les principaux métabolites obtenus sont :

- le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH  $\Delta^9$ -THC)
- le 8  $\beta$ -hydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol,
- le 8- $\beta$ ,11-dihydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol
- le 8- $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol,
- le 11-nor-9-carboxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC-COOH). Il s'agit d'un acide qui est obtenu par oxydation du 11-OH  $\Delta^9$ -THC. Le  $\Delta^9$ -THC-COOH commence à apparaître au niveau plasmatique dans les minutes qui suivent l'inhalation. Au fil du temps, les concentrations en  $\Delta^9$ -THC-COOH dans le sang augmentent, tandis que celles de  $\Delta^9$ -THC décroissent, pour devenir supérieures à partir de 30-45 minutes après l'arrêt de l'inhalation.

Certains des métabolites obtenus présentent des propriétés psychoactives : le principal étant le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH  $\Delta^9$ -THC) dont les propriétés psychoactives sont similaires à celles du THC.



**Figure 10: Principales voies métaboliques du  $\Delta^9$ -THC (d'après Garrett, 1979)**

### **Elimination:**

L'élimination des cannabinoïdes s'effectue par trois voies:

- fécale: 30 à 50% en trois jours, avec un cycle entéro-hépatique
- rénale : 10 à 15% en trois jours, avec filtration rénale et réabsorption
- sudorale

La vitesse d'élimination des cannabinoïdes est très variable d'un sujet à l'autre : elle dépend de nombreux paramètres, dont principalement la dose et la fréquence des consommations.

L'importante lipophilie, l'existence d'un cycle entéro-hépatique et d'une réabsorption rénale se traduisent par des effets psychoactifs prolongés, pouvant persister dans le cas d'une consommation isolée 45 à 150 minutes après arrêt de la consommation

## 2.3 Pharmaco épidémiologie de la consommation des cannabinoïdes

### 2.3.1 Epidémiologie de la consommation de cannabis en France<sup>8</sup>

Le cannabis est la substance illicite la plus consommée en France, populations adolescentes et adultes confondues.

D'après l'étude Baromètre Santé, La France est l'un des pays les plus concernés par la consommation de cannabis en Europe. En effet en 2014, 17,0 millions de personnes déclaraient avoir déjà pris du cannabis au cours de leur vie, dont 4,6 millions au cours de l'année, 1,4 million déclarent en avoir consommé au moins 10 fois au cours du mois et 700 000 quotidiennement.

D'après l'étude Espad, 25,5 % des 17 ans (soit plus d'un adolescent de 17 ans sur quatre) attestent consommer du cannabis de manière mensuelle.

Mais la population la plus concernée par la consommation de cannabis est âgée de 18 à 25 ans, avec un pourcentage de 28%.

La consommation de cannabis diminue ensuite avec l'âge pour n'atteindre plus que 2 % des 55-64 ans.

Au niveau de l'expérimentation :

-la proportion d'individus ayant expérimenté le cannabis s'avère maximale entre 26 et 34 ans pour les deux sexes. En 2014, 42 % des 18-24 ans l'ont déjà expérimenté.

-Pour la population adolescente, chez les jeunes de 17 ans on remarque une augmentation du niveau d'expérimentation chez les garçons et les filles entre 2011 et 2014: En 2014 les niveaux d'expérimentation s'élèvent à 47,8% contre 41,5% en 2011.

### 2.3.2 Epidémiologie de la consommation des cannabinoïdes de synthèse en Europe<sup>9</sup>

Du fait de leur utilisation récente, de la multiplicité rapide des noms (Spice, Yucatan Fire, Jamaican Gold, etc.) et des appellations génériques (cannabis synthétique, mélanges d'herbe à fumer, Legal Highs, etc.) il est difficile de mesurer la prévalence de la consommation de ces produits.

Les données existantes suggèrent toutefois que cette prévalence se situe bien en dessous de celle du cannabis, renvoyant à un phénomène de curiosité plutôt qu'à une substitution du cannabis.

Des études ont toutefois montré que la prévalence pouvait aussi atteindre des niveaux élevés.

### **3. Les troubles liés au cannabis et cannabinoïdes**

Le cannabis et les cannabinoïdes de synthèse peuvent avoir des effets néfastes semblables et peuvent causer divers problèmes de santé.

#### **3.1 Abus et dépendance**

À la fois un psychostimulant et un psychodépresseur, les effets pharmacologiques du cannabis et des cannabinoïdes se rapprochent de ceux des hallucinogènes.

Les consommateurs recherchent un effet psychoactif agréable entraînant un état de relaxation, une légère euphorie, un bien être, une modification de la perception temporelle, ainsi qu'une perception sensorielle accrue.

Selon l'OMS la dépendance se caractérise par la survenue de symptômes de sevrage en cas d'absence de la substance addictive, ainsi que par le développement d'une tolérance impliquant une augmentation de la dose nécessaire quels que soient les signes de destruction physique ou psychique.

L'usage répété et l'abus de cannabinoïdes entraînent une dépendance physique et psychique du consommateur. En effet lors de l'arrêt de la consommation de cannabinoïdes on observe un syndrome de sevrage dont les signes sont dépendants de la durée de l'intoxication et de la personnalité du sujet.

Un syndrome de sevrage défini par la présence d'au moins deux symptômes, a ainsi été décrit chez 30 à 40 % des usagers de cannabis en population générale , et jusqu'à 80 à 90 % des sujets dépendants du cannabis évalués dans le cadre de la recherche ou des soins.

Les signes de sevrage observés traduisent une forte dépendance psychique: excitation, anxiété, troubles du sommeil (généralement insomnie), agressivité, irritabilité, impatience.

Ainsi qu'une dépendance physique : tremblements, perte d'appétit, perte de poids et douleurs abdominales. Cependant l'existence d'une dépendance physique reste controversée par beaucoup d'auteurs.

Ces symptômes surviennent un à trois jours après l'arrêt du cannabis, et ils ont une intensité maximum entre le 2ème jour et le 6ème jour de sevrage, et disparaissent le plus souvent entre le 4 et 14 jours après l'arrêt.

Néanmoins, des manifestations de sevrage sont parfois rapportées jusqu'à un mois après l'arrêt.  
38

Concernant les cannabinoïdes de synthèse, des cas de dépendance avec des signes de sevrage ont également été rapportés. avec cauchemars, sueurs, nausées, tremblements, maux de tête, hypertension et tachycardie<sup>39 47</sup>

### 3.2 L'intoxication liée au cannabis

Les effets dépendent de la sensibilité individuelle, de l'état émotionnel, de la quantité et de la concentration en principe actif, de la qualité de l'entourage et du moment de la consommation du consommateur. Les effets du cannabis apparaissent environ 15 à 20 mn après son inhalation chez un consommateur occasionnel, un peu plus tard chez un usager régulier<sup>8</sup>.

La consommation de cannabis provoque au niveau cognitif<sup>8 11</sup>:

- une sédation,
- une légère euphorie,
- une sensation de bien-être,
- une montée ou un apaisement d'angoisses,
- une accentuation de la perception sensorielle,
- une distorsion de la perception du temps,
- des hallucinations,
- des pertes de la mémoire à court terme.



Sur le plan somatique, l'intoxication au cannabis associe : <sup>11</sup>

- sécheresse buccale,
- troubles du transit et hyperoréxie, diminution de la vidange gastrique
- diminution des nausées
- diminution des douleurs
- hyperhémie conjonctivale, dilatation pupillaire inconstante et modérée, une diminution de l'écoulement des larmes, et une baisse de la pression oculaire.
- bronchodilatation, irritation bronchique et toux,
- tachycardie avec hypotension orthostatique, palpitations, réduction de la tolérance à l'effort, vasodilatation périphérique
- hypersudation
- plus rarement des céphalées,
- troubles du langage avec une dysarthrie,
- une atteinte de la coordination motrice et une faiblesse musculaire, avec ou sans tremblements ou secousses myocloniques

### 3.3 Les complications sanitaires liées a la consommation de cannabis

#### 3.3.1 Les complications psychiatriques

Lors de consommation régulière, le cannabis provoque <sup>8 11</sup> :

- des troubles de la concentration,
- une diminution de la capacité d'apprentissage,
- des troubles de la mémoire à court terme,
- un syndrome amotivationnel
- des troubles anxieux
- des troubles psychotiques
- des troubles dépressifs

### 3.3.2 Les complications somatiques

#### a) Les complications pulmonaires

Les prises régulières engendrent sur le plan respiratoire des perturbations bronchiques telles que<sup>11</sup>:

- des bronchites chroniques,
- des toux chroniques,
- des expectorations
- des sibillances pulmonaires,
- laryngite chronique.

Une plus grande fréquence de cancers bronchopulmonaires et des voies aériennes supérieures est discutée. Ces résultats retrouvés aussi bien lors de l'association du tabac et du cannabis que la consommation d'herbe ou marijuana.

Les goudrons d'une cigarette de cannabis, en moyenne quatre fois plus important que dans une cigarette de tabac, semblent favoriser l'émergence de cancers bronchopulmonaires .

## b) Les complications cardiaques

La consommation chronique peut entraîner sur le plan cardiovasculaire <sup>11 12</sup>:

-un ralentissement de la fréquence cardiaque

-un syndrome coronarien aigu

-une hypotension

-une artériopathie : il s'agit d'une forme de la maladie de Buerger qui se traduit par la survenue chez des personnes relativement jeunes, avant 45 ans en général, de rétrécissements des vaisseaux des membres supérieurs et inférieurs.

- des accidents vasculaires cérébraux

-des thromboses

-un infarctus du myocarde : Le risque d'infarctus est 4,8 fois plus élevé dans les 60 minutes qui suivent une prise de cannabis.

## c) Les complications endocriniennes<sup>11</sup>

Chez l'homme, une consommation chronique de cannabis est associée à une diminution de sécrétion de testostérone, à une gynecomastie, à des perturbations de la production du sperme et une diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur mobilité, sans preuve clinique nette d'une hypofertilité.

#### d) Complications rénales

Des cas d'insuffisance rénales ont été observé, notamment causés par le syndrome d'hyperémèse cannabique.

Ce syndrome, récemment décrit, est intimement lié à une consommation chronique de cannabis. La déshydratation s'avère être une des complications sanitaire possible de ce syndrome, causée par des vomissements répétés mais également par une prise compulsive de douches chaudes chez ces patients.

Dans certains cas, on a observé cette déshydratation se compliquer en insuffisance rénale aigue fonctionnelle.<sup>20</sup>

#### 3.4 Intoxication et complications sanitaires liées aux cannabinoïdes de synthèse<sup>45</sup>

Depuis 2013, il le nombre de patients intoxiqués par les cannabinoïdes de synthèse a considérablement augmenté.

Les cannabinoïdes de synthèse provoquent des effets similaires au cannabis (**figure 11**) mais ils peuvent avoir des effets plus importants et plus négatifs que les cannabinoïdes naturels, de part leurs propriétés pharmacologiques vues précédemment.

Des décès liés à la consommation de cannabinoïdes de synthèse ont été rapportés, notamment chez des sujets jeunes.

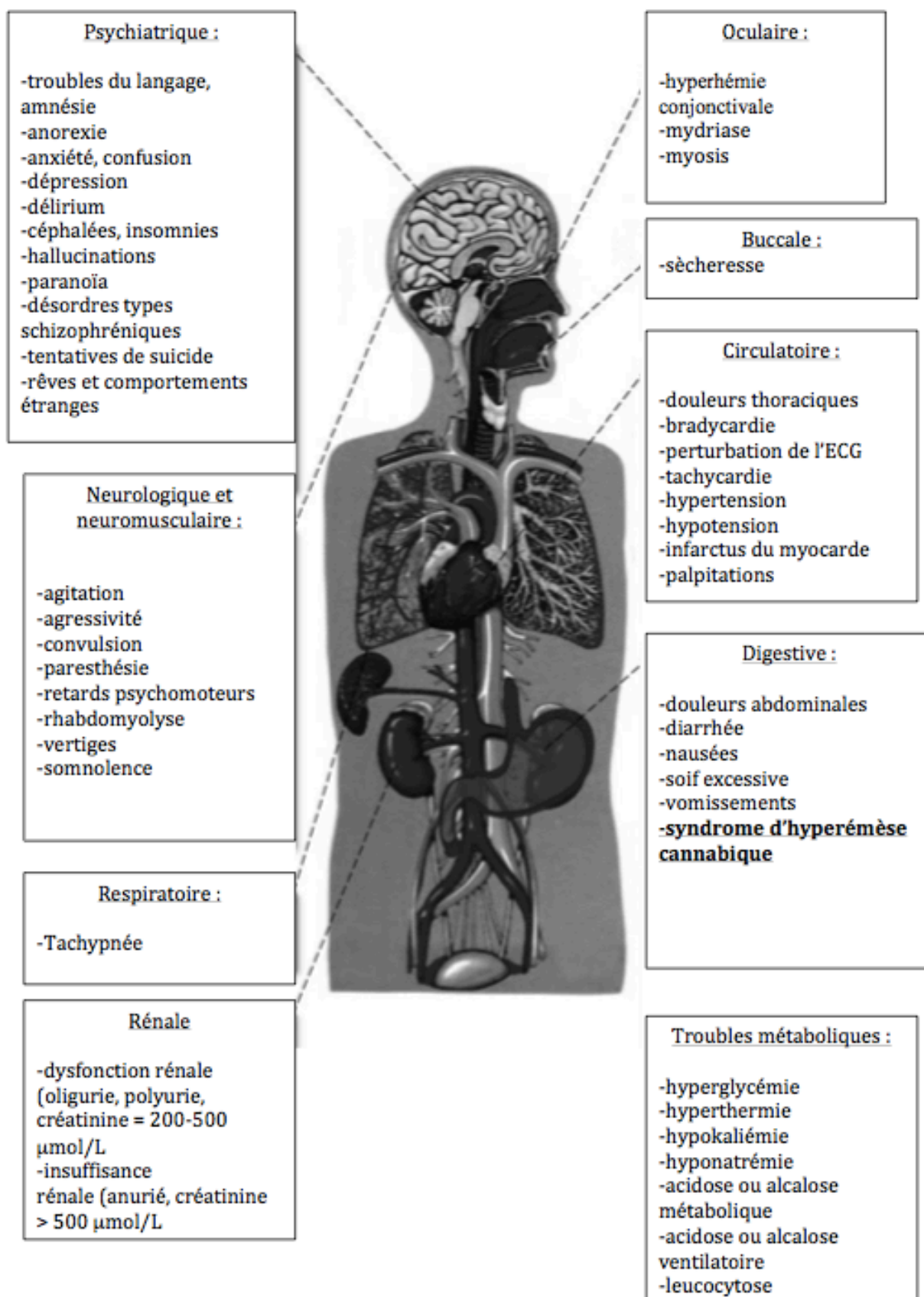


Figure 11 : Les effets indésirables des cannabinoïdes de synthèse

## Deuxième partie : Le syndrome d'hyperémèse cannabique

# 1. Etat des lieux de la littérature

Le « syndrome d'hyperémèse cannabique » (SHC) également appelé « syndrome cannabinoïde », a été présenté pour la première fois en 2004 par Allen et al.<sup>13</sup>. Ils décrivent 9 cas de patients présentant des vomissements cycliques associés à une consommation chronique de cannabis. La particularité des patients exposant ce syndrome est la prise compulsive de bains chauds pour soulager les symptômes.

Sorensen et al.<sup>14</sup> a récemment effectué une revue synthétique des différentes données publiées en anglais sur le SHC (voir tableau 1)

Publications	Nombre de patient	Homme	Femme	Age (médián) de diagnostic	Durée de la consommation de cannabis avant l'apparition des symptômes	Nombre de patients n consommant du cannabis et Fréquence de la consommation	Nombre de patients n présentant des vomissements cycliques (%)	Nombre de patients n présentant des douleurs abdominales (%)
Allen et Al (2004)	9	6	3	29	5 patients: 2-5ans, 1 patient: 6-10 ans 3 patients: ≥11 ans (n = 9 patients interrogés)	n=9 > 1/jour	n = 9 (100%)	Non communiqué
Soriano – Co (2010)	8	5	3	34	1 patient: 6-10 ans, 7 patients: ≥11ans (n = 8 interrogés)	n=8 > 1/jour	n=8 (100%)	n=8 (100%)
Simonetto (2012)	98	66	32	32,3 (+/- 9,9)	32 patients: ≤1 an, 42 patients: 2-5ans, 11 patients: 6-10ans, 13 patients: ≥11ans (n=98 interrogés)	n=98 dont 58 patients quotidiennement, 35 patients de manière hebdomadaire, 5 patients moins d' 1/semaine)	n=98 (100%)	n=84 (86%)
Wallace (2011)	31	24	7	34	2 patients : ≤1an, 9 patients : 2-5 ans, 3 patients : 6-10 ans, 12 patients : ≥11ans (n = 26 interrogés)	n = 31 dont 28 patients >1/jour, 3 patients quantité non renseignée	n=31 (100%)	Non communiqué

<b>Sofka (2013)</b>	4	3	1	25,5	3 patients : 6–10 ans , 1 patient : ≥11 ans (n = 4 interrogés)	n = 4 > 1/jour	n= 4 (100%)	n=4 (100%)
<b>Patterson (2010)</b>	4	4	0	29	1 patient: ≤1 an 1 patient: 2–5 ans, 2 patients: ≥11 ans (n = 4 interrogés)	n = 4 dont 1 patient >1/jour, 3 patients quotidiennement	n=4 (100%)	n=3 (75%)
<b>Nicolson (2012)</b>	4	2	2	23	1 patient: ≤1 an, 1 patient: 2–5 ans, 2 patients: 6–10 ans, (n = 4 interrogés)	n = 4 dont 1 patient >1/jour , 3 patients quotidiennement	n=4 (100%)	n=3 (75%)
<b>Masri (2012)</b>	4	4	0	25	1 patient: 6–10ans (n = 1 interrogé)	n = 4 dont 1 patient > 1/jour, 1 patient quotidiennement, 2 patients quantité non renseignée	n=4 (100%)	n=4 (100%)
<b>Rapports de cas individuels</b>	80	64	16	28,5	11 patients: ≤1an, 16 patients: 2–5 ans, 11 patients: 6–10 ans, 13 patients (≥11 ans) (n = 51 interrogés)	n = 80 dont 26 patients >1/jour, 36 patients quotidiennement, 6 patients de manière hebdomadaire, 12 patients quantité non renseignée	n= 80 (100)	n=66 (82%)

**Tableau 1: Aperçu des séries de cas et des rapports de cas individuels, issues de la littérature (articles en langue anglaise)<sup>14</sup>**

Quelques études ont également été publiées en France (**voir tableau 2**)



Publications	Nombre de patient	Homme	Femme	Age (médian) de diagnostic	Durée de la consommation de cannabis avant l'apparition des symptômes	Quantité de joints consommés par jour ou par semaine	Nombre de patients n présentant des vomissements cycliques (%)	Nombre de patients n présentant des douleurs abdominales (%)
<b>Fabries et al.<sup>22</sup> (2013)</b>	7	3	4	27	1 patient : 2-5 ans 2 patients : 6-10 ans 1 patient : >11 ans 2 patients : plusieurs années	1 patients : 2 - 5/j 2 patients : 4-5/j 3 patients : 10/j 1 patient : non renseignée	n=6 (85,7%) (vomissements absents chez une patiente depuis sa chirurgie de valve antireflux)	n=7 (100%)
<b>Bertolino et al.<sup>37</sup> (2015)</b>	6	3	3	36,5	5 patients : 6-10 1 patient : >11 ans	1 patient : 1-2/j 1 patient : 3/j 1 patient : 3-4/j 1 patient : 5-6/j 1 patient : 6/j 1 patient : non renseignée	n=6 (100%)	n=5 (83,3%)
<b>Pélissier et al. (2016)<sup>41</sup></b>	7	6	1	22	5 patients : 2-5 ans 2 patients : 6-10 ans	Au moins 1/semaine	n=7 (100%)	n= 7 (100%)

**Tableau 2 : Aperçu de trois séries de cas réalisées en France**

## 2. Tableau clinique du syndrome d'hyperémèse cannabique

Le syndrome cannabinoïde est associé à une consommation de cannabis dans la majorité des publications actuelles.

Il a également été corrélé à une consommation de cannabinoïdes de synthèses dans 3 cas.<sup>42 43 44</sup>

Il est relié à une consommation chronique de cannabinoïdes : les symptômes apparaissent 1 à 5 ans après la première consommation. Cette consommation peut être quotidienne ou seulement hebdomadaire.

On observe une évolution en 3 phases : une phase prodromique, une phase hyperémique, une phase de récupération.<sup>13</sup>

### 2.1 Phase prodromique

Elle se caractérise par des nausées matinales ou par des nausées associées à la vue de la nourriture, ainsi qu'à une peur de vomir. Cependant l'alimentation du patient reste à ce stade normale.

Le patient peut présenter un inconfort abdominal diffus.

La consommation du cannabis est identique ou croissante (expliquée par la volonté du patient d'obtenir les propriétés anti émétique du cannabis).

Cette phase peut durer quelques semaines ou quelques mois.<sup>16</sup>

### 2.2 Phase hyperémique

Lors de cette phase apparaissent des nausées invalidantes accompagnées de vomissements incoercibles en alternance avec des périodes d'amélioration.

Des douleurs abdominales légères, modérées ou fortes surviennent également lors de cette deuxième phase. Cette phase se caractérise par la prise de douches ou bains chauds par le patient qui leur confèrent un soulagement considérable des symptômes. Ces douches chaudes deviennent alors compulsives.

### 2.3 Phase de récupération

Cette phase débute lors de l'arrêt du cannabis. Les symptômes s'améliorent 24 à 48h en moyenne après l'arrêt.<sup>13</sup>

Mais la disparition totale des symptômes chez les consommateurs chroniques peut être plus longue (plusieurs mois)<sup>30</sup> du fait de la demi longue du THC.

### **3. Complications sanitaires**

Dans certains cas les complications suivantes ont été observées :

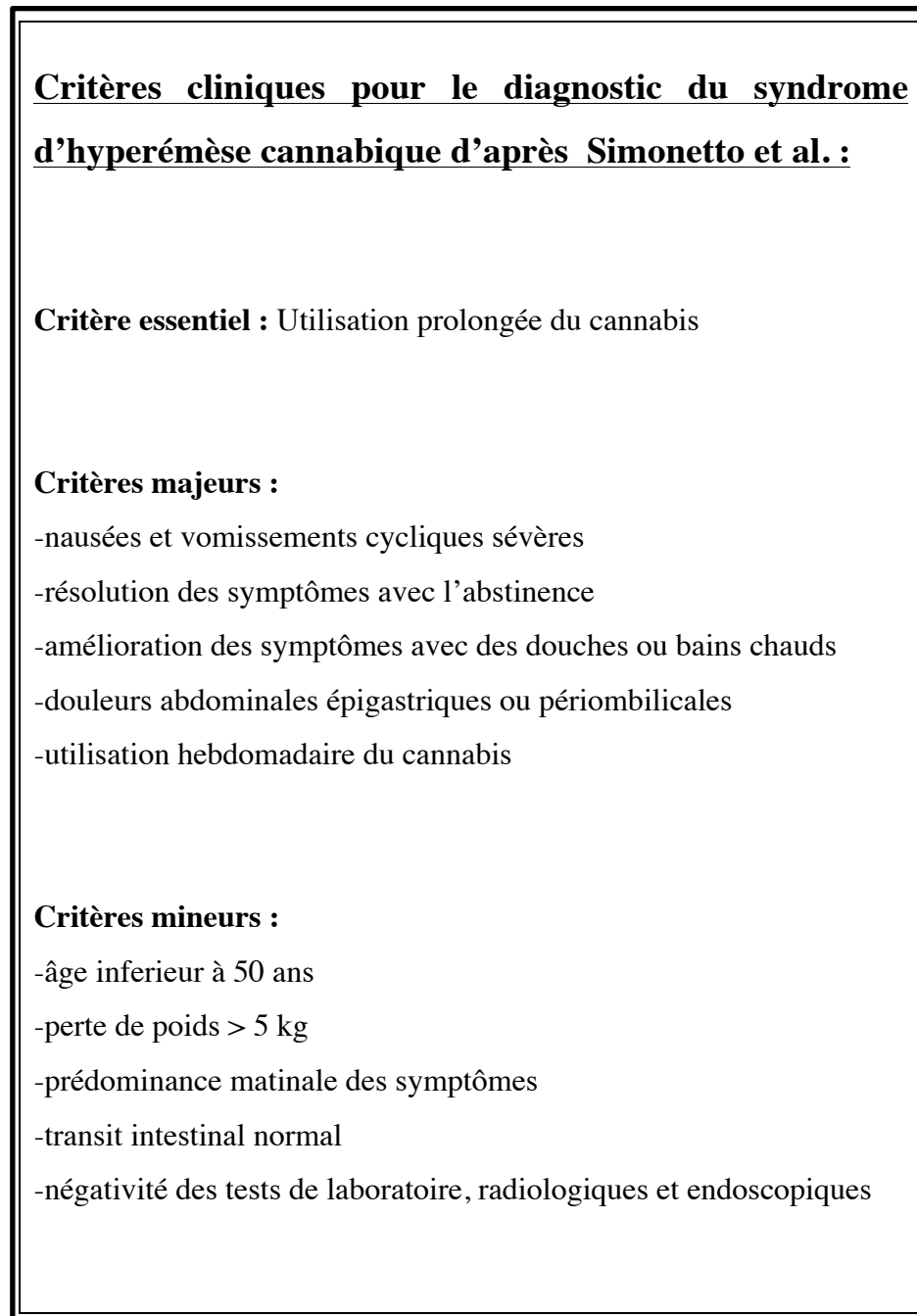
- Des oesophagites<sup>17</sup> causées par les vomissements à répétition
- Une perte de poids, causée par les vomissements à répétition. On peut observer une perte de poids du sujet pouvant aller jusqu'à 10kg.<sup>16</sup>
- Des brûlures superficielles de la peau<sup>13 19</sup> causées par la prise compulsive de douches ou bains chauds
- Une insuffisance rénale aigue fonctionnelle : La combinaison de vomissements multiples associés à la prise de douches chaudes à répétition provoque une importante déshydratation pouvant provoquer chez certains patients une insuffisance rénale aigue. Cette complication a été majoritairement observée chez des patients âgés de plus de 30 ans.<sup>20</sup>

### **4. Diagnostic du SHC**

Lors de leurs consultations aux urgences, les patients sont soumis à de nombreux examens biologiques et radiologiques du fait de l'importance des symptômes présentés et de la découverte récente de ce syndrome qui implique qu'il soit peu connu ou inconnu par les praticiens.

De plus la pose du diagnostic reste complexe car les symptômes aigus contrastent avec les examens cliniques et paracliniques qui sont généralement normaux (bilan biologique, ECG, échographie abdominale...)

Simonetto et al. ont proposé des critères cliniques de diagnostic se divisant en critères cliniques majeurs et en critères cliniques mineurs. (Figure 12)<sup>21</sup>



**Figure 12**

La pose du diagnostic du syndrome d'hyperémèse cannabique passe par les étapes suivantes:

#### 4.1 Anamnèse du patient:

À l'interrogatoire, il est recherché :

- une consommation prolongée (> 1an) et régulière (quotidienne ou hebdomadaire) de cannabinoïdes
- une prise compulsive de douches ou bains chauds par le patient pour soulager les symptômes (critère diagnostic pathognomonique)
- une atténuation des symptômes lors de la cessation de la consommation de cannabinoïdes
- des épisodes antérieurs

#### 4.2 Examen Clinique

L'examen clinique est généralement normal, avec un abdomen souple, une absence de défense ou de contracture, une absence de fièvre.

#### 4.3 Bilan sanguin

Le bilan sanguin est en général normal, Il peut éventuellement évoquer une déshydratation ou une IRA fonctionnelle<sup>20</sup>

Dans certains cas une hyperleucocytose non spécifique<sup>22 37</sup> a été mise en évidence.

Exemple de dosages réalisés dans la littérature : NFS, ionogramme sanguin, bilan hépatique, amylase/lipase, fonction rénale,  $\beta$ HCG...

## 4.4 Bilan toxicologique

### 4.4.1 Les tests de détection du cannabis

Le bilan toxicologique repose sur la réalisation d'un test urinaire pour détecter une consommation de cannabis.

Les test urinaires sont les plus appropriés pour mettre en évidence une consommation prolongée de cannabis. En effet, la prise d'un stupéfiant entraîne un passage relativement bref dans le sang, alors que la présence de métabolites du THC dans les urines peut être mise en évidence pendant un temps plus long.

Le développement des méthodes chromatographiques, plus sensibles, permettent de détecter et de doser les métabolites du THC dans le sang, la sueur, la salive et les cheveux.

Les tests salivaires, réalisent un dépistage sur une période très courte, puisqu'ils ne mettent pas en évidence la présence de métabolite du THC mais du THC lui même. Ils sont conçus et utilisés pour savoir si une personne a consommé du cannabis durant les dernières heures.

#### a) Principe du test urinaire<sup>23</sup>

Il s'agit d'un test immunochromatographique en phase solide : cette technique repose sur une réaction antigène-anticorps.

Ce test se présente sous forme d'une bandelette urinaire : une réponse claire est disponible au bout de cinq minutes.

L'anticorps fixé sur la bandelette sera dirigé contre le cannabinoïde présent dans les urines, à savoir un métabolite du THC, le THC-COOH.

Si le sujet a consommé du cannabis, ce composé se fixera sur l'anticorps présent sur la bandelette et on observera une absence de coloration dans cette zone. En cas de négativité, une bande rose apparaîtra dans la zone de la bandelette sur laquelle est fixé l'anticorps.

Le THC-COOH est présent dans les urines pour une durée variable en fonction du type de consommateur : quelques jours pour un petit consommateur, 2 à 3 mois pour un gros fumeur. Ce test dépiste l'usage cannabis et ses dérivés : herbe, haschisch, huile de cannabis et quel que soit le mode de consommation.

Limites du test urinaire : Bien que rapides et peu coûteuses, les méthodes immunochimiques ont l'inconvénient de manquer de spécificité : De faux positifs ont été signalés avec notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens, avec les inhibiteurs de la pompe à proton et avec l'effavirenz<sup>24 25 26</sup>

De plus, les tests urinaires peuvent parfois mettre en évidence une consommation de cannabis occasionnelle et pas uniquement chronique.

#### b) Principe des dépistages sanguins

Il est parfois nécessaire de confirmer le résultat du dépistage urinaire par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) sur un prélèvement sanguin.

Ces méthodes couplant le dosage du THC et du THC-COOH, nous renseignent sur le moment de la dernière exposition au cannabis, ainsi que sur le degré d'imprégnation du sujet.

Le THC est présent que quelques heures, entre 3 à 12h dans le sang d'un consommateur occasionnel, alors qu'il peut être présent jusqu'à 12 jours chez un consommateur chronique.

Le THC-COOH est présent 12h à 24h dans le sang d'un consommateur occasionnel et jusqu'à 30 jours chez un consommateur chronique.<sup>27</sup>

#### Limites des tests de détection du THC :

Le THC étant absent dans les cannabinoïdes de synthèse, ces tests ne permettent pas de mettre en évidence une consommation de cannabinoïdes de synthèse.

#### 4.4.2 Les tests de détections des cannabinoïdes de synthèses (CS)<sup>28</sup>

L'analyse des CS constitue un véritable défi pour le toxicologue analyste face à la dynamique de marché et l'émergence continue de nouveaux produits. L'analyse de ces composés et de leurs métabolites dans les matrices biologiques nécessite la mise en œuvre de méthodes spécifiques et sensibles au regard des concentrations rapportées. Le sang (ou le sérum), l'urine, la salive et le cheveu sont les principales matrices biologiques étudiées à l'heure actuelle pour mettre en évidence la consommation de CS

De nombreuses méthodes d'analyses peuvent être aujourd'hui utilisées:

- l'immuno-analyse avec le test ELISA,
- la chromatographie sur couche mince,
- la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse,
- la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse,
- la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse haute résolution.

La spectrométrie de masse couplée à une séparation chromatographique en phase gazeuse ou en phase liquide fait figure de référence. Les méthodes plus récentes en spectrométrie de masse à haute résolution sont particulièrement indiquées pour l'analyse des CS.

## 5. Diagnostic différentiel

Lorsqu'un patient présente de vomissements cycliques et des douleurs abdominales il faut absolument écarter du diagnostic les causes chirurgicales ou pathologiques. Notamment les principales causes des vomissements chroniques sont (cette liste est non-exhaustive)<sup>49</sup> :

- Obstruction mécanique du tube digestif supérieur : ulcère ou cancer gastrique, sténose pylorique ulcéreuse etc..
- Obstruction mécanique grêlique ou colique : carcinome grêlique ou colique, maladie de Crohn, invagination, hernies, volvulus etc..
- causes neurologiques : épilepsie, migraine, hypertension intra crânienne etc..



- une cause médicamenteuse : Colchicine, théophylline, digitaliques, levodopa, bêtabloquants, opiacés, quinine, salicylés, antibiotiques dont érythromycine, antimétabolites, dérivés de l'ergot de seigle, nicotine, anti inflammatoires non stéroïdiens
- vomissements liés à une grossesse
- maladie périodique
- le syndrome des vomissements cycliques <sup>16</sup>
- etc..

## **6. La prise en charge du syndrome**

Une prise en charge globale du patient est nécessaire pour éviter une errance diagnostique, des hospitalisations répétées ainsi que des complications sanitaires (telles qu'une perte de poids, une oesophagite, une déshydratation ou encore une IRA)

### 6.1 Traitements symptomatiques

Il n'existe actuellement aucun schéma standard dans la prise en charge des patients atteints du SHC. Le but étant de prévenir la déshydratation du patient et de faire disparaître les nausées et les vomissements pour éviter les complications sanitaires.

La prise en charge symptomatique du patient associe : la réhydratation du patient et la prise de bains ou douches chaudes.

### 6.1.1 Réhydratation du patient :

Pour corriger la déshydratation associée aux désordres électrolytiques, ainsi que dans la prévention ou le traitement d'une insuffisance rénale aiguë, le patient reçoit une réhydratation le plus souvent par voie intra veineuse.

### 6.1.2 La prise de douches ou bains chauds

La prise de douches ou bains chauds soulage considérablement les symptômes du patient.<sup>14</sup>

### 6.1.3 Exemple de prise en charge médicamenteuse issue la littérature

Lors de l'hospitalisation des patients présentant des symptômes du SHC, de nombreux traitements ont été utilisés pour traiter les nausées/vomissements et les douleurs abdominales sévères.

Cependant, les antiémétiques couramment utilisés sont souvent inefficaces pour les exacerbations aiguës, nécessitant l'utilisation de doses multiples d'agents pharmacologiques différents et non apparentés, jusqu'à ce que le contrôle de l'hyperémèse soit atteint.

Une meta-analyse<sup>29</sup> réalisée jusqu'en février 2017, recense la prise en charge médicamenteuse de 63 articles (éligibles sur 1262 articles publiés, toutes langues confondues) ; soit 205 patients inclus.

Cette méta-analyse<sup>29</sup> classe les études en 4 niveaux :

I = essai clinique randomisé

II= essai contrôlé, sans randomisation, cohorte comparative prospectives

III= études cas-témoins, études rétrospectives de cohorte

IV= série de cas avec ou sans intervention, études transversales

V= rapport de cas

L'ensemble des traitements utilisés dans les 63 articles sont regroupés dans le **Tableau 3**.

Les résultats de cette méta-analyse sont les suivants :

Aucunes études n'entre dans la catégorie I.

Parmi les 4 études de niveau II (n = 64) les antidépresseurs tricycliques et le lorazépam ont été discutés en tant que traitements efficaces à long et à court terme, respectivement, dans deux études.

L'ondansétron, la prométhazine, le diphenhydramine et les opioïdes ont également été mentionnés, mais les auteurs n'ont pas commenté leur efficacité.

Parmi les 3 études de niveau III (n = 43) un traitement efficace avec les anti-épileptiques zonisamide et le levetiracetam, a été signalé mais pas avec les anti-dépresseurs tricycliques.

Une autre réponse favorable à la morphine, l'ondansétron et le lorazépam a été signalée, mais les auteurs n'ont pas précisé le nombre réel de patients recevant ces traitements.

Parmi les 12 séries de cas de niveau IV (n = 54), les benzodiazépines (n=6), l'halopéridol (n=5) et la capsaïcine en topique (n=5) ont été jugés utiles.

Pour les rapports de cas de niveau V (n = 44), les benzodiazépines (n=5), le métoclopramide (n=4), l'halopéridol (n=4), l'ondansétron (n=2), la morphine (n=2) et la capsaïcine en topique (n=2) ont été déclarés efficaces.

Les traitements efficaces mentionnés seulement une fois comprenaient : le fentanyl, le diazépam, la prométhazine, la méthadone, le nabilone, la levomepromazine, le piritramide et le pantoprazole.

### Conclusion de la méta-analyse :

Cette méta analyse permet de mettre en évidence que de nombreux traitements pharmacologiques ont été jusqu'à présent utilisés. Cependant la mise en évidence de leur efficacité reste limitée. Les benzodiazépines sont les plus fréquemment rapportées comme étant efficaces pour le traitement aigu du SHC, suivi de l'halopéridol et de la capsaïcine en topique.

Le seul traitement reconnu efficace universellement sont les douches et bains chauds.

<b><u>Classe chimique</u></b>	<b><u>Molécules utilisées / Propriétés</u></b>
Opiïdes	-Morphine, hydromorphone, fentanyl, Piritramide / Analgésique  -Tramadol / Antalgique
Sétrons	Odansetron, granisétron/ Anti-émétique antagoniste des récepteurs 5HT3 à la sérotonine
Benzamide	Métoclopramide / Neuroleptique, anti-émétique antagoniste de la dopamine
Ethanolamine	Dimenhhydrinate, diphenhydramine / Anti- histaminique H1 et anti-émétique
Inhibiteurs de la pompe à proton	Pantoprazole, esomeprazole, omeprazole / Anti- acides
Laxatifs agonistes récepteurs 5HT4 à la sérotonine	Prucalopride, tegaserod

Corticostéroïdes	<i>Non renseignées</i>
Pyrrolidines	Levetiracetam / anti épileptique
Sulfamide	Zonisamide / anti épileptique
Agoniste alpha-2-adrénergique	Clonidine / Antihypertenseur, antalgique, anxiolytique
Anti psychotiques atypique	Olanzapine / Anti psychotique, anxiolytique
Butyrophenones	Haloperidol / Anti psychotique et antiémétique antagoniste des récepteurs D2 dopaminergiques

Phenothiazines	-prochlorperazine, levomepromazine / Anti psychotique et antiémétique - promethazine / Anti-histaminique H1
Antidépresseurs Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ISRS	Paroxetine, sertraline / anti-dépresseurs, anxiolytique
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline, nortryptilene, doxepin / anti dépresseurs, anxiolytique
Benzodiazépines	Lorazepam, diazepam, clonazepam, chlordiazepoxide-clidinium, / anxiolytique, sédatif
Alcaloïde analgésique	Capsaïcine / Antalgique
Dérivés de synthèse du THC	Nabilone

**Tableau 3: Traitements utilisés dans la prise en charge du syndrome d'hyperémèse cannabique, issues de la littérature<sup>29</sup>**

## 6.2 Traitement étiologique : Le sevrage

Le sevrage cannabique reste la seule solution actuelle dans la résolution du syndrome d'hyperémèse cannabique.<sup>14</sup>

Les nausées et vomissements s'améliorent en 24-48h en moyenne lors de la cessation des cannabinoïdes accompagnée d'une rehydratation IV<sup>13</sup>.

La cessation de l'utilisation des cannabinoïdes entraînera une résolution complète des symptômes avec un temps d'amélioration qui varie de plusieurs mois dans la littérature actuelle.<sup>30</sup>

Les benzodiazépines, utilisées pendant un maximum de deux semaines au moment de la présentation initiale, ont été proposées aux patients pour éviter le syndrome de sevrage et les craintes psychologiques.<sup>13</sup>

La prescription de benzodiazépines doit rester prudente et limitée en raison de leur potentiel d'utilisation abusive, qui plus est dans une cohorte de patient déjà connue pour l'abus d'une substance illicite.

## 7. Les rechutes des patients

Les patients ont tendance à se diviser en deux catégories: ceux qui méprisent l'idée que le cannabis était la cause de leur vomissement et ceux qui acceptent le concept. Ce dernier groupe étant motivé à arrêter la consommation de cannabinoïdes et le premier groupe ayant souvent refusé le consentement au traitement et au suivi.

Après une période de cessation, le taux de rechute reste élevé en pratique.

L'accompagnement du patient par un médecin addictologue est primordial pour prévenir le risque de rechute.

## 8. Physiopathologie du syndrome

### 8.1 L'effet anti - émétique reconnu des cannabinoïdes

Les nausées et vomissements résultent de l'excitation d'un ou de plusieurs déclencheurs dans le tube digestif, le tronc cérébral et les centres nerveux supérieurs.

Il existe un grand nombre de récepteurs aux cannabinoïdes dans le noyau du faisceau solitaire, un centre nerveux jouant un rôle important dans le contrôle des vomissements. La stimulation des récepteurs CB1 pré-synaptique par le THC et les cannabinoïdes de synthèses entrainerait l'inhibition de la libération de neurotransmetteurs pro-émétique, empêchant les vomissements.

Ces vomissements semblent être induits uniquement par le blocage du sous-type de récepteur CB1.<sup>31</sup>

### 8.2 L'effet pro-émétique observé

Plusieurs hypothèses sont émises pour expliquer l'effet pro-émétique du THC et des cannabinoïdes de synthèses à long terme:

Hypothèse 1 : L'utilisation chronique de cannabis entrainerait une régulation négative des récepteurs CB1.<sup>17</sup>

Hypothèse 2 : L'utilisation chronique de cannabis jouerait un rôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire adrénérurgique entrainant les vomissements : le THC et les cannabinoïdes de synthèses pourrait agir sur l'équilibre digestif, sur la soif, sur la satiété, et sur la thermorégulation.<sup>21</sup>

Hypothèse 3 : Certains consommateurs auraient une variation génétique des enzymes hépatiques qui métabolisent le cannabis. L'accumulation de métabolites entraine alors des vomissements.<sup>32</sup>

Hypothèse 4 : Une sur-stimulation des récepteurs intestinaux pourrait causer cet effet émétisant plus fort que l'effet anti-émétique au niveau du système nerveux central : La stimulation du CB1 par l'utilisation chronique de cannabis induirait au niveau intestinal une vasoconstriction des capillaires superficiels et une vasodilatation des capillaires profonds.<sup>17</sup>

Hypothèse 5 : La vidange gastrique retardée a également été liée à l'effet pro-émétique du THC. Cependant, cette association est devenue controversée lorsqu'une grande étude de série de cas montre que seulement 30% des patients atteints de syndrome d'hyperemèse cannabique ont retardé la vidange sur la scintigraphie gastrique.<sup>21</sup>

Hypothèse 6 : Cela pourrait être lié à la composition du cannabis<sup>22</sup>

### 8.3 Le recours aux douches et bains chauds par le patient

Plusieurs hypothèses sont émises quant à l'utilisation de douches et bains chauds :

Hypothèse 1 : Le chaud pourrait agir en corrigeant le déséquilibre du système de thermorégulation de l'hypothalamus induit par les cannabinoïdes.<sup>33</sup>

Hypothèse 2 : La stimulation des récepteurs CB1 par l'utilisation chronique de cannabis induirait une vasodilatation des capillaires profonds et une vasoconstriction des capillaires superficiels au niveau de l'intestin. Les bains chauds provoqueraient une redistribution du flux sanguin et ainsi une réduction des symptômes.<sup>17</sup>



## **9. Synthèse sur le syndrome d'hyperémèse cannabique**

Le syndrome d'hyperémèse cannabique est un syndrome de découverte récente lié à une consommation chronique de cannabis ou de cannabinoïdes de synthèse.

La plupart des patients présentant le syndrome subissent des hospitalisations à répétition de part la découverte récente du syndrome ainsi qu'à cause de la difficulté liée à la pose du diagnostic (les symptômes cliniques aigus du patient s'opposent à des examens biologiques, radiologiques en général normaux).

La prise en charge reste limitée à la réhydratation du patient associée à une prise de douches chaudes qui confèrent aux patients une diminution ou disparition provisoire des douleurs abdominales et des nausées dont souffre le patient ; Il s'agit de la seule prise en charge reconnue actuellement comme efficace dans la littérature.

Enfin, la disparition totale du syndrome n'est possible qu'après une cessation complète de consommation de cannabis ou de cannabinoïdes de synthèse.

Le patient doit être accompagné globalement dans sa prise en charge ainsi que dans son sevrage pour éviter le risque de rechute souvent observée.

La déclaration au centre d'addictovigilance des cas d'abus graves, de pharmacodépendance graves liés à la prise de cannabis ou de cannabinoïdes de synthèse, est obligatoire.

Il est de plus nécessaire de sensibiliser les professionnels de santé au syndrome d'hyperémèse cannabique qui reste actuellement très peu connu.

## Troisième partie : L'addictovigilance

# 1. Présentation du réseau Français d'addictovigilance<sup>34</sup>

La France est le seul pays européen disposant d'un réseau organisé et spécialisé concernant les problématiques d'abus et de pharmacodépendance. Le réseau français d'addictovigilance (RFA ou French Addictovigilance Network « FAN ») a été créé en 1990 sous l'impulsion de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) afin de surveiller et d'évaluer l'abus, l'usage détourné et la pharmacodépendance liés à la prise de substances psychoactives (SPA) (hors alcool et tabac). Les 13 centres d'addictovigilance ont, au sein de leur territoire, plusieurs missions : d'une part de détecter, collecter, évaluer, caractériser et analyser les signaux relatifs à l'abus, la pharmacodépendance et au détournement de toutes les SPA (médicamenteuses ou non) ; d'autre part d'informer et former les professionnels de santé sur le potentiel d'abus des SPA et les complications sanitaires liées à leurs consommations. Cette vigilance sanitaire s'appuie sur les notifications spontanées des professionnels de santé. Ces informations sont très utiles pour évaluer les complications sanitaires liées à l'usage des SPA, pour détecter des signaux et générer des alertes. Néanmoins, compte tenu du champ exploré et des comportements liés à la consommation des SPA (nomadisme médical, comportement de dissimulation, caractère illégal de certaines SPA...), des dispositifs de surveillance pharmacoépidémiologiques ont été mis en place pour compléter les données provenant des notifications spontanées.

Ces dispositifs de surveillance et de veille sanitaire s'appuient sur différents partenaires (laboratoires d'analyses toxicologiques, services d'urgences médicales, médicojudiciaires ou de médecine légale, pharmacies d'officine, structures de soins spécialisées dans la prise en charge des addictions, médecins généralistes...). Ces dispositifs explorent différents champs en lien avec les troubles de l'usage de SPA (abus, dépendance, détournement d'usage...)

## Intérêt en santé publique :

Les informations apportées par le réseau français d'addictovigilance sont fondamentales pour l'évaluation des risques pour la santé publique liée à la consommation des substances psychoactives. Il a fortement contribué aux différents dossiers en lien avec la pharmacodépendance en apportant des informations nécessaires à la décision ou résolution de ces dossiers

au niveau national (classement, information, retrait de marché, recommandation galénique ...), européen (EMA, OEDT, commission européenne), et international. (OMS, ONU)

## **2. La collecte des données par le réseau Français d'addictovigilance<sup>34</sup>**

### 2.1 Déclarations par les professionnels de santé

Le réseau des CEIP reçoit les déclarations d'abus, et de pharmacodépendances graves faites par les professionnels de santé (déclaration obligatoire)

Ces informations sont très utiles pour évaluer les complications sanitaires liées à l'usage des SPA, pour détecter des signaux et générer des alertes.

Néanmoins, compte tenu du champ exploré et des comportements liés à la consommation des SPA (nomadisme médical, comportement de dissimulation, caractère illégal de certaines SPA...), des dispositifs de surveillance pharmacoépidémiologiques ont été mis en place pour compléter les données provenant des notifications spontanées.

## 2.2 Programmes de surveillance

Le CEIP a mis également en place différents programmes dans le but de collecter des données telles que :

- des données issues d'enquêtes menées auprès de personnes dépendante des structures sanitaires spécialisées (programme « observation des produits psychotropes illicites ou détournées de leur utilisation médicamenteuse » OPPIDUM)
- des données issues d'enquêtes menées auprès de patients dépendant en médecine générale (programme « observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire » OPEMA)
- des informations issues des ordonnances flasifiées repérées par un réseau de pharmacies (programme « ordonnances suspectes indicateur d'abus possible » OSIAP)
- des informations sur la prescriptions d'antalgique stupéfiants (programme « antalgiques, stupéfiants et ordonnances sécurisées » ASOS)
- des données analytiques toxicologiques, médicolégales et anatomo-pathologique en cas de décès d'un patient pharmacodépendant (« décès en relation avec un abus de médicament ou de substance » DRAMES)
- des données cliniques, médicolégales et analytiques toxicologiques en cas de « soumission chimique »

À partir des informations récoltées, le réseau pourra mettre en évidence les phénomènes émergents en terme de produits ainsi qu'en terme de modalité de consommation.

Des réunions avec les différents participants des programmes sont régulièrement organisées dans un but de réstitutions et d'échanges.

### **3. Exemples de données relatives à la consommation et aux complications sanitaires liés aux cannabinoïdes**

Dans le cadre de leurs missions d'information sur les complications sanitaires liés à l'usage de SPA les centres d'addictovigilance sensibilisent la communauté scientifique et les professionnels impliqués dans la prise en charge des addictions via différents moyens comme les publications, la diffusion de plaquettes d'information et des réunions d'échanges avec les structures spécialisées dans la prise en charge des addictions.

Le réseau français d'addictovigilance surveille et évalue les données relatives à la consommation et aux complications sanitaires liées aux cannabinoïdes

À titre d'exemple, les données issues du dispositif de surveillance et de veille sanitaire OPPIDUM permet d'évaluer chaque année les modalités de consommation de cannabis parmi les sujets dépendants, suivis par une structure spécialisée dans la prise en charge des addictions.

En 2015, Le cannabis est consommé par 43 % des sujets (dont 63 % d'usage quotidien) (Frauger et al 2017).

Une analyse spécifique sur les consommateurs de cannabis a été réalisée en 2006 <sup>35</sup>, et révèle que, sur un effectif de 1437 sujets consommateurs de cannabis (seul ou en association avec d'autres SPA) :

- l'âge moyen de la consommation de cannabis est de  $29,7 \pm 8,0$  ans,
- les consommateurs sont majoritairement des hommes (81,2%)
- la quasi-totalité des consommateurs de cannabis sont également des consommateurs de tabac (94,8%)
- une minorité des sujets sont des consommateurs uniquement de cannabis (27,4%)
- plus de la moitié consomment le cannabis quotidiennement (56,7 %)
- la quasi totalité des sujets consomment du cannabis depuis plus d'un an (97,6%)
- la majorité des sujets sont dépendants au cannabis (46,4 %)
- 25,4% des sujets consomment de l'alcool de manière concomitante avec le cannabis

La consommation de cannabis ou de cannabinoïdes de synthèse peuvent être liées à des complications sanitaires graves (par exemple des complications cardiovasculaires, psychiatriques, décès etc...). Récemment une revue de la littérature sur les complications sanitaires liées à la consommation des cannabinoïdes de synthèse a été réalisée par le centre d'addictovigilance de Nancy <sup>45</sup>

D'après le dispositif de surveillance et de veille sanitaire DRAMES<sup>36</sup>, le cannabis est impliqué dans 44 décès en 2014 (sur un total de 283 décès liés à la consommation de substance psycho active)

Sur les 44 décès liés a la consommation de cannabis , 19 décès sont directement liés à la consommation,(cardiopathie ischémique, cardiomyopathie etc..) et 25 décès sont des décès indirectement liés à la consommation de cannabis (chute d'un lieu élevé, traumatisme, incendie, asphyxie, immersion).

Le cannabis est la cause de 8% des décès directement liés à la consommation d'une substance psychoactive.

Une publication relative aux complications cardiovasculaires, établie à partir des notifications du centre Français d'addictovigilance met en évidence que sur une période donnée allant de 2006 à 2010, un total de 1979 rapports relatifs au cannabis ont été signalé au centre d'addictovigilance. Sur ces 1979 rapports, 35 rapports sont des complications cardiovasculaires liées au cannabis. (Syndrome coronarien, artériopathie périphérique etc..) <sup>12</sup>

Récemment plusieurs cas de notifications de SHC ont été notifiés au réseau français d'addictovigilance : 26 cas ont été recueilli dont 23 en 2015/2016, 2 en 2014 et 1 en 2013 <sup>46</sup>

## 4. Sensibilisation des professionnels de santé au syndrome d'hyperémèse cannabique

Dans ce contexte le centre d'addictovigilance de PACA Corse a commencé à sensibiliser les structures impliquées dans la prise en charge des addictions sur le SHC dès 2016 lors des réunions avec différentes structures impliquées dans la prise en charge des addictions et lors des 5eme rencontres d'addictovigilance ayant réunies plus de 100 personnes en décembre 2016.

Dans le cadre de cette thèse, une plaquette d'information (**annexe 2**) a été réalisée avec le centre d'addictovigilance PACA Corse et une présentation sur le SHC a été réalisée lors d'une réunion sur Ajaccio avec différents professionnels afin de les sensibiliser sur le SHC.

La restitution de donnée issues de la littérature présentée dans cette thèse (cf partie 2) a permis l'élaboration de la plaquette d'information.

Celle – ci regroupe de manière synthétique :

- les critères cliniques des patients présentant le SHC
- les étapes du diagnostic
- la prise en charge des patients

Cette plaquette a été diffusée par mail à l'ensemble des partenaires du centre d'addictovigilance PACA Corse regroupant l'ensemble des CSAPA et CAARUD de PACA et Corse, des services hospitaliers, des pharmaciens d'officine, des médecins généralistes et des institutions (ARS, assurance maladie...) soit plus de 500 personnes.

De plus, Une réunion d'information a été organisée sur Ajaccio le 15 mai 2017 regroupant des représentants de structures impliquées dans la prise en charge des addictions (CSAPA, CAARUD, ELSA), de l'hôpital psychiatrique et du service des urgences. Durant cette réunion, le centre d'addictovigilance a présenté les résultats de l'étude OPPIDUM, des données sur les Nouveaux Produits de synthèse et sur les complications sanitaires liées à l'usage du cannabis et des cannabinoïdes de synthèse. Une présentation spécifique sur le SHC a été effectuée et la plaquette d'information sur le SHC a été diffusée.



## Conclusion

La consommation de cannabis est en augmentation, malgré un système de répression des plus stricts en France : l'usage simple ainsi que la possession de cannabis sont punis par la loi.

Selon l'OFDT<sup>8</sup>, en 2013 une majorité de Français serait favorable à l'usage de cannabis sous certaines conditions. Pourtant un Français sur deux (54 %) considère le cannabis comme dangereux dès le premier usage.

Les complications somatiques restent moins connues par la population en comparaison des complications psychiatriques ;

Le syndrome d'hyperémèse cannabique fait parti des complications somatiques encourues lors d'une consommation chronique de cannabinoïdes.

Il doit être recherché à l'interrogatoire dès la prise en charge aux urgences des syndromes douloureux abdominaux hyperalgiques récurrents chez l'adulte jeune ou l'adolescent.

La prise de douches chaudes compulsives dans un but de soulagement des symptômes est un élément de diagnostic majeur, de par sa particularité et sa singularité (critère diagnostic pathognomonique)

Il s'agit de plus de la seule prise en charge symptomatique efficace. Le traitement étiologique repose pour sa part sur le sevrage cannabique définitif.

Une prise en charge globale du patient permet d'éviter une errance diagnostique, des hospitalisations et d'autres complications sanitaires.

Les cas de patients présentant le syndrome d'hyperémèse cannabique doivent être notifiés au centre d'addictovigilance. Ces déclarations jouent un rôle fondamental dans l'alerte régionale et nationale, et permettront au centre d'addictovigilance d'une part d'évaluer le risque de la consommation de cannabis, d'autre part de lancer des alertes sur les abus, de former et d'informer les professionnels de santé.

La plaquette d'information élaborée à partir de cette a conduit à l'information de plusieurs professionnels de santé ;

Cependant le syndrome d'hyperémèse cannabique reste obscur et nécessite de plus amples études pour être éclairé.

## Bibliographie

- (1) <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=12> .
- (2) Marine Paczesny Cannabis sativa L: étude botanique et chimique : propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation Sciences pharmaceutiques. 2014. <dumas-00983072>
- (3) [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/Synthetic%20cannabinoids\\_2016\\_FR.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/Synthetic%20cannabinoids_2016_FR.pdf) .
- (4) <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=19> .
- (5) Bénédicte Gaborit, Fabrizio Andreelli Le système endocannabinoïde : de la physiologie aux potentialités thérapeutiques Sang Thrombose Vaisseaux 2008 ; 20, n° 3 : 129-36
- (6) Franjo Grotenhermen Les cannabinoïdes et le système des endocannabinoïdes Cannabinoids 2006;1(1):10-15
- (7) <http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/nouveaux-produits-de-synthese/> .
- (8) <http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis>
- (9) Frank Zobel Cannabinoïdes de synthèse : radiographie d'une alternative au cannabis.

- (10) [https://www.cannabis-med.org/french/cannabis\\_en\\_medecine.pdf](https://www.cannabis-med.org/french/cannabis_en_medecine.pdf) .
- (11) Laqueille, Launay, et Kanit, Les troubles psychiatriques et somatiques induits par le cannabis. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2008.06.001>
- (12) Emilie Jouanjus, Maryse Lapeyre-Mestre, Joelle Micallef and The French Association of the Regional Abuse and Dependence Monitoring Centres (CEIP-A) Working Group on Cannabis Cannabis Use: Signal of Increasing Risk of Serious Cardiovascular Disorders J Am Heart Assoc. 2014;3:e000638
- (13) Allen JH, De Moore GM, Heddle R, et al. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. Gut 2004;53(11):1566–70
- (14) Cecilia J. Sorensen & Kristen DeSanto & Laura Borgelt & Kristina T. Phillips & Andrew A. Monte Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment—a Systematic Review J. Med. Toxicol. (2017) 13:71–87 DOI 10.1007/s13181-016-0595-z
- (15) Robert J. Tait, David Caldicott, David Mountain, Simon L. Hill, Simon Lenton . A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment 2016;54(1):1-13. doi: 10.3109/15563650.2015.1110590. Epub 2015 Nov 15
- (16) N.Desjardins, C.Stheneur syndrome d’hyperémèse cannabique: revue de la littérature 2016 ARCPED-4162;No of pages 5.
- (17) Patterson DA, Smith E, Monahan M, et al. Cannabinoid hyperemesis and compulsive bathing: a case series and paradoxical pathophysiological explanation. J Am Board Fam Med 2010; 23:790–793.
- (18) Galli, Sawaya, et Friedenber, « Cannabinoid Hyperemesis Syndrome ».Curr Drug Abuse Rev. 2011 December ; 4(4): 241–249.

(19) Jae Myung Cha, Richard A Kozarek, Otto S Lin Case of cannabinoid hyperemesis syndrome with long-term follow-up World J Clin Cases 2014 December 16; 2(12): 930-933 ISSN 2307-8960

(20) Joseph Habboushe, Jennifer Sedor Cannabinoid hyperemesis acute renal failure: a common sequela of cannabinoid hyperemesis syndrome. American Journal of Emergency Medicine 32 (2014) 690.e1–690.e2

(21) Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek JH. Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients. Mayo Clin Proc 2012; 87:114–119.

(22) Pierre Fabries, Nicolas Ribaud, Alain Puidupin, Thierry Coton Syndrome cannabinoïde. Presse Med. 2013; 42: 1531–1541

(23) Patrick MURA Dépistage salivaire et urinaire des stupéfiants : les aspects scientifiques doivent prévaloir

(24) Rossi S, Yaksh T, Bentley H, van den Brande G, Grant I, Ellis R. Characterization of interference with 6 commercial delta9-tetrahydrocannabinol immunoassays by efavirenz (glucuronide) in urine. Clin Chem. 2006;52(5):896–897pmid:16638958

(25) Rollins DE, Jennison TA, Jones G. Investigation of interference by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in urine tests for abused drugs. Clin Chem. 1990;36(4):602–606pmid:2323039.

(26) Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: practical guide for clinicians. Mayo Clin Proc.2008;83(1):66–76pmid:18174009

- (27) Emeric Pain. Troubles psychiatriques chez le consommateur de cannabis : l'aide au diagnostic par l'analyse capillaire?. Médecine humaine et pathologie. 2013. <dumas-00843132>
- (28) Cédric Mazoyer , Jérémy Carlier , Caroline Sastrec , Vincent Di Fazio Cannabinoïdes de synthèse : méthodes analytiques. Toxicologie Analytique & Clinique (2015) 27, 184—194
- (29) John R. Richards Brent K. Gordon Aaron R. Danielson Aimee K. Moulin Pharmacologic Treatment of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Systematic Review 2017 10.1002/phar.1931
- (30) Stephen E. Nicolson, M.D., Lex Denysenko, M.D., J. Loretta Mulcare, M.D., Jose P. Vito, M.D., Brenda Chabon, Ph.D. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Case Series and Review of Previous Reports Psychosomatics 2012:53:212–219
- (31) S. Lauwagie, E. Stern, R. Millet, P. Depreux Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes Cannabinoids and pharmacology of cannabinoid receptors La Lettre du Pharmacologue - vol. 20 - n° 3 - juillet-août-septembre 2006 .
- (32) Maria Soriano-CoMihaela Batke Mitchell S. Cappel The Cannabis Hyperemesis Syndrome Characterized by Persistent Nausea and Vomiting, Abdominal Pain, and Compulsive Bathing Associated with Chronic Marijuana Use: A Report of Eight Cases in the United States .
- (33) Sontineni et al., « Cannabinoid hyperemesis syndrome: clinical diagnosis of an underrecognised manifestation of chronic cannabis abuse».
- (34) Micallef et al Les 25 ans des centres d'évaluations et d'informations sur la pharmacodépendance-addictovigilance Thérapie 2016 .

(35) Elisabeth Frauger, Caroline Vigneau, Véronica Orléans, Xavier Thirion, Pascale Jolliet, Joëlle Micallef et le Réseau des CEIP La consommation de cannabis chez les sujets présentant un abus, une pharmacodépendance ou sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés : données OPPIDUM 2006 et principales tendances depuis 2004 du réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) *Thérapie* 2008 Mars-Avril; 63 (2): 119–127

(36) CEIP-A Grenoble Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances Principaux résultats enquête DRAMES 2014

(37) J. Bertolino, L. Abdo, D. Khau, R. Meckenstock, N. Sautereau, E. Jean, A. Greder-Belan, Y. Frances, J. Cabane, B. Granel Syndrome d'hyperémèse cannabique : à propos de 6 cas *La Revue de médecine interne* 36 (2015) 694–697

(38) F. Vorspana,, E. Guillema, V. Blocha, L. Bellais, R. Sicot , F. Noble , J.-P. Lepinea, D.A. Gorelickc Syndrome de sevrage au cannabis dans une population de patients mono- et polydépendants (cannabis et opiacés) . *L'Encéphale* (2011) 37, 266—272

(39) ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé Inscription de nouveaux cannabinoïdes de synthèse sur la liste des stupéfiants - Point d'information 2015.

(40)[http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/POD\\_Synthetic%20cannabinoids\\_0.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/POD_Synthetic%20cannabinoids_0.pdf)

(41) Fanny Péliissier, Isabelle Claudet,, Peggy Gandia-mailly, pharmd, Amine Benyamina, and Nicolas Franchitto Cannabis hyperemesis syndrome in the emergency department: how can a specialized addiction team be useful? a pilot study *the journal of emergency medicine*, vol. 51, no. 5, pp. 544–551, 2016 2016 elsevier inc. all rights reserved. 0736-4679/\$ - see front matter

(42) Bick BL, Szostek JH, Mangan TF. Synthetic cannabinoid leading to cannabinoid hyperemesis syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(8):1168–9.

(43) Hopkins CY, Gilchrist BLA. Case of cannabinoid hyperemesis syndrome caused by synthetic cannabinoids. *J Emerg Med.* 2013;45(4):544–6.

(44) Ukaigwe A, Karmacharya P, Donato AA. Gut gone to pot: a case of cannabinoid hyperemesis syndrome due to K2, a synthetic cannabinoid. *Case Rep Emerg Med.* 2014;2014:1670–98.

