

# Clinique de l'usage et intoxication aiguë aux cannabinoïdes de synthèse

Auteur

## **Dr Elliott Chaumont**

Médecin urgentiste

- ▶ Service des Urgences adultes, SAMU-SMUR.
- ▶ Service des Urgences pédiatriques, UHCD Pédiatrique.
- ▶ Centre Hospitalier Universitaire de La Réunion, Site Nord, Saint-Denis.

## Contexte

La plante de cannabis sativa est utilisée depuis plusieurs siècles et dans de nombreuses civilisations à but médicinal et psychoactif. Parmi une soixantaine de phytocannabinoïdes recensés, les plus connus et étudiés sont le Tétrahydrocannabinol (THC), le Cannabidiol (CBD) et le Cannabinol (CBN) [1].

Les premiers cannabinoïdes de synthèse (CS) ont été synthétisés dans les années 1960, la plupart d'entre eux copient la forme moléculaire du THC [2]. Ces CS étaient utilisés pour étudier le système endocannabinoïde (en particulier les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2) et pour investiguer de potentiels effets thérapeutiques notamment sur les maladies neurodégénératives, la dépendance aux drogues, les douleurs chroniques et le cancer. Cependant, il s'est avéré difficile d'isoler les propriétés thérapeutiques recherchées des effets psychoactifs non désirés. À partir des années 2000, la circulation de différents CS est

observée en Europe, en particulier via Internet, notamment un nouveau produit souvent vendu sous le nom de spice (ou K2 aux USA) [3]. Ce n'est qu'en 2008 que des CS sont isolés à partir d'échantillons de "spice" [4]. Cette mise en évidence est tardive car les techniques d'analyse sont complexes et coûteuses (chromatographie de masse, spectroscopie, etc.). Il s'agit alors de CS de la Série JWH (en particulier JWH-018) [5]. Cette série comprenant environ 450 CS différents a été développée dans les années 1980 par John W. Huffman, un chimiste américain, alors qu'il travaillait à l'Université de Clemson (Caroline du sud, USA). Des CS de la série HU sont également isolés rapidement dans certains produits. Cette série HU a été développée en Israël à l'Université Hébraïque de Jérusalem (Hebrew University) sous la direction de Raphael Mechoulam (également connu pour être le premier à avoir isolé le THC de la plante Cannabis). Les méthodes de synthèse décrites

dans la littérature scientifique ont donc été détournées pour produire ces molécules psychoactives.

En 2020, 2 nouvelles molécules ont été détectées sur le marché à l'occasion de plusieurs décès survenus en Europe. Il s'agit du MDMB-4en-PINACA [6], responsable de 12 décès en Hongrie, en Suède et au Royaume-Uni et du 4F-MDMB-BICA [7], responsable de 21 décès en Hongrie.

*Il existe un nombre important de CS et leur nombre augmente chaque année. Ces molécules ont des effets très variés et des affinités différentes aux récepteurs CB1 et CB2, pouvant aller jusqu'à 200 fois plus important que celle du CBD (ceci est décrit dans l'article 1 - "Approche pharmacotoxicologique", p.23). Certaines molécules de découverte récente ont des effets indésirables plus importants que celles de première génération, et plusieurs décès secondaires à leur utilisation ont été signalés.*

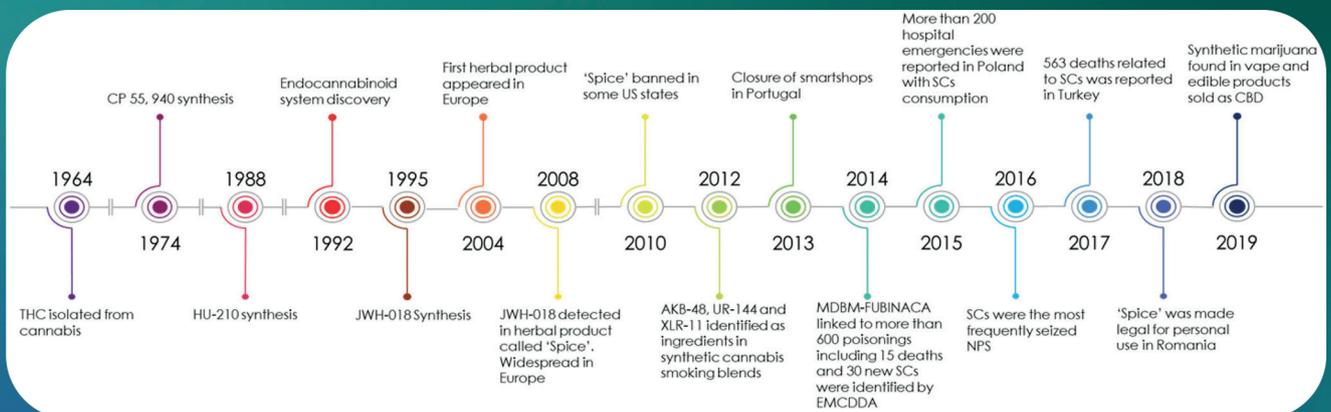


Figure 1: Chronologie des événements principaux en lien avec les cannabinoïdes de synthèse [1]

### Consommation des CS à La Réunion

L'offre, les modalités d'approvisionnement, les modes de consommations et usages, les profils des consommateurs, et les effets recherchés sont décrits dans l'article 2 - "Epidémiologie des usages", p.31. La consommation de CS sous forme de poudre mélangée à un solvant et pulvérisée sur un support végétal ensuite fumé est le mode de consommation le plus fréquent à La Réunion.

Parfois le produit est pulvérisé sur des feuilles de cannabis avec un dosage bas en THC pour en augmenter les effets psychoactifs [8]. Le dosage en CS de ces produits est donc dépendant de la préparation : le surdosage est facile, d'autant que les molécules varient régulièrement et ont des rapports dose/effet différents.

Les CS peuvent également être vendus sous forme de e-liquide pour vapes [8]. Les molécules et les concentrations des produits sont très variables d'un revendeur à l'autre et même d'une période à l'autre. Des cas de surdosages sont décrits chez des utilisateurs expérimentés qui utilisent leur quantité habituelle mais avec un nouveau produit plus concentré. Cette présentation est plus rare à La Réunion.

Comme le rapporte l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), des CS ont été introduits dans certaines prisons en imbibant des supports en papier (dessins d'enfants, cartes postales, courriers, etc.) avec des CS. Ne sachant pas où le papier a été imbibé, le consommateur peut involontairement fumer d'un coup une dose très importante de CS et donc faire l'expérience d'effets beaucoup plus intenses [8]. A notre connaissance, cette méthode n'a pas été mise en évidence à La Réunion.

Dans le dernier rapport de l'OEDT, il est également rapporté la présence de CS dans des produits sous forme de résine (aspect comparable à la résine de cannabis) ou sous forme de comprimés pouvant évoquer des comprimés d'ecstasy. Ce rapport mentionne également des produits comprenant des CS mélangés à d'autres nouveaux produits de synthèse (NPS) tels que des hallucinogènes, des stimulants, des sédatifs/hypnotiques. A notre connaissance, aucun produit de ce type n'a été retrouvé à La Réunion, ni à Mayotte.

Les effets ressentis vont dépendre du type de préparation, de l'expérience du "préparateur" et de la molécule utilisée. Les effets indésirables vont être souvent plus importants au début de la période de circulation d'une molécule sur le marché de la drogue : le "préparateur" ne connaissant pas encore le dosage optimal du produit, les surdosages sont plus fréquents. Progressivement le consommateur, et surtout le "préparateur", vont adapter le dosage pour limiter les effets indésirables. Selon l'expérience des acteurs locaux, cela correspond à ce qu'il s'est passé à Mayotte autour des années 2015-2017.

Le rapport de l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives) et de l'ARS Océan Indien, intitulé " L'Offre, l'usage et l'impact des consommations de "chimique" à Mayotte, une étude qualitative" [9], dresse un tableau du consommateur typique de CS et donne une idée des objectifs recherchés par les consommateurs lors de l'usage de CS.

Il s'agit souvent d'hommes âgés de 15-20 ans, qui consomment le produit entre eux et initient leurs pairs. Ils sont régulièrement pris en charge par les secours extra-hospitaliers. Il y a également une part importante d'hommes de plus de 50 ans avec une consommation plus chronique, mais pour qui le recours au système de soins est plus rare.

Les effets recherchés de la consommation, recueillis dans le cadre du rapport, sont les suivants : la défonce; combler l'ennui; l'absence de projet; s'adapter au quotidien; "ça permet de tenir la journée"; un produit avec des effets plus forts mais plus courts; pour se calmer après le travail ou pour dormir. Il sert également à remplacer le cannabis (aussi appelé bangué à Mayotte et zamal à La Réunion).

Le fait que les tests (urinaires, salivaires) ne se positivent pas après consommation de CS ne semble pas être un critère de choix, certaines personnes consommant également du cannabis.

La cinétique des effets ressentis est variable en fonction des personnes, du produit, du dosage et de la voie de consommation. Elle est généralement la suivante :

- les premiers effets ressentis apparaissent quelques secondes à quelques minutes après les premières taffs (2 à 3 taffs suffisent souvent à donner l'effet). La montée peut ensuite être brève (quelques secondes à quelques minutes) voire explosive (avec des effets indésirables importants à type de vomissement, angoisse, agitation, attaque de panique, paranoïa, voire perte de connaissance);
- y succède une phase de plateau d'une durée variant de 15 minutes à 2 heures, voire plusieurs jours. Elle est marquée par des hallucinations. Certains consommateurs rapportent des "pétages de plombs" ou des crises de Djinns (chez les consommateurs Mahorais et Comoriens). Des états de conscience modifiée ont également été décrits;
- ensuite, les consommateurs ressentent un état de sédation d'une à plusieurs heures. Enfin, la descente est plus ou moins rapide.

## Signes cliniques liés à une consommation aiguë ou chronique

Les signes cliniques présentés ci-dessous constituent une synthèse de la littérature médicale disponible et des cas d'intoxications décrits à La Réunion (revue de dossiers médicaux du service des urgences du CHU – site Nord et expérience personnelle de l'auteur). Ils sont très variables et dépendent de la molécule en cause, du dosage et de la préparation. Il ne semble pas y avoir de particularité réunionnaise comparé à ce qui est décrit dans la littérature médicale.

### ► Sur le plan neurologique

Les troubles de la vigilance sont fréquents, même si la plupart du temps le sujet reste réveillable. En général, il n'y a pas d'indication à l'intubation oro-trachéale, mais le sujet doit bénéficier d'une surveillance rapprochée, car des cas de décès par inhalation du contenu gastrique ont été déclarés [8].

Ces états de sédation peuvent alterner avec des phases d'agitation intense : "furie" avec hétéroagressivité importante pouvant nécessiter l'intervention des forces de l'ordre et éventuellement des structures mobiles d'urgence et de réanimation (SMUR) pour sédation médicamenteuse. Généralement, le sujet a une amnésie de ces épisodes d'agitation.

Des épisodes de convulsions ont été décrits mais restent rares.

Le sujet peut présenter une mydriase bilatérale, se plaindre d'une vision floue. Comme lors de la consommation de cannabis, il peut y avoir une hyperhémie conjonctivale.

Certains sujets présentent des céphalées, des vertiges, des acouphènes, des myalgies. Certains déclarent avoir ressenti des effets stimulants dont stimulants sexuels (majoration du désir, etc.) [9].

Les effets cognitifs sont fréquents, surtout lors des utilisations répétées et en particulier sur les fonctions exécutives, la mémoire de travail et la mémoire à long terme.

Dans la littérature médicale, certains auteurs [1,10] rapportent des cas de saignements intracrâniens et d'ischémies cérébrales chez plusieurs patients juste après la consommation de CS.

A La Réunion, en octobre 2021, un homme de 39 ans qui aurait consommé des CS (aucune analyse toxicologique n'a été réalisée pour le confirmer), a été pris en charge en réanimation pour troubles de conscience et a rapidement évolué vers un état de mort encéphalique. Son scanner cérébral mettait en évidence des lésions cérébrales sévères (dédiérenciation cortico-sous corticale).



### ► **Sur le plan psychiatrique**

Les CS sont à l'origine d'épisodes psychotiques, d'hallucinations auditives ou visuelles, de sensation de déréalisation, de modifications des perceptions, de délires paranoïaques et d'épisodes d'agitation intense. Ils favorisent les décompensations psychotiques chez les sujets présentant des antécédents psychiatriques. Comme le cannabis, les CS peuvent être un facteur favorisant l'entrée dans la schizophrénie. Certains auteurs estiment même que les CS seraient sur ce point, plus à risque que le cannabis naturel [11].

Plusieurs études mettent également en avant la majoration des idées suicidaires et du risque suicidaire après l'utilisation de CS [12,13].

Le sujet est développé dans l'article 4 - "Cannabinoïdes de synthèse : conséquences et prise en charge en psychiatrie", p.61, présentant notamment des données observées dans certains établissements à La Réunion.

### ► **Sur le plan cardiologique**

Les épisodes de tachycardie ou de bradycardie, d'hypertension et de douleurs thoraciques sont fréquents lors de la consommation. Plusieurs cas d'infarctus du myocarde, palpitations ou arythmies (en particulier tachycardie supra-ventriculaire (TSV)) sont décrits. Plusieurs décès d'origine cardiologique sont rapportés dans la littérature après consommation de CS (en particulier sujets jeunes, adolescents) [14].

### ► **Sur le plan digestif**

Sont observés : des vomissements avec quelquefois un véritable syndrome d'hyperémèse cannabinique (vomissements incoercibles souvent calmés par les douches chaudes) [15] ; des diarrhées ; une perte d'appétit ; une perte de poids après consommation prolongée.

### ► **Sur le plan rénal**

De nombreux cas d'insuffisance rénale aiguë sont rapportés dans la littérature en particulier chez des sujets jeunes, voire adolescents [16]. La néphrotoxicité des CS a été documentée par biopsie rénale chez plusieurs patients retrouvant plusieurs types de lésions (lésions tubulaires aiguës, lésions de néphrite interstitielle, etc.).

A noter également plusieurs cas d'hypokaliémie.

L'usage prolongé a comme effets l'apparition possible d'une insuffisance rénale chronique, d'une nécrose tubulaire et/ou d'une dilatation tubulaire proximale observables à la biopsie [17].

### ► **Sur le plan respiratoire**

Les CS présentent des effets irritatifs, inflammatoires sur les muqueuses bronchiques et alvéolaires. Il existe également un effet dépresseur respiratoire avec diminution de la fréquence respiratoire, pouvant induire une hypercapnie, hypoxémie, jusqu'à l'acidose respiratoire. On retrouve dans la littérature médicale des descriptions de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et de pneumothorax en lien avec la consommation de CS [18]. Des cas d'embolies pulmonaires sont également décrits [19].

### ► **Sur le plan général**

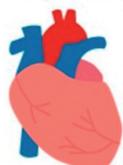
Les patients se plaignent de sensation de malaise, d'asthénie, de sueurs, de soif intense, de sécheresse de la bouche ou au contraire d'hypersalivation.

## Signes cliniques en cas de sevrage

Le syndrome de sevrage s'installe rapidement, souvent une semaine après la première consommation. Les sujets présentent : une agitation fébrile, des troubles digestifs, des troubles cardiologiques, des troubles du sommeil et de l'humeur, un amaigrissement et un craving.

### Cardiovascular Effects:

Tachycardia, Bradycardia, High/Low blood pressure, Acute coronary syndrome, Stroke, Stress cardiomyopathy, Cardiac arrhythmias



### Renal Damage:

Acute Kidney Injury (AKI), Hypokalemia, Tubular necrosis, Proximal tubular dilation



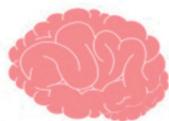
### Hyper Emesis Syndrome:

Nausea, Vomiting, Epigastric pain

SYNTHETIC  
CANNABINOIDS  
TOXICITY

### Brain Damage:

Ischemic stroke, Psychosis, hallucinations, Anxiety, agitation, convulsions, Paranoia



### Respiratory Depression:

Hypoxia, Hypercapnia, arterial blood gas acidosis

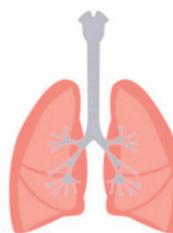


Figure : toxicité des cannabinoïdes de synthèse [10]

## Effets sur le développement foetal

Comme le THC, les CS ont des effets néfastes sur le développement foetal en particulier le développement neurologique (troubles de la mémoire et des apprentissages) [20].

## Effets chez les enfants

Il existe peu de données concernant les intoxications des enfants par les CS.

En 2015, Thornton et son équipe signale le cas d'une petite fille de 10 mois ayant ingéré la moitié d'un mégot contenant AB-PINACA, un CS également appelé K2. Initialement, l'examen clinique était rassurant, mais environ 90 min après l'ingestion, l'état de conscience s'est rapidement dégradé avec apparition d'une dépression respiratoire imposant une intubation oro-trachéale et une ventilation mécanique pendant 36 heures [21].

En 2021, un cas similaire (non publié) est survenu à Saint-Denis de La Réunion. Un bébé d'environ 1 an a présenté des troubles de conscience avec hypertonie des membres après avoir mâchouillé un mégot trouvé dans un parc pour enfants. L'évolution est favorable après plusieurs heures de surveillance. Les analyses toxicologiques mettent en évidence 4F-MDMB-BUTICA, un CS qui a été découvert récemment en 2020 en Belgique [7] et responsable de plusieurs décès.

## Prise en charge des intoxications aux CS aux urgences

La prise en charge des intoxications aiguës ou chroniques aux CS n'est pas protocolisée. Il n'existe aucun antidote. La prise en charge est uniquement symptomatique.

Le groupe d'experts du Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE), a proposé des guidelines pour la prise en charge des intoxications aiguës [22], que l'on peut synthétiser ainsi :

- Pour les intoxications légères à modérées, une hydratation intraveineuse (IV) ou per os ainsi qu'une surveillance clinique et idéalement des paramètres hémodynamique et respiratoire est suffisante.
- En cas d'angoisse, d'agitation, d'attaque de panique, un traitement par benzodiazépine peut être bénéfique.
- Les antipsychotiques sont indiqués pour les patients agités et agressifs, en particulier pour les patients ayant des antécédents de psychose (schizophrénie, etc.) ou présentant des épisodes psychotiques aigus.
- Les benzodiazépines IV sont également recommandées pour la prise en charge des convulsions induites par les CS.
- Les anti-émétiques sont utiles pour les patients présentant des vomissements incoercibles.

## Conclusion

### ► Messages clés

Il existe de très nombreux CS qui présentent chacun un profil de toxicité différent. Le mode de consommation ainsi que le dosage ont un impact important sur le type d'effet. Certains effets peuvent être graves et conduire au décès, en particulier avec les dernières molécules découvertes et nouvellement en circulation sur l'île de La Réunion.

### ► Perspectives

Une étude descriptive des cas suspects d'intoxication aux nouveaux produits de synthèse pris en charge dans les services d'urgences de l'île est en cours à La Réunion depuis août 2022. Elle permettra de décrire les produits circulant à La Réunion ainsi que les profils d'effets décrits dans la population réunionnaise.

### ► Vigilance

- Penser à évoquer une intoxication aiguë aux CS devant un tableau atypique lors de la consommation de cannabis (sédation importante, hallucination, troubles cardiologiques, etc.) ou devant un état d'agitation alternant avec des troubles de conscience inexpliqués. Le fait d'avoir un test (urinaire, salivaire) positif pour le THC n'élimine pas la consommation de CS qui peut être associée.
- Savoir évoquer une intoxication aiguë aux CS chez un jeune enfant présentant des troubles de conscience inexpliqués.
- Prévoir un suivi de la fonction rénale chez les consommateurs chroniques.

### ► Recommandations

- Il est important d'informer la population réunionnaise des effets possibles des CS, en particulier les populations jeunes chez qui les risques en particulier cardiologiques et psychiatriques sont importants.
- Il faudrait également informer les médecins généralistes et urgentistes des effets des CS, en particulier la surveillance de la fonction rénale chez les consommateurs chroniques.
- Formaliser des liens entre les services d'urgence et les professionnels de l'addictologie
- Protocoliser la prise en charge des patients intoxiqués (pompiers, ambulanciers, SMUR, médecins urgentistes et généralistes, addictologues).

## Bibliographie

1. Alves VL, Gonçalves JL, Aguiar J, Teixeira HM, Câmara JS. The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. *Crit Rev Toxicol*. mai 2020;50(5):359-82.
2. Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin Neurosci*. sept 2017;19(3):309-16.
3. Johnson LA, Johnson RL, Portier RB. Current « legal highs ». *J Emerg Med*. juin 2013;44(6):1108-15.
4. Pintori N, Loi B, Mereu M. Synthetic cannabinoids: the hidden side of Spice drugs. *Behav Pharmacol*. sept 2017;28(6):409-19.
5. Papaseit E, Pérez-Mañá C, Pérez-Acevedo AP, Hladun O, Torres-Moreno MC, Muga R, et al. Cannabinoids: from pot to lab. *Int J Med Sci*. 6 août 2018;15(12):1286-95.
6. Critical Review Report: MDMB-4en-PINACA. WHO World Health Organization. Expert Committee on Drug Dependence. Forty-third Meeting Geneva, 12-20 October 2020 [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.who.int/docs/default-source/controlled-substances/43rd-ecdd/mdmb-4en-pinaca-review-2020.pdf?sfvrsn=5cd6e97e\\_6](https://www.who.int/docs/default-source/controlled-substances/43rd-ecdd/mdmb-4en-pinaca-review-2020.pdf?sfvrsn=5cd6e97e_6)
7. Critical Review Report: 4F-MDMB-BICA. WHO World Health Organization, Expert Committee on Drug Dependence. Forty-fourth Meeting. Geneva, 11-15 October 2021. [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240042834>
8. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2021), Synthetic cannabinoids in Europe – a review, Publications Office of the European Union, Luxembourg [Internet]. LU: Publications Office; 2021 [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2810/911833>
9. L'offre, l'usage et l'impact des consommations de « chimique » à Mayotte : une étude qualitative – OFDT [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/etudes-et-recherches/2018/loffre-lusage-et-limpact-des-consommations-de-chimique-mayotte-une-etude-qualitative/>
10. Bukke VN, Archana M, Villani R, Serviddio G, Cassano T. Pharmacological and Toxicological Effects of Phytocannabinoids and Recreational Synthetic Cannabinoids: Increasing Risk of Public Health. *Pharmaceuticals*. 24 sept 2021;14(10):965.
11. van Amsterdam J, Brunt T, van den Brink W. The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. mars 2015;29(3):254-63.
12. Patton AL, Chimalakonda KC, Moran CL, McCain KR, Radominska-Pandya A, James LP, et al. K2 toxicity: fatal case of psychiatric complications following AM2201 exposure. *J Forensic Sci*. nov 2013;58(6):1676-80.
13. Tournebize J, Gibaja V, Kahn JP. Acute effects of synthetic cannabinoids: Update 2015. *Subst Abuse*. sept 2017;38(3):344-66.
14. Singh A, Saluja S, Kumar A, Agrawal S, Thind M, Nanda S, et al. Cardiovascular Complications of Marijuana and Related Substances: A Review. *Cardiol Ther*. juin 2018;7(1):45-59.
15. Bick BL, Szostek JH, Mangan TF. Synthetic cannabinoid leading to cannabinoid hyperemesis syndrome. *Mayo Clin Proc*. août 2014;89(8):1168-9.
16. Buser GL, Gerona RR, Horowitz BZ, Vian KP, Troxell ML, Hendrickson RG, et al. Acute kidney injury associated with smoking synthetic cannabinoid. *Clin Toxicol Phila Pa*. août 2014;52(7):664-73.

17. Barutta F, Bruno G, Mastrocola R, Bellini S, Gruden G. The role of cannabinoid signaling in acute and chronic kidney diseases. *Kidney Int.* août 2018;94(2):252-8.
18. Aygun A, Katipoglu B, Imamoglu M, Kilic M, Karapolat BS, Turkyilmaz A. Acute Respiratory Distress Syndrome and Pneumothorax after Synthetic Cannabinoid Intoxication. *Eurasian J Emerg Med.* 2 juin 2017;16(2):86-7.
19. Yirgin G, Ateş İ, Katipoğlu B, Demir BF, Yılmaz N. Pulmonary embolism due to synthetic cannabinoid use: Case report. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir.* juillet 2018;46(5):411-3.
20. Alexandre J, Carmo H, Carvalho F, Silva JP. Synthetic cannabinoids and their impact on neurodevelopmental processes. *Addiction Biology.* 2019; e12824. <https://doi.org/10.1111/adb.12824>
21. Thornton, Stephen L., et al. «Unintentional pediatric exposure to a synthetic cannabinoid (AB-PINACA) resulting in coma and intubation.» *Annals of Emergency Medicine* 66.3 (2015): 343-344.
22. Abdulrahim D Bowden-Jones O, on behalf of the NEPTUNE Expert Group. *Guidance on the Management of Acute and Chronic Harms of Club Drugs and Novel Psychoactive Substances.* Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE). London, 2015.