

5^{ème} journée de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance

Centre d'Addictovigilance (Evaluation,
information sur la Pharmacodépendance)

Un cas clinique « bizarre »

2009

- Homme de 31 ans, marié, efts
- Antécédents : HH, Infertilité, douleurs abdominales reccurentes chez la mère et un frère
- Hospitalisé en service de gastro-entérologie pour malaises, vomissements fréquents, douleurs abdominales, perte de poids en quelques jours, deshydratation, IRA f.
- Pas de diagnostique retrouvé depuis 8 ans,
- Bilan : biologiques standard, endocrinologiques, métaboliques, inflammatoires, ASP, FOGD, coloscopie, échographie abdominale, bilan, echodoppler vaisseaux abdominaux, scanner abdo....

➔ RIEN

Questions à poser ?

Questions à poser

- Qu'est ce qui soulage la symptomatologie ?

Questions à poser

- Qu'est ce qui soulage la symptomatologie:
bains chauds

Questions à poser

- Qu'est ce qui soulage la symptomatologie:
bains chauds
- Fumez-vous du cannabis ?
- Quelle est l'évolution à l'arrêt du cannabis ?
- Depuis combien de temps ?

LE SYNDROME D'HYPERÉMÈSE aux CANNABINOÏDES

- TABLEAU DIGESTIF AVEC **VOMISSEMENTS INTENSES RECCURENTS** CHEZ UN USAGER DE **CANNABIS** régulier AVEC **RESOLUTION A L ARRET DE LA CONSOMMATION** et **ABSENCE d'autres causes**
- EPIDEMIO
 - Prévalence inconnue
 - Âge (14-49 ans) , hommes (50 à 100%)
- Sémiologiquement :
 - tableau digestif (nausées résistantes, vomissements sévères, répétés, douleurs abdominales)
 - Retentissement clinique :
 - * déshydratation : tachycardie, HoTA, IRAf, malaises, hypoK, HoCl, alcalose, PNN. Perte de poids (83%, 14kg).
 - * digestif : rien /gastrite, œsophagite, retard à la vidange gastrique
 - **Soulagés par bains ou douches chaudes (compulsion) +++**
- Chronologiquement
 - Récurrent depuis plusieurs mois ou année
 - Débute chez usager de cannabis régulier, disparition à l'arrêt des consommations, rechallenge +

Table 1. PROPOSED CLINICAL CRITERIA FOR CANNABINOID HYPEREMESIS SYNDROME

Essential for diagnosis
Long-term cannabis use
Major features
Severe cyclic nausea and vomiting
Resolution with cannabis cessation
Relief of symptoms with hot showers or baths
Abdominal pain, epigastric or periumbilical
Weekly use of marijuana
Supportive features
Age <50 yr
Weight loss >5 kg
Morning predominance of symptoms
Normal bowel habits
Negative laboratory, radiographic, and endoscopic test results

Table 2 Clinical diagnosis of cannabinoid hyperemesis

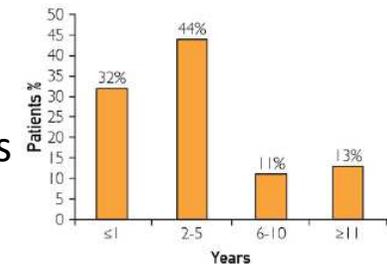
Essential for diagnosis:
History of regular cannabis use for years
Major clinical features of syndrome
Severe nausea and vomiting
Vomiting that recurs in a cyclic pattern over months
Resolution of symptoms after stopping cannabis use
Supportive features
Compulsive hot baths with symptom relief
Colicky abdominal pain
No evidence of gall bladder or pancreatic inflammation

Hyperemesis in 98 Patients	
Symptom	No. (%) of patients
Nausea	98 (100)
Emesis	98 (100)
Time of symptoms (n=75)	
Morning	53 (71)
Postprandial	16 (21)
During defecation	6 (8)
Abdominal pain	84 (86)
Location of pain (n=75)	
Epigastric	46 (61)
Periumbilical	17 (23)
Diffuse	4 (5)
Other	8 (11)
Description of pain (n=48)	
Burning	13 (27)
Crampy	14 (29)
Sharp	11 (23)
Other	10 (21)

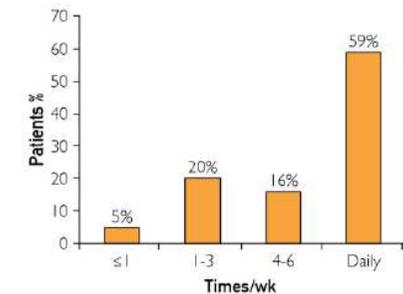
Simonetto 2012, Sontineni 2009

LE SYNDROME D'HYPERÉMÈSE aux CANNABINOÏDES

- Consommation :
- Usage chronique (Simonetto 2012 «long term use» , Sontineni 2009 « régulier dep années ») :Durée d'usage : de moins d'un an à plus de 11 ans
- Usage quotidien ou hebdomadaire (dose-dépendance) Simonetto 2012



- Evolution :
- Épisode dure qq heures à qq jours, résolutif en 12 à 48h
- Cyclique (qq semaines, à qq mois) : Selon Simonetto 70% des patients : > 7 épisodes/an avec intervalle de - 2 mois



- Traitement :

1) de l'épisode :

- * H2O +++
- * antimémétiques, prokinétiques, IPP
- * antalgiques, sédatif

2) Du syndrome

- * information ++ (retard diagnostique, explorations multiples....)
- * ARRET des consommations. **NB décrit avec cannabinoïdes de synthèse.**

Physiopathologie

PHYSIOPATHOLOGIE mal comprise :

- Dysautonomie Axe HoThalamo-HoPhy
- Effet toxique (relargage ++ depuis stock graisseux)
 - => Axe HoThalamo-HoPhy : hypothermie
 - ⇒ Action innervation périphérique digestive (retard à la vidange gastrique) >> effet anti-émétique du SNC
- Susceptibilité individuelle métabolisme (déséquilibre métabolites pro ou anti-émétiques), action des différents cannabinoïdes du cannabis

Questions à poser

Tableau digestif récurrent, clinique et biologie normales.

- Qu'est ce qui soulage la symptomatologie: bains chauds : pathognomonique
- Fumez-vous du cannabis ?
- Quelle est l'évolution à l'arrêt du cannabis
- Depuis combien de temps : récurrence

Question : quel est l'élément déclencheur.

MDMA : atteinte hépatique



- **3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine** : Amphétamine, stimulante, empathogène et entactogène (Shulgin 1986).

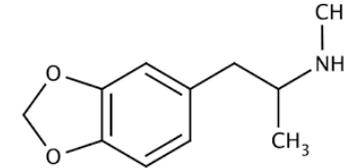
MDMA a été la plus étudiée des amphétamines/hépatotoxicité

Emblématique (DS, vigilance) :

- Shulgin 1976, « entactogène » 1986, raves 1988, banalisée 1990
- 1^{er} cas 1992 Henry : cas graves avec hyperthermie, conditions environnementales néfastes, cas hépatotoxicité (3 IHA, 1 HF transplantée, HA: 1 décès).

Gravité : image non toxique : plusieurs de transplantations hépatiques

DS : mécanismes de toxicité mieux connus, effets long terme.



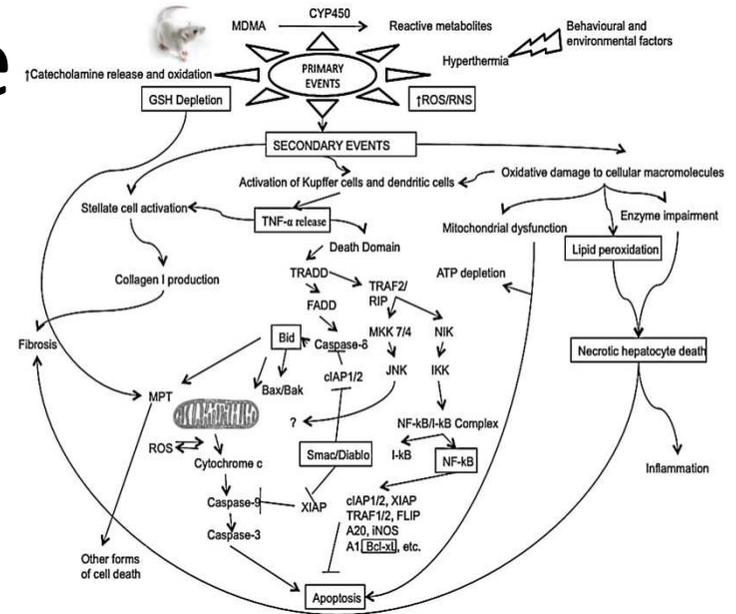
- Présentations cliniques

- 1) Atteinte aiguë, intoxication aiguë (HeTie, CIVD, Rhabdo, IRA...) avec défaillance hépatique ou hépatite fulminante-> Trsplt, DC
- 2) Subaiguë : hépatites, IHA, « isolées », à distance de la prise (qqj, qq sem-mois) → Trsplt, DC
- 3) Chronique :
 - Chronique : un cas d'usage chronique avec cytolyse chronique,
 - Récurrence : plusieurs cas de récurrences de l'atteinte hépatique après reconsommation avec parfois une atteinte plus sévère

MDMA atteinte hépatique mécanismes

Toxicité cellulaire :

- ANIMAL : Stress oxydant en qq h
 - synthèse de O - quinones (MDMA, MDA, catécholamines)
 - Aug ROS , RSN
 - dysfonctionnement mitochondrial
 - baisse activité enzymatique antioxydante
 - Dérégulation homéostasie Glut
 - peroxydation lipidique
 - Induction TNF a
- = > apoptose hepatocyte et lésions hépatiques
- Biopsies hépatiques (animal) : foyers de Nose, dilatation sinusoïdales, dégénérescence ballonisante hépatocytaire, stéatose microvésiculaire, hyperéosinophilie



Hyperthermie

- Sympto commune (choc HeT° et MDMA): HeTie, CIVD, rhabdomyolyse, IRA, atteinte hépatique (Kiq com biops)
 - Mécanismes communs
- Cependant :
 - ANIMAL (rat et souris) HeTie potentialise les effet du stress oxydant de amph avec une déplétion de glut, une peroxydation lipidique, une perte de viabilité cellulaire

Autres mécanismes évoqués : contaminants, hypersensibilité, IAM polySubce, susceptibilité individuelle...

Mécanismes MDMA atteinte hépatique

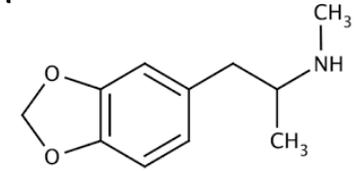
- **Variabilité de gravité clinique:**

- Atteintes graves liées à l'hyperthermie mais aussi en dehors de l'HeTie (transplantation)

- **Variabilité doses , durée de consommation**

- Pas de corrélation entre la gravité et la durée de consommation ou le niveau de consommation : atteinte dès 1 cp ou usage régulier sur plusieurs mois)

- **Variabilité des délais d'apparition** : de quelques heures, jours ou mois



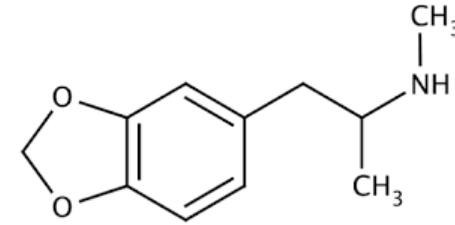
HYPOTHESES

- Hyperthermie : toxicité cellulaire + hyperthermie (animal)
- Non hyperthermique :
 - Atteintes graves ou à faible niveau de consommation : polymorphisme génétique, HeSensibilité
 - Effet dose : Effet de doses cumulées par cytotoxicité

CONCLUSION

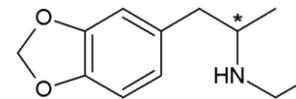
- **Molécule image positive, « peu toxique », prise discontinue, « fête » :**
 - * hépatotoxicité grave avec transplantation hépatique ou décès et
 - * Pronostic à long terme ?? : usage chronique avec cytolysse chronique, un cas de fibrose hépatique rapidement progressive (1 HA cholestatique puis 1 IHA), récurrences,
- **Usagers dans l'année en 2014** : 3.8% 18-25 ans, Moins de 17 ans expérimentation X 3/2011. Dans les années 1990 la MDMA : 2^{ème} cause d'IHA chez les < 25 ans admis en USIH (1994-1996), N = 5 cas. Probable sous-estimation des cas.
- **Clinique** : atteinte hépatique non expliquée chez jeune, unique ou récidivante = interrogatoire + sang-urine (chromatographie) + cps/poudre.
- **Patients**: (hydratation, aération, repos...) + Ne pas réintroduire (récurrence cas avec aggravation du tableau clinique, lésions chroniques?)
- **NPS** : quels risques ?? Beaucoup de NPS se substituent à la MDMA, augmentation des doses de MDMA/cp, associations

MDMA → NPS : quelle hépatotoxicité?

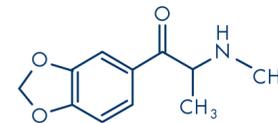


Molécules proches structuralement

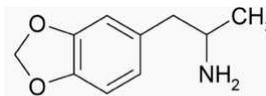
- MDEA 3,4-méthylènedioxy-N-éthylamphétamine vendu comme MDMA



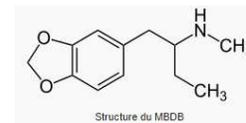
- Méthylone (β -céto-MDMA, 3,4-méthylènedioxy-N-méthylcathinone)



- MDA 3,4-méthylènedioxyamphétamine



- MBDB : 2-méthylamino-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)butane



Molécules proches pharmacodynamiquement : 4-FA, cathinones etc....

MECI DE NOUS NOTIFIER vos cas

Abus de paracétamol sans complications digestives

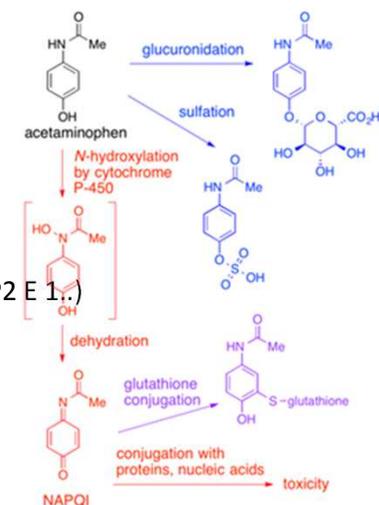
- CEIP : dépendance 800 mg codéine + 9,6 gr de P, bilan hépatique normal

OBSERVATIONS :

- CT CEIP, CNSP 2009 (DR Djeddar du CEIP de Paris) enquête A/D paracétamol-codéine : 297 notifications d'A/D (2000-2009) : doses de paracétamol de < 4 – 50 gr, 52 patients avec bilan hépatique dont 20 normaux (P> 4 gr/j, N=16 dt 8 P >11g/j). ATTENTION : 32 BH anormaux (pathologie hépatique, modif doses, INF, OH)
- Quelques publications dans la littérature (Tredger M)
 - homme 32 ans Percocet 200 cps/j (P : 65 gr/j + oxycodone). HMGie, GGT 9N.
 - femme 58 ans, 15 à 20 gr/j pdt 5 ans (max 25 gr, 5 uas/j) : PA 5 N, GGT 7,5 N, HMGie, biopsie normale/VERSUS 7 sains : sulfo-conjugaison, glucurono-conjugaison +++
- Addictologues Cliniciens :

Mécanismes de cette tolérance peu compris :

- **Etudes chez la souris : 2 groupes (doses P progressivement croissantes/SSI) avec à J9 une dose létale de P : survie plus importante dans le groupe traité (DL50% X4)=> développement d'un mécanisme de protection hépatique « adaptatif »**
 - apparition d'une inflammation CL
 - diminution de l'activité du CYP 2 E 1 (baisse NAPQI), augm GSH
 - prolifération hépatocytaire (réparation)++
- Hypothèses paracétamol + codéine : adaptation + codéine + susceptibilité individuelle
 - modification vidange gastrique
 - aug progressive des doses
 - IAM codéine (A/D)
 - variabilité de métabolisation (activation de la glucurono-conjugaison/voie oxydative, inhibition CYP2 E 1,.)
 - IAM CYP , alcool aigu, nutrition



Abus de paracétamol sans complications digestives

ATTENTION ++++

- Situations à risques
 - INF
 - Nutrition (GSH)
 - Alcool chronique
 - IAM médicamenteuse, non médicamenteuse, hépatotoxiques
 - MODIF de dose +++ (rechute ...)

CAT

- Ttt patient /Passage à forme sans paracétamol
- Information patient (signes évocateurs, alcool, modif brutale de dose, INF, IAM...)
- Surveillance biologique (peu de patients bénéficient d'une surveillance biologique)

SPA et foie

CANNABIS et fibrose hépatique

- [J Gastrointestin Liver Dis.](#) 2014 Mar;23(1):79-84. **Recreational drugs: a new health hazard for patients with concomitant chronic liver diseases.** [Tarantino G¹](#), [Citro V²](#), [Finelli C³](#).
- [Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in HIV-hepatitis C coinfection: a longitudinal cohort analysis.](#) Brunet L, Moodie EE, Rollet K, Cooper C, Walmsley S, Potter M, Klein MB; Canadian Co-infection Cohort Investigators. Clin Infect Dis. 2013 Sep;57(5):663-70. doi: 10.1093/cid/cit378. Epub 2013 Jun 28

Usage quotidien de cannabis : pourrait aggraver la stéatose hépatique et favoriser la fibrose hépatique chez les patients Hep C non traités. Au plan expérimental l'activation des CB1 aurait des effets favorisant la stéatose hépatique. Chez l'homme dans une étude chez 315 patients porteurs d'une hépatite C chronique non traitée il a été montré que l'usage quotidien de cannabis était un facteur prédictif de stéatose hépatique, de l'activité, d'anomalies métaboliques et lié à la charge virale du VHC.

- IAM drogues récréatives et traitements antirétroviraux :
[Expert Opin Drug Metab Toxicol.](#) 2015 Mar;11(3):343-55. doi: 10.1517/17425255.2015.996546. Epub 2014 Dec 24. **Drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems.** [Kumar S¹](#), [Rao PS](#), [Earla R](#), [Kumar A](#).

[AIDS.](#) 2015 Aug 24;29(13):1585-92. doi: 10.1097/QAD.0000000000000786. **Increasing use of 'party drugs' in people living with HIV on antiretrovirals: a concern for patient safety.** [Bracchi M¹](#), [Stuart D](#), [Castles R](#), [Khoo S](#), [Back D](#), [Boffito M](#).