(45) Juliana Tournebize, PharmD, PhDa,b, Val\_erie Gibaja, PharmDa,b, and Jean-Pierre Kahn, MD, PhD Acute effects of synthetic cannabinoids: Update 2015 *SUBSTANCE ABUSE* 2016, VOL. 0, NO. 0, 1–23

(46) Nicolas Wagneur , Marie Gérardin , Jennyfer Cholet , Benoît Schreck Pascale Jolliet , Caroline Victorri-Vigneau French Addictovigilance Network (FAN) Syndrome cannabinoïde : une nouvelle entité clinique ? <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2016.11.009>

(47) François Chavant, Alexandra Boucher, Reynald Le Boisselier, Sylvie Deheul et Danièle Debruyne Nouvelles drogues de synthèse en addictovigilance *Thérapie* 2015 Mars-Avril; 70 (2): 167–178

(48) <http://www.drogues-info-service.fr/>

(49) Philippe Ducrotté Vomissements chroniques inexplicés de l'adulte *POST'U* (2014) > 1-6

## Table des figures

Figure 1: Structures moléculaire du  $\Delta^9$ -THC, du Cannabinol, du Canabidiol, du  $\Delta^8$ -trans tétrahydrocannabinol

Figure 2: Réaction de décarboxylation de l'acide tétrahydrocannabinolique en  $\Delta^9$ -THC

Figure 3: Structure moléculaire du JWH-018

Figure 4: Structure moléculaire du HU-210

Figure 5: Structure moléculaire du CP47, 497

Figure 6: Structure moléculaire de l' Anandamide

Figure 7: Structure moléculaire du 2-arachidonoylglycérol

Figure 8: Le système endocannabinoïde au niveau d'une synapse

Figure 9: Concentrations en  $\Delta^9$  -THC (cercles ouverts) et effets physiques et psychiques « ressentis » par le sujet (carrés pleins) en fonction du temps, après consommation d'un « joint » contenant 9 mg de  $\Delta^9$  -THC (d'après Harder et coll., 1997)

Figure 10: Principales voies métaboliques du  $\Delta^9$  -THC (d'après Garrett, 1979)

Figure 11: Les effets indésirables des cannabinoïdes de synthèse

Figure 12: Critères cliniques pour le diagnostic du syndrome d'hyperémèse cannabique d'après Simonetto et al.



## **Liste des tableaux:**

Tableau 1: Aperçu des séries de cas et des rapports de cas individuels, issues de la littérature (articles en langue anglaise)

Tableau 2: Aperçu de deux séries de cas réalisées en France

Tableau 3: Traitements utilisés dans la prise en charge du syndrome d'hyperémèse cannabique, issues de la littérature

## Liste des abréviations

OFDT : Observatoire français des drogues et des toxicomanies  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
EMCDDA : European Monitoring Center for Drugs and Drugs Addiction  
 $\Delta^9$ -THC :  $\Delta^9$ -trans-tétrahydrocannabinol  
CBD : Le cannabidiol  
CBN: cannabinol  
2-AG : 2-arachidonoylglycérol  
DAG : diacyl-glycérol  
PLC : phospholipase C  
LM : lipides membranaires  
EC : endocannabinoïdes  
AC : adénylate cyclase  
SHC : syndrome d'hyperémèse cannabique  
NFS : numération de la formule sanguine  
GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse  
CS : cannabinoïdes de synthèses  
IRA : insuffisance rénale aigue  
RFA : réseau français d'addictovigilance  
FAN : French Addictovigilance Network  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
SPA : Substances psychoactives  
EMA : European medicines agency  
OEDT : Observatoire européen des drogues et des toxicomanies  
ONU : Organisation des nations unies  
CEIP : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance  
OPPIDUM : observation des produits psychotropes illicites ou détournées de leur utilisation médicamenteuse  
OPEMA : Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire  
OSIAP : Ordonnances suspectes indicateur d'abus possible  
ASOS : Antalgiques, stupéfiants et ordonnances sécurisées

DRAMES : Décès en relation avec un abus de médicament ou de substance

CSAPA : Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues

ARS : Agence régionale de santé

ELSA : Equipe de liaison et de soin en addictologie

# Annexe 1 : Arrêté ministériel du 31 mars 2017 modifiant l'arrêté du 22 février 1990

JORF n°0082 du 6 avril 2017  
texte n° 20

## Arrêté du 31 mars 2017 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants

NOR: AFSP1710288A

ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/3/31/AFSP1710288A/jo/texte>

La ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le [code de la santé publique](#), notamment les articles L. 5132-1, L. 5132-7, L.5132-8, L. 5432-1, R. 5132-27 et suivants ;

Vu le [code pénal](#), notamment les articles 222-34 à 222-43 ;

Vu l'arrêté du 22 février 1990 modifié fixant la liste des substances classées comme stupéfiants ;

Vu l'avis de la Commission des stupéfiants et psychotropes en date du 30 juin 2016 ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 25 octobre 2016 ;

Considérant le mécanisme d'action des cannabinoïdes de synthèse, responsable de leurs effets psychoactifs similaires à ceux du delta-9-tétrahydrocannabinol, de leur potentiel d'abus et de dépendance et de leur toxicité ;

Considérant la similarité structurelle des cannabinoïdes de synthèse permettant de distinguer plusieurs sous-familles,

Arrête :

### Article 1 [En savoir plus sur cet article...](#)

A l'annexe IV de l'arrêté du 22 février 1990 susvisé fixant la liste des substances classées comme stupéfiants, les mots :

« Les cannabinoïdes suivants, ainsi que leurs isomères, stéréo-isomères, esters, éthers et sels :

HU-210 ou (6aR)-trans-3-(1,1-diméthylheptyl)-6a, 7,10, 10a-tétrahydro-1-hydroxy-6,6-diméthyl-6Hdibenzo [b, d] pyran-9-méthanol ou 3-(1,1'-diméthylheptyl)-6aR, 7,10, 10aR-tétrahydro-1-hydroxy-6,6-diméthyl-6H-dibenzo [b, d] pyran-9-méthanol ou (6aR, 10aR)-9-(hydroxyméthyl)-6,6-diméthyl-3-(2-méthyl-octan-2-yl)-6a, 7,10, 10a-tétrahydrobenzo [c] chromen-1-ol ;

HU-243 ou (6aR, 9R, 10aR)-9-(hydroxyméthyl)-6,6-diméthyl-3-(2-méthyl-octan-2-yl)-6a, 7,8,9,10, 10a-hexahydrobenzo [c] chromen-1-ol ;

XLR-11 ou 5-Fluoro-UR-144 ou (1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl) (2,2,3,3-tétraméthylcyclopropyl) méthanone ; ainsi que toute molécule appartenant à la famille des :

Naphthoylindoles ou dérivée du 3-(1-naphthoyl) indole ou 1H-indol-3-yl-(1-naphthyl) méthane :

-avec un substitut sur l'azote du noyau indole type alkyl, haloalkyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;

-que le noyau indole soit par ailleurs substitué ou non ;

-que le noyau naphthyl soit par ailleurs substitué ou non.

Notamment :

JWH-007 ou 1-pentyl-2-méthyl-3-(1-naphthoyl) indole ;

JWH-015 ou (2-méthyl-1-propylindol-3-yl)-naphthalen-1-ylméthanone ou 1-propyl-2-méthyl-3-(1-naphthoyl) indole ;

JWH-018 ou 1-pentyl-3-(1-naphthoyl) indole ou 2-naphthalényl (1-pentyl-1H-indol-3-yl)-méthanone ;

JWH-019 ou (1-hexyl-1H-indol-3-yl)-1-naphthalénylméthanone ou 1-hexyl-3-(1-naphthoyl) indole ;

JWH-073 ou (1-butyl-1H-indol-3-yl) (naphthalen-1-yl) méthanone ou 1-butyl-3-(1-naphthoyl) indole ;

JWH-081 ou (4-méthoxynaphthalen-1-yl) (1-pentyl-1H-indol-3-yl) méthanone ou 1-pentyl-3-(4-méthoxy-1-naphthoyl) indole ;

JWH-122 ou (4-méthyl-1-naphthalényl) (1-pentyl-1H-indol-3-yl)-méthanone ou 1-pentyl-3-(4-méthyl-1-naphthoyl) indole ;  
JWH-182 ou (1-pentyl-1H-indol-3-yl) (4-propyl-1-naphthalényl)-méthanone ;  
JWH-200 ou [1-[2-(4-morpholinyl) éthyl]-1H-indol-3-yl]-1-naphthalényl-méthanone ou 1-[2-(4-morpholinyl) éthyl]-3-(1-naphthoyl) indole ;  
JWH-210 ou (4-éthyl-1-naphthalényl) (1-pentyl-1H-indol-3-yl)-méthanone ou 1-pentyl-3-(4-éthyl-1-naphthoyl) indole ;  
JWH-387 ou (4-bromo-1-naphthalényl) (1-pentyl-1H-indol-3-yl)-méthanone ;  
JWH-398 ou 1-pentyl-3-(4-chloro-1-naphthoyl) indole ;  
JWH-412 ou (4-fluoro-1-naphthalényl) (1-pentyl-1H-indol-3-yl)-méthanone ;  
AM-2201 ou (1-(5-fluoropentyl)-1H-benzo [d] imidazol-2-yl) (naphthalen-1-yl) méthanone ou 1-(5-fluoropentyl)-3-(1-naphthoyl) indole ;  
MAM-2201 ou [1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl]-1-naphthalényl-méthanone.  
Naphthylméthylindoles ou dérivée du H-indol-3-yl-(1-naphthyl) méthane :  
avec un substitut sur l'azote du noyau indole type alkyl, haloalkyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;  
que le noyau indole soit par ailleurs substitué ou non ;  
que le noyau naphthyl soit par ailleurs substitué ou non.  
Notamment :  
JWH-175 ou 3-(1-naphthalénylméthyl)-1-pentyl-1H-indole ou 1-pentyl-1H-indol-3-yl-(1-naphthyl) méthane ;  
JWH-184 ou 3-[(4-méthyl-1-naphthalényl) méthyl]-1-pentyl-1H-indole ou 1-pentyl-1H-3-yl-(4-méthyl-1-naphthyl) méthane ;  
JWH-185 ou 3-[(4-méthoxy-1-naphthalényl) méthyl]-1-pentyl-1H-indole.  
Naphthoylpyrroles ou dérivée du 3-(1-naphthoyl) pyrrole :

-avec un substitut sur l'azote du noyau pyrrole type alkyl, haloalkyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;  
-que le noyau pyrrole soit par ailleurs substitué ou non ;  
-que le noyau naphthyl soit par ailleurs substitué ou non.

Notamment :  
JWH-030 ou 1-naphthalényl (1-pentyl-1H-pyrrol-3-yl)-méthanone ;  
JWH-145 ou 1-naphthalényl (1-pentyl-5-phényl-1H-pyrrol-3-yl)-méthanone ;  
JWH-146 ou (1-heptyl-5-phényl-1H-pyrrol-3-yl)-1-naphthalényl-méthanone ;  
JWH-147 ou (1-hexyl-5-phényl-1H-pyrrol-3-yl)-1-naphthalényl-méthanone ;  
JWH-307 ou (5-(2-fluorophényl)-1-pentylpyrrol-3-yl)-naphthalen-1-ylméthanone ;  
JWH-368 ou [5-(3-fluorophényl)-1-pentyl-1H-pyrrol-3-yl]-1-naphthalényl-méthanone ;  
JWH-370 ou [5-(2-méthylphényl)-1-pentyl-1H-pyrrol-3-yl]-1-naphthalényl-méthanone.  
Naphthylidèneindènes et Naphthylméthylindènes ou dérivée du 1-(1-naphthylméthylène) indène ou 1-(1-naphthylméthyl) indène :

-avec un substitut en position 3 du noyau indène type alkyl, haloalkyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;  
-que le noyau indène soit par ailleurs substitué ou non ;  
-que le noyau naphthyl soit par ailleurs substitué ou non.

Notamment :  
JWH-176 ou E-1-[1-(1-naphthalénylméthylène)-1H-inden-3-yl] pentane ou 1-[(E)-(3-pentyl-1H-inden-1-ylidène) méthyl]-naphthalène.  
Phénylacétylindoles ou dérivée du 3-phénylacétylindole :

-avec un substitut sur l'azote du noyau indole type alkyl, haloalkyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;  
-que le noyau indole soit par ailleurs substitué ou non ;  
-que le noyau phényl soit par ailleurs substitué ou non.

Notamment :  
JWH-167 ou 1-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-2-phényl-éthanone ;  
JWH-201 ou 2-(4-méthoxyphényl)-1-(1-pentylindol-3-yl) éthanone ;

JWH-250 ou 1-pentyl-3-(2-méthoxyphénylacétyl) indole ou 1-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-2-(2-méthoxyphényl)-éthanone ;

JWH-251 ou 1-pentyl-3-(2-méthylphénylacétyl) indole ou 2-(2-méthylphényl)-1-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-éthanone.

Cyclohexylphénols ou dérivée du 2-(3-hydroxycyclohexyl) phénol :

-avec un substitut en position 5 du noyau phénol type alkyl, haloalkyl, alkenyl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;

-que le noyau cyclohexyl soit par ailleurs substitué ou non.

Notamment :

CP 55,940 ou 5-(1,1-diméthylheptyl)-2-[(1R, 2R)-5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl) cyclohexyl]-phénol ou 2-((1S, 2S, 5S)-5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl) cyclohexyl)-5-(2-méthyl-octan-2-yl) phénol ;

CP 47,497 ou 5-(1,1-diméthylheptyl)-2-[(1R, 3S)-3-hydroxycyclohexyl]-phénol ;

CP 47,497-C6 ou 5-(1,1-diméthylhexyl)-2-[(1R, 3S)-3-hydroxycyclohexyl]-phénol ;

CP 47,497-C8 ou 5-(1,1-diméthyl-octyl)-2-[(1R, 3S)-3-hydroxycyclohexyl]-phénol ;

CP 47,497-C9 ou 5-(1,1-diméthyl-nononyle)-2-[(1R, 3S)-3-hydroxycyclohexyl]-phénol.

Benzoylindoles ou dérivée du 3-(benzoyl) indole :

-avec un substitut sur l'azote du noyau indole type alkyl, haloalkyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;

-que le noyau indole soit par ailleurs substitué ou non ;

-que le noyau phényl soit par ailleurs substitué ou non.

Notamment :

RCS-4 ou 1-pentyl-3-(4-méthoxybenzoyl) indole ;

AM-694 ou 1-(5-fluoropentyl)-3-(2-iodobenzoyl) indole ou [1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl] (2-iodophényl)-méthanone ;

AM-679 ou (2-iodophényl) (1-pentyl-1H-indol-3-yl)-méthanone ;

AM-2233 ou (2-iodophényl) [1-[(1-méthyl-2-piperidinyl) méthyl]-1H-indol-3-yl]-méthanone. »

sont remplacés par les mots :

« Les cannabinoïdes suivants, ainsi que leurs isomères, stéréo-isomères, esters, éthers et sels :

5F-AB-FUPPYCA (ou AZ-037) ou N-(1-amino-3-méthyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(5-fluoropentyl)-5-(4-fluorophényl)-1H-pyrazole-3-carboxamide ;

A-836,339 ou N-[3-(2-méthoxyéthyl)-4,5-diméthyl-1,3-thiazol-2-ylidène]-2,2,3,3-tétraméthylcyclopropane-1-carboxamide ;

AB-CHFUPPYCA (ou AB-CHMFUPPYCA) ou N-[3-(2-méthoxyéthyl)-4,5-diméthyl-1,3-thiazol-2-ylidène]-2,2,3,3-tétraméthylcyclopropane-1-carboxamide ;

ADSB-FUB-187 ou 7-chloro-N-[(2S)-1-[2-(cyclopropylsulfonylamino) éthylamino]-3,3-diméthyl-1-oxobutan-2-yl]-1-[(4-fluorophényl) méthyl] indazole-3-carboxamide ;

CB-13 (ou CRA-13 ou SAB-378) ou naphthalen-1-yl-(4-pentyloxynaphthalen-1-yl) méthanone ;

EG-018 naphthalen-1-yl (9-pentyl-9H-carbazol-3-yl) méthanone ;

HU-210 ou (6aR, 10aR)-9-(hydroxyméthyl)-6,6-diméthyl-3-(2-méthyl-octan-2-yl)-6a, 7, 10, 10a-tétrahydrobenzo [c] chromen-1-ol ;

HU-243 ou (6aR, 9R, 10aR)-9-(hydroxyméthyl)-6,6-diméthyl-3-(2-méthyl-octan-2-yl)-6a, 7, 8, 9, 10, 10a-hexahydrobenzo [c] chromen-1-ol ;

FUBIMINA (ou BIM-2201 ou BZ-2201 ou FTHJ) ou 1-(5-fluoropentyl)-1H-benzo [d] imidazol-2-yl (naphthalen-1-yl) méthanone ;

JTE-7-31 ou 2-[2-(4-hydroxyphényl) éthyl]-5-méthoxy-4-(pentylamino)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one ;

WIN 55,212-2 ou (R)-(+)-[2,3-Dihydro-5-méthyl-3-(4-morpholinylméthyl) pyrrolo [1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]-1-naphthalénylméthanone.

ainsi que toute molécule appartenant à la famille des :

Indol-3-yl méthanone

-avec un substitut sur l'azote du noyau indole de type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, méthyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;

-avec un groupement (par ailleurs substitué ou non), sur le carbone du pont méthanone de type naphtyl, benzyl, phényl, cyclopropyl, adamantyl.

Notamment :

JWH-007 ou 1-pentyl-2-méthyl-3-(1-naphthoyl) indole ;  
JWH-015 ou (2-méthyl-1-propylindol-3-yl)-naphthalen-1-ylméthanone ou 1-propyl-2-méthyl-3-(1-naphthoyl) indole ;  
JWH-018 ou 1-pentyl-3-(1-naphthoyl) indole ou 2-naphthalényl (1-pentyl-1H-indol-3-yl)-méthanone ;  
JWH-019 ou (1-hexyl-1H-indol-3-yl)-1-naphthalénylméthanone ou 1-hexyl-3-(1-naphthoyl) indole ;  
JWH-073 ou (1-butyl-1H-indol-3-yl) (naphthalen-1-yl) méthanone ou 1-butyl-3-(1-naphthoyl) indole ;  
JWH-081 ou (4-méthoxynaphthalen-1-yl) (1-pentyl-1H-indol-3-yl) méthanone ou 1-pentyl-3-(4-méthoxy-1-naphthoyl) indole ;  
JWH-122 ou (4-méthyl-1-naphthalényl) (1-pentyl-1H-indol-3-yl)-méthanone ou 1-pentyl-3-(4-méthyl-1-naphthoyl) indole ;  
JWH-182 ou (1-pentyl-1H-indol-3-yl) (4-propyl-1-naphthalényl)-méthanone ;  
JWH-200 ou [1-[2-(4-morpholinyl) ethyl]-1H-indol-3-yl]-1-naphthalényl-méthanone ou 1-[2-(4-morpholinyl) éthyl]-3-(1-naphthoyl) indole ;  
JWH-210 ou (4-éthyl-1-naphthalényl) (1-pentyl-1H-indol-3-yl)-méthanone ou 1-pentyl-3-(4-éthyl-1-naphthoyl) indole ;  
JWH-387 ou (4-bromo-1-naphthalényl) (1-pentyl-1H-indol-3-yl)-méthanone ;  
JWH-398 ou 1-pentyl-3-(4-chloro-1-naphthoyl) indole ;  
JWH-412 ou (4-fluoro-1-naphthalényl) (1-pentyl-1H-indol-3-yl)-méthanone ;  
AM-2201 ou (1-(5-fluoropentyl)-1H-benzo [d] imidazol-2-yl) (naphthalen-1-yl) méthanone ou 1-(5-fluoropentyl)-3-(1-naphthoyl) indole ;  
MAM-2201 ou [1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl]-1-naphthalényl-méthanone ;  
FUB-JWH-018 ou (1-(4-fluorobenzyl)-1H-indol-3-yl) (naphthalen-1-yl) méthanone ;  
JWH-167 ou 1-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-2-phényl-éthanone ;  
JWH-201 ou 2-(4-méthoxyphényl)-1-(1-pentylindol-3-yl) éthanone ;  
JWH-250 ou 1-pentyl-3-(2-méthoxyphénylacétyl) indole ou 1-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-2-(2-méthoxyphényl)-éthanone ;  
JWH-251 ou 1-pentyl-3-(2-méthylphénylacétyl) indole ou 2-(2-méthylphényl)-1-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-éthanone ;  
RCS-4 ou 1-pentyl-3-(4-méthoxybenzoyl) indole ;  
AM-694 ou 1-(5-fluoropentyl)-3-(2-iodobenzoyl) indole ou [1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl] (2-iodophényl)-méthanone ;  
AM-679 ou (2-iodophényl) (1-pentyl-1H-indol-3-yl)-méthanone ;  
AM-2233 ou (2-iodophényl) [1-(1-méthyl-2-piperidinyl) méthyl]-1H-indol-3-yl]-méthanone ;  
UR-144 ou (1-pentylindol-3-yl)-(2,2,3,3-tétraméthylcyclopropyl) méthanone ;  
5F-UR-144 ou XLR-11 ou (1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl) (2,2,3,3-tétraméthylcyclopropyl) méthanone ;  
AB-005 ou [1-[(1-méthyl-2-piperidinyl) méthyl]-1H-indol-3-yl] (2,2,3,3-tétraméthylcyclopropyl)-méthanone ;  
A-834,735 ou { 1-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl) méthyl]-1H-indol-3-yl }-(2,2,3,3-tétraméthylcyclopropyl) méthanone ;  
AB-001 ou (1-pentyl-3-(adamant-1-oyl) indole) ;  
AM-1248 ou (1-[(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl]-3-(adamant-1-oyl) indole).  
Indazol-3-yl méthanone

-avec un substitut sur l'azote en position 1 du noyau indazole de type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, méthyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;  
-avec un groupement (par ailleurs substitué ou non), sur le carbone du pont méthanone de type naphthyl, benzyl, phényl, cyclopropyl, adamantyl.

Notamment :

THJ-018 ou 1-naphthalényl (1-pentyl-1H-indazol-3-yl)-méthanone ;  
THJ-2201 ou [1-(5-Fluoropentyl)-1H-indazol-3-yl] (1-naphthyl) méthanone.  
Naphthoylpyrroles ou dérivés du pyrrole-3-yl (1-naphthyl) méthanone

-avec un substitut sur l'azote du noyau pyrrole type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, méthyl-oxane, ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;  
-que le noyau pyrrole soit par ailleurs substitué ou non ;  
-que le noyau naphthyl soit par ailleurs substitué ou non.

Notamment :

JWH-030 ou 1-naphthalényl (1-pentyl-1H-pyrrol-3-yl)-méthanone ;

JWH-145 ou 1-naphthalényl (1-pentyl-5-phényl-1H-pyrrol-3-yl)-méthanone ;  
JWH-146 ou (1-heptyl-5-phényl-1H-pyrrol-3-yl)-1-naphthalényl-méthanone ;  
JWH-147 ou (1-hexyl-5-phényl-1H-pyrrol-3-yl)-1-naphthalényl-méthanone ;  
JWH-307 ou (5-(2-fluorophényl)-1-pentylpyrrol-3-yl)-naphthalen-1-yl-méthanone ;  
JWH-368 ou [5-(3-fluorophényl)-1-pentyl-1H-pyrrol-3-yl]-1-naphthalényl-méthanone ;  
JWH-370 ou [5-(2-méthylphényl)-1-pentyl-1H-pyrrol-3-yl]-1-naphthalényl-méthanone.  
Naphthylméthylindoles ou dérivés du indol-3-yl-(1-naphthyl) méthane

-avec un substitut sur l'azote du noyau indole type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, methyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;  
-que le noyau indole soit par ailleurs substitué ou non ;  
-que le noyau naphthyl soit par ailleurs substitué ou non.

Notamment :

JWH-175 ou 3-(1-naphthalénylméthyl)-1-pentyl-1H-indole ou 1-pentyl-1H-indol-3-yl-(1-naphthyl) méthane ;  
JWH-184 ou 3-[(4-méthyl-1-naphthalényl) méthyl]-1-pentyl-1H-indole ou 1-pentyl-1H-3-yl-(4-méthyl-1-naphthyl) méthane ;  
JWH-185 ou 3-[(4-méthoxy-1-naphthalényl) méthyl]-1-pentyl-1H-indole.  
Naphthylidèneindènes et Naphthylméthylindènes ou dérivés du 1-(1-naphthylméthylène) indène et dérivés du 1-(1-naphthylméthyl) indène

-avec un substitut en position 3 du noyau indène type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, methyl-oxane, cycloalkyléthyl, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;  
-que le noyau indène soit par ailleurs substitué ou non ;  
-que le noyau naphthyl soit par ailleurs substitué ou non.

Notamment :

JWH-176 ou 1-[(1E)-3-pentylinden-1-ylidène] méthyl naphthalène.  
Cyclohexylphénols ou dérivés du 2-(3-hydroxycyclohexyl) phénol

-avec un substitut en position 5 du noyau phénol type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, methyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;  
-que le noyau cyclohexyl soit par ailleurs substitué ou non.

Notamment :

CP 55,940 ou 5-(1,1-diméthylheptyl)-2-[(1R, 2R)-5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl) cyclohexyl]-phénol ou 2-((1S, 2S, 5S)-5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl) cyclohexyl)-5-(2-méthyl-octan-2-yl) phénol ;  
CP 47,497 ou 5-(1,1-diméthylheptyl)-2-[(1R, 3S)-3-hydroxycyclohexyl]-phénol ;  
CP 47,497-C6 ou 5-(1,1-diméthylhexyl)-2-[(1R, 3S)-3-hydroxycyclohexyl]-phénol ;  
CP 47,497-C8 ou 5-(1,1-diméthyl-octyl)-2-[(1R, 3S)-3-hydroxycyclohexyl]-phénol ;  
CP 47,497-C9 ou 5-(1,1-diméthyl-nonyl)-2-[(1R, 3S)-3-hydroxycyclohexyl]-phénol.  
Dérivés du 3-carboxylate indole

-avec un substitut sur l'azote du noyau indole type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, methyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;  
-que le noyau indole soit par ailleurs substitué ou non ;  
-avec un groupement (par ailleurs substitué ou non), sur l'oxygène du pont carboxylate de type 8-quinolinyl ou 1-naphthalényl.

Notamment :

PB-22 ou QUPIC ou 1-pentyl-1H-indole-3-carboxylic acid 8-quinolinyl ester ;  
BB-22 ou QUCHIC ou 1-(cyclohexylméthyl)-1H-indole-3-carboxylic acid 8-quinolinyl ester ;  
5F-PB-22 ou 5F-QUPIC ou 1-pentyfluoro-1H-indole-3-carboxylic acid 8-quinolinyl ester ;  
FUB-PB-22 ou quinolin-8-yl 1-[(4-fluorophényl) méthyl]-1H-indole-3-carboxylate) ;  
FDU-PB-22 ou naphthalen-1-yl 1-[(4-fluorophényl) méthyl]-1H-indole-3-carboxylate ;  
NM-2201 ou CBL-2201 ou naphthalen-1-yl 1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carboxylate.  
Dérivés du 3-carboxylate indazole



-avec un substitut sur l'azote en position 1 du noyau indazole type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, méthyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;  
-que le noyau indazole soit par ailleurs substitué ou non ;  
-avec un groupement (par ailleurs substitué ou non), sur l'oxygène du pont carboxylate de type 8-quinolinyl ou 1-naphtalenyl.

Notamment :

NPB-22 ou 1-pentyl-1H-indazole-3-carboxylic acid, 8-quinolinyl ester ;  
5F-NPB-22 ou 1-(5-fluoropentyl)-8-quinolinyl ester-1H-indazole-3-carboxylic acid ;  
FUB-NPB-22 ou quinolin-8-yl 1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxylate ;  
SDB-005 ou naphthalen-1-yl 1-pentyl-1H-indazole-3-carboxylate ;  
5F-SDB-005 ou 1-(5-Fluoro-pentyl)-1H-indazole-3-carboxylic acid naphthalen-1-yl ester.  
Dérivés du 3-carboxamide indole

-avec un substitut sur l'azote du noyau indole type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, méthyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;  
-que le noyau indole soit par ailleurs substitué ou non ;  
-avec l'azote du pont carboxamide intégré dans un cycle ou portant un substitut de type cumyl, naphtyl, adamantanyl, benzyl, bicyclo [2.2.1] heptanyl, ou portant un groupement de type 1-alkoxy-1-oxo-butan-2-yl, 1-amino-1-oxo-butan-2-yl, que ce groupement soit lui-même substitué ou non en position 3 par un ou deux substitués de type alkyl, cycloalkyl ou phényl.

Notamment :

CUMYL-BICA ou 5F-CUMYL-PINACA ou SGT-25 ou 1-(5-fluoropentyl)-N-(1-méthyl-1-phényléthyl)-1H-indazole-3-carboxamide) ;  
CUMYL-PICA ou 1-pentyl-N-(2-phénylpropan-2-yl)-1H-indole-3-carboxamide ;  
CUMYL-5F-PICA ou 1-(5-Fluoropentyl)-N-(2-phénylpropan-2-yl)-1H-indole-3-carboxamide ;  
MDMB-CHMICA ou MMB-CHMINACA ou méthyl (2S)-2-[1-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-3-yl] formamido }-3,3-diméthylbutanoate ;  
NNE1 ou MN-24 ou NNEI ou AM-6527 ou N-1-naphtalényl-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide ;  
MN-25 ou UR-12 ou 7-méthoxy-1-(2-morpholin-4-yléthyl)-N-[(1R, 3S, 4S)-2,2,4-triméthyl-3-bicyclo [2.2.1] heptanyl] indole-3-carboxamide ;  
SDB-001 ou APICA ou 2NE1 ou N-(1-adamantyl)-1-pentylindole-3-carboxamide ;  
STS-135 ou 5F-APICA ou N-(Adamantan-1-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carboxamide ;  
SDB-006 ou N-benzyl-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide ;  
PX-1 ou 5F-APP-PICA ou SRF-30 ou (S)-N-(1-amino-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carboxamide ;  
5F-AMP ou (N-(cyclopropylméthyl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carboxamide ;  
5F-PY-PICA 1-(5-fluoropentyl)-3-(pyrrolidine-1-carbonyl)-1H-indole ;  
MEPIRAPIM ou (4-méthylpiperazin-1-yl) (1-pentyl-1H-indol-3-yl) méthanone.  
Dérivés du 3-carboxamide indazole

-avec un substitut sur l'azote en position 1 du noyau indazole type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, méthyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;  
-que le noyau indazole soit par ailleurs substitué ou non ;  
-avec l'azote du pont carboxamide intégré dans un cycle ou portant un substitut de type cumyl, naphtyl, adamantanyl, benzyl, bicyclo [2.2.1] heptanyl, ou portant un groupement de type 1-alkoxy-1-oxo-butan-2-yl, 1-amino-1-oxo-butan-2-yl, que ce groupement soit lui-même substitué ou non en position 3 par un ou deux substitués de type alkyl, cycloalkyl ou phényl.

Notamment :

AB-FUBINACA ou N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-2-méthylpropyl]-1-[(2-fluorophenyl) méthyl]-1H-indazole-3-carboxamide ;  
AB-CHMINACA ou N-[(2S)-1-amino-3-méthyl-1-oxobutan-2-yl]-1-(cyclohexylméthyl) indazole-3-carboxamide ;  
AB-PINACA ou N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-2-méthylpropyl]-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide ;  
5F-AB-PINACA ou N-[(2S)-1-amino-3-méthyl-1-oxobutan-2-yl]-1-(5-fluoropentyl) indazole-3-carboxamide ;  
ADB-CHMINACA ou MAB-CHMINACA ou N-[(2S)-1-amino-3,3-diméthyl-1-oxobutan-2-yl]-1-(cyclohexylméthyl) indazole-3-carboxamide ;  
ADB-FUBINACA ou N-(1-Amino-3,3-diméthyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-

carboxamide ;  
MDMB-FUBINACA ou MDMB (N)-Bz-F ou FUB-MDMB ou méthyl (2S)-2-{ [1-[(4-fluorophényl) méthyl] indazole-3-carbonyl] amino }-3,3-diméthylbutanoate ;  
ADB-PINACA ou N-(1-Amino-3,3-diméthyl-1-oxo-2-butanyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide ;  
5F-ADB-PINACA ou N-(1-Amino-3,3-diméthyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole-3-carboxamide ;  
5F-ADB ou 5F-MDMB-PINACA ou méthyl (S)-2-[1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole-3-carboxamido]-3,3-diméthylbutanoate ;  
5F-AMB ou 5F-MMB-PINACA ou 5F-AMB-PINACA ou méthyl (2S)-2-{ [1-(5-fluoropentyl) indazole-3-carbonyl] amino }-3-méthylbutanoate ;  
APINACA ou AKB-48 ou N-(1-adamantyl)-1-pentylindazole-3-carboxamide) ;  
5F-APINACA ou 5F-AKB 48 ou N-(adamantan-1-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole-3-carboxamide) ;  
FUB-APINACA ou FUB-AKB-48 ou N-(adamantan-1-yl)-1-[(4-fluorophényl) méthyl]-1H-indazole-3-carboxamide ;  
AMB-FUBINACA ou FUB-AMB ou MMB-FUBINACA ou méthyl (2S)-2-{ [1-[(4-fluorophényl) méthyl] indazole-3-carbonyl] amino }-3-méthylbutanoate ;  
5F-APP-PINACA ou FU-PX ou PX-2 ou PPA (N)-2201 ou (R)-N-(1-amino-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole-3-carboxamide ;  
CUMYL-PINACA ou SGT-24 ou 1-pentyl-N-(2-phénylpropan-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide ;  
5F-CUMYL-PINACA ou SGT-25 ou C-Liquid ou 1-(5-fluoropentyl)-N-(1-méthyl-1-phényléthyl)-1H-indazole-3-carboxamide ;  
CUMYL-THPINACA ou SGT-42 ou 1-(oxan-4-ylméthyl)-N-(2-phénylpropan-2-yl) indazole-3-carboxamide ;  
MN-18 ou N-(naphthalen-1-yl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide ;  
5F-MN18 ou 1-(5-fluoropentyl)-N-1-naphthalényl-1H-indazole-3-carboxamide.  
Carboxamide pyrrolo [3,2-c] pyridine ou dérivés du 3-carboxamide pyrrolo [3,2-c] pyridine

-avec un substitut sur l'azote en position 1 du noyau pyrrolo [3,2-c] pyridine type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, méthyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;  
-que le noyau pyrrolo [3,2-c] pyridine soit par ailleurs substitué ou non ;  
-avec un substitut sur l'azote du pont carboxamide de type naphthyl, substitué ou non.

Notamment :

5F-PCN ou 5F-MN-21 ou 1-(5-fluoropentyl)-N-(naphthalen-1-yl)-1H-pyrrolo [3,2-c] pyridine-3-carboxamide.  
Thiazolyl indole ou dérivés du 3-(4-thiazolyl) indole

-avec un substitut sur l'azote du noyau indole type alkyl, haloalkyl, halobenzyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, méthyl-oxane, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl) méthyl ou 2-(4-morpholinyl) éthyl ;  
-que le noyau indole soit par ailleurs substitué ou non ;  
-que le noyau thiazole soit par ailleurs substitué ou non.

Notamment :

PTI-1 ou N, N-diéthyl-N-((2-(1-pentyl-1H-indol-3-yl) thiazol-4-yl) méthyl) éthanamine ;  
PTI-2 ou N-(2-méthoxyéthyl)-N-((2-(1-pentyl-1H-indol-3-yl) thiazol-4-yl) méthyl) propan-2-amine. »

## **Article 2 [En savoir plus sur cet article...](#)**

Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 31 mars 2017.

Pour la ministre et par délégation :

Le directeur général de la santé,

B. Vallet

## Annexe 2 : Plaquette d'information relative au syndrome d'hyperémèse cannabique destinée aux professionnels de santé



# Le syndrome d'hyperémèse cannabique



Agissant sur le système endocannabinoïde central et périphérique le cannabis ou les cannabinoïdes de synthèse peuvent être à l'origine de complications psychiatriques mais également somatiques (cardiovasculaires, rénales...). Le **syndrome d'hyperémèse cannabique** est également à connaître afin d'éviter une errance diagnostique.

## Quel est le tableau Clinique ?

**Les signes cliniques majeurs sont :**  
**Nausées invalidantes + Vomissements incoercibles + Douleurs abdominales intenses**

Dans certains cas d'autres signes cliniques peuvent être associés comme une perte de poids, une agitation, des brûlures superficielles de la peau.

Il peut se compliquer d'une oesophagite, d'une déshydratation, d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle.

Les patients peuvent présenter une phase prodromique caractérisée par des nausées et un inconfort abdominal.

↳ **Les symptômes aigus contrastent avec les examens cliniques et paracliniques qui sont généralement normaux (bilan biologique, ECG, échographie abdominale...)**

## Quels sont les critères diagnostics?

### Interrogatoire du patient

- Consommation **prolongée** (> 1an) et **régulière** (quotidienne ou hebdomadaire) de **cannabis** (ou de cannabinoïde de synthèse)
- Prise **compulsive** de **douches/bains chauds** pour soulager les symptômes (**critère diagnostic pathognomonique**)
- **Atténuation** des symptômes lors de l'arrêt de la consommation
- Existence d'épisodes antérieurs (nausées, vomissements, douleurs abdominales)

### Examen Clinique

L'examen clinique est généralement normal (abdomen souple, absence de défense ou de contracture, absence de fièvre...).

## Bilan sanguin et toxicologique

**Le bilan sanguin est le plus souvent normal** (exemple de dosages réalisés : NFS, ionogramme sanguin, bilan hépatique, amylase/lipase, fonction rénale,  $\beta$ HCG...). Dans certains cas on peut retrouver une hyperleucocytose, des anomalies biologiques évocatrices d'une déshydratation ou d'une IRA.

**Le bilan toxicologique permet d'objectiver la consommation de cannabis** (détection de THC dans les urines). Néanmoins, un dosage positif peut refléter une consommation occasionnelle et il peut exister des faux positifs avec certains médicaments. Ce dosage ne permet pas de détecter la consommation de cannabinoïdes de synthèse.

Quelle est la prise en charge?

## Diagnostic différentiel

Il faut naturellement écarter d'autres causes chirurgicales et/ou médicales ( par exemple une appendicite, une occlusion, pancréatite, le syndrome des vomissements cycliques, une grossesse, des causes médicamenteuses ...).

## Prise en charge

- **Traitement symptomatique :**
  - ✓ La **prise de douches/bains chauds** soulage les symptômes du patient
  - ✓ Une réhydratation du patient pour corriger la déshydratation et prévenir une IRA
- **Traitement étiologique : Le sevrage du cannabis**
  - ↳ **Orientation du patient vers un addictologue**
  - ↳ **Une prise en charge globale du patient permet d'éviter un errance diagnostique, des hospitalisations et des complications sanitaires (oesophagite, déshydratation...).**

**N'hésitez pas à contacter le Centre d'Addictovigilance PACA Corse pour toute question concernant les substances psychoactives ou pour toute déclaration de cas d'abus, de pharmacodépendance et de complications sanitaires.**

**CEIP-Addictovigilance PACA Corse / Service de Pharmacologie clinique**  
**Mail : michel.spadari@ap-hm.fr      Tel : 04.91.38.42.37**

*Références : <sup>1</sup>Allen JH, De Moore GM, Heddle R, et al. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. Gut 2004;53(11):1566-70 ; <sup>2</sup>Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek JH. Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients. Mayo Clin Proc 2012; 87:114-119; <sup>3</sup>WallaceD MartinAL, ParkB.Cannabinoidhyperemesis:marijuanaputs patients in hot water. Australas Psychiatry 2007; 15:156-158; <sup>4</sup>Fabries P, Ribaud N, Puidupin A, Coton T. Syndrome cannabinoïde. Presse Med. 2013; 42: 1531-1541*

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*