

DIAGNOSTIC DE L'HYPERÉMÈSE CANNABINOÏDE :

le point sur le syndrome «cannabis-douche»

B. CUPPENS (1), M. GENSBURGER (1), M. TONGLET (2), L. MARISSIAUX (2), E. BRASSEUR (3),
V. D'ORIO (4), A. GHUYSEN (4)

RÉSUMÉ : La pratique aux urgences nous confronte, de temps à autre, à des cas de vomissements incoercibles et de douleurs abdominales sans substrat organique retrouvé. Ces patients se présentent généralement de manière répétée pour ces symptômes. Les examens complémentaires réalisés aux urgences n'apportent classiquement aucune information. Une anamnèse quelque peu poussée met finalement en évidence une consommation chronique de cannabis et le soulagement de la symptomatologie par la prise de douches chaudes. Cette présentation est pathognomonique du syndrome d'hyperémèse cannabinoïde.

MOTS-CLÉS : Vomissements – Cannabis – Douches chaudes

DIAGNOSIS OF CANNABINOID HYPEREMESIS :
UPDATE ON THE CANNABIS-SHOWER SYNDROME

SUMMARY : Sometimes, the emergency department is confronted with cases of repetitive vomiting and abdominal pain without organic causes. These patients come back again and again for this problem. All diagnostic tests are systematically negative. A well conducted history taking reveals a chronic cannabis addiction and the disappearance of symptomatology by taking hot showers. This presentation is pathognomonic of the cannabinoid hyperemesis syndrome.

KEYWORDS : Vomiting – Cannabis – Hot showers

INTRODUCTION

Nous ne pouvons reconnaître que les affections qui sont l'objet de notre connaissance. Ainsi, Stephen Sullivan (1) rapporte avoir rencontré pour la première fois un syndrome d'hyperémèse cannabinoïde en 2004, mais, hélas, ne pas l'avoir reconnu ! Cette méconnaissance du syndrome et le caractère cyclique des symptômes à l'origine de consultations répétées expliquent un retard habituel avant le diagnostic, retard durant lequel de nombreux examens complémentaires, parfois invasifs et souvent aussi coûteux qu'inutiles, sont entrepris vainement. La présentation d'un cas typique de ce syndrome, communément dénommé syndrome «cannabis-douche», nous offre l'opportunité de revenir sur cette affection singulière, afin de rendre sa reconnaissance plus aisée.

DESCRIPTION CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'une patiente de 24 ans qui se présente pour des douleurs abdominales diffuses accompagnées de vomissements depuis la veille. Les douleurs sont constantes et s'intensifient depuis le jour précédent. Elles ne cèdent pas au Dafalgan®, mais la position fœtale soulage la patiente. Il n'y a pas d'hématémèse, les vomissements sont bilieux. La patiente signale un épisode diarrhéique survenu

quelques jours auparavant, mais actuellement résolu. L'anamnèse révèle l'absence de fièvre, de frisson, de plainte urinaire, de palpitations, de douleur thoracique ou de dyspnée.

Elle dit présenter ce type d'épisodes de façon répétée, depuis sa grossesse, il y a 3 ans. On note plusieurs passages annuels aux urgences pour cette problématique durant cette période. Un bilan exhaustif par biologie, endoscopie digestive haute et basse, échographie abdominale et scanner abdominal s'est révélé, à plusieurs reprises, rassurant (explorations multipliées depuis 3 ans).

La patiente rapporte une consommation régulière de cannabis depuis l'âge de 11 ans.

L'observation aux urgences démontrera le soulagement des symptômes par la prise d'une douche chaude. La patiente admettra avoir déjà constaté l'effet bénéfique des douches chaudes sur sa symptomatologie. Cet élément ainsi que la prise chronique de cannabis sont pathognomoniques du syndrome d'hyperémèse cannabinoïde, d'autant plus que toutes les explorations antérieures se sont révélées négatives.

DISCUSSION

ÉPIDÉMIOLOGIE

Dès 2004, la politique libérale concernant la possession et l'usage individuels de cannabis dans le sud de l'Australie fut à l'origine du premier travail mettant en relation des vomissements qualifiés jusqu'alors de «psychogènes» et un syndrome pathologique lié à l'usage chronique de cannabis (2). Sur la base de l'analyse des cas de 19 malades atteints d'hyperémèse

(1) Assistant, (2) Chef de Clinique adjoint, (3) Chef de Clinique, (4) Chef de Service, Service des Urgences, CHU Liège, Site du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

cyclique, Allen et ses collaborateurs donnaient alors le nom de Syndrome d'Hyperémèse Cannabinoïde (SHC) au syndrome caractérisé par une longue histoire de consommation précédant de plusieurs années la survenue de vomissements à caractère cyclique, hebdomadaires ou mensuels, selon les habitudes de consommation du patient (2). En effet, si l'arrêt de la toxicomanie était associé à l'arrêt des vomissements cycliques, à l'inverse, la reprise de cette consommation était sanctionnée par la réapparition des cycles émétiques après quelques semaines (2). En outre, ces auteurs furent les premiers à rapporter la survenue, chez ces malades, d'un curieux tableau comportemental caractérisé par la prise compulsive de douches ou de bains chauds.

Le cannabis représente la substance illicite la plus consommée au monde. Ainsi, 42 à 46 % de la population des adultes rapportent un épisode de consommation à un moment de leur vie aux Etats-Unis et au Canada. En Belgique, la prévalence de la consommation parmi les adultes jeunes, qui atteignait 5 % en 1990, s'est continuellement accrue pour atteindre jusqu'à 15 % en 2005 (3). De plus, au cours des années, les sélections productivistes réalisées sur les plants de Cannabis sativa, élevés clandestinement, ont permis d'enrichir leur teneur en principe actif, le δ 9-tétrahydrocannabinol (THC), à des concentrations passant de 0,75 % à près de 16 % (4). Ainsi, aux Etats-Unis, un rapport du National Institute on Drug Abuse a montré que le taux de THC mesuré sur les saisies de marijuana entre 1993 et 2008 était en accroissement constant, exposant les nouveaux utilisateurs à un risque nettement plus élevé d'effets indésirables (5). La coïncidence entre l'accroissement de la consommation de cannabis et l'émergence de cas d'hyperémèse a été confirmée par l'observation récente d'un doublement de la prévalence des cas de SHC dans les services d'urgences survenus après libéralisation de l'utilisation de marijuana médicale dans l'état du Colorado (6).

La méconnaissance de ce syndrome explique les lenteurs de son diagnostic chez la plupart des malades. Ainsi, dans la série rapportée par Soriano et coll., le nombre moyen de consultations aux urgences avant diagnostic s'élevait à sept, retardant (jusqu'à 9 ans !) le moment d'une prise en charge adaptée (7). Il est pourtant clairement établi que la reconnaissance précoce du syndrome est associée à une réduction de la morbidité et des coûts de prise en charge (2).

PRÉSENTATION CLINIQUE

L'essentiel des connaissances actuelles concernant ce syndrome clinique provient de la descrip-

tion de cas sporadiques et de la publication de séries de cas, dont la plus large a rassemblé 98 patients en 2012 (8), permettant de définir les critères diagnostiques explicites actuellement reconnus (Tableau I).

Classiquement, le SHC est une affection récurrente entrecoupée d'intervalles asymptomatiques. Il a ainsi été proposé de diviser ce syndrome en trois phases : pré-émétique ou prodromale, l'hyperémèse et la récupération (9).

- *La phase prodromale* peut durer plusieurs mois à plusieurs années et se caractérise par le développement de nausées matinales, d'une peur de vomir à la vue ou à l'odeur d'aliments et d'un inconfort abdominal, survenant un ou plusieurs jours par semaine. A l'inverse des patients souffrant de troubles alimentaires de type anorexie ou boulimie, leur appétit et leur régime restent parfaitement normaux par ailleurs. Ils continuent, voire accroissent, leur consommation de cannabis à ce stade, espérant bénéficier de l'effet classique de la drogue sur les nausées.

- *La phase d'hyperémèse* est relativement stéréotypée. Il s'agit de l'apparition paroxystique de vomissements profus (jusqu'à 5 fois par heure) et subits, durant une période de 24 à 48 heures. La plupart des malades présentent des douleurs abdominales diffuses modérées et un certain degré de déshydratation. A ce stade, les symptômes sont générateurs d'explorations diverses, banales la plupart du temps. C'est au cours de cette phase que l'on note le recours à de nombreux bains ou douches chauds, ayant valu au syndrome le nom commun de syndrome «cannabis-douche» auprès des urgentistes. Ce comportement idiosyncra-

TABLEAU I. CRITÈRES POUR LE DIAGNOSTIC CLINIQUE DE L'HYPERÉMÈSE CANNABINOÏDE. D'APRÈS SIMONETTO ET COLL. (8)

Eléments essentiels au diagnostic :
Consommation chronique de cannabis
Critères majeurs :
Nausées et vomissements cycliques Résolution à l'arrêt du cannabis Amendement des symptômes avec des bains ou une douche Douleurs abdominales épigastriques ou périombilicales Consommation hebdomadaire de marijuana
Critères supportant le diagnostic :
Age < 50 ans Perte de 5 kg Prédominance matinale des symptômes Négativité de l'exploration complémentaire (biologique, endoscopique, imagerie) Absence de troubles du transit

sique est le résultat de la constatation individuelle d'un effet calmant assez rapide de ces douches, alors que les vomissements semblent réfractaires aux traitements médicamenteux classiques. L'effet symptomatique est température-dépendant : plus la douche (ou le bain) est chaude, plus elle s'avère efficace, certains patients en venant à s'ébouillanter littéralement (2). Il est intéressant de noter que la compulsion n'entre pas dans le cadre de troubles psychotiques ou obsessionnels compulsifs. Enfin, approximativement 70 % des malades rapportent une perte de poids d'au moins 5 kg au cours de leur maladie (2).

- *La phase de récupération* peut durer de plusieurs jours à plusieurs mois. Progressivement, le patient recouvre un état général normal, avec un appétit retrouvé et un gain de poids. Les habitudes concernant l'usage des douches redeviennent normales.

Au plan pratique, il existe une confusion fréquente entre le SHC et d'autres entités regroupées sous le vocable de «syndrome de vomissements cycliques» (SVC). Ces syndromes se répartissent en deux catégories : ceux dont la base étiopathogénique est établie, telle l'hyperémèse gravidique, certains variants de la porphyrie ou de la maladie d'Addison, et ceux dont l'étiologie reste méconnue. Ainsi, diverses hypothèses ont été formulées afin d'expliquer le syndrome de vomissements cycliques de l'enfant : dysfonction autonome, épilepsies, troubles comportementaux, variant migraineux ou «migraine abdominale»..., aucune n'étant associée à une consommation de cannabis (10). Les vomissements cycliques «psychogènes», initialement décrits par Hill en 1968 (11) comme entité séparée de l'anorexie et de la boulimie, constituent une entité où des cycles d'hyperémèse réapparaissent chez des adultes ayant présenté des tendances aux vomissements fréquents dans l'enfance.

La confusion possible entre SVC et SHC résulte de la consommation fréquente de cannabis dans les deux populations. Cependant, la classification des troubles fonctionnels gastro-duodénaux (Rome III) les distinguent clairement à différents égards (12). Ainsi, les SVC surviennent, quasi systématiquement, chez des malades aux comorbidités psychologiques lourdes de dépression et d'anxiété (10). On retrouve également, chez ces patients, une plus haute prévalence de migraine ou une histoire familiale migraineuse (10). Enfin, le temps de vidange gastrique est accéléré chez ces malades, alors qu'il est ralenti en cas de prise de cannabinoïdes (13).

UNE HYPERÉMÈSE «PARADOXALE»

Alors que les effets antiémétiques et stimulants de l'appétit du cannabis ont été avancés en faveur de la prescription de marijuana «médicale», la survenue d'un tableau d'hyperémèse cyclique chez les consommateurs chroniques, peut paraître paradoxale (3). Diverses hypothèses ont été formulées pour expliquer le développement de cette hyperémèse. En effet, chaque plant de cannabis contient plus de 400 constituants chimiques. Soixante environ possèdent une structure cannabinoïde dont le δ 9-tétrahydrocannabinol ou THC est le principal composant actif (9). En cas de consommation chronique, il s'accumule largement dans la graisse corporelle qui constitue ainsi un réservoir de stockage, capable de produire un effet de réintoxication secondaire à une lipolyse accrue en cas de stress ou de jeûne (9). Deux récepteurs cannabinoïdes distincts, CB1 et CB2, ont été identifiés chez l'homme (9). Ces récepteurs, couplés à la protéine G, agissent en inhibant l'activité de l'adénylate cyclase (9). Au plan cérébral, les récepteurs CB1 sont présents au niveau du cortex, de l'hypothalamus et de l'hypophyse, du gyrus cingulaire antérieur, de l'hippocampe, du cervelet et des ganglions de la base (9). Les effets cérébraux du THC sont bien établis : altération du comportement psychomoteur, altération de la mémoire à court terme, stimulation de l'appétit et analgésie (9). L'action antiémétique du THC résulterait de son effet au niveau du système nerveux central attribué, chez l'animal, à l'activation des récepteurs CB1 du complexe vagal dorsal du tronc cérébral (9).

La distribution principalement neuronale des récepteurs CB1 intestinaux font du système nerveux le principal site d'action entérique du cannabis (9). L'activation de ces récepteurs induit une inhibition de la sécrétion gastrique, réduit le tonus du sphincter oesophagien inférieur, réduit la motilité intestinale, la douleur viscérale et l'inflammation (9). Aux doses utilisées afin de prévenir les nausées et vomissements post-chimiothérapie, le THC induit un ralentissement significatif du temps de vidange gastrique chez l'homme (9). Cet effet peut paraître paradoxal dans la mesure où ce retard de vidange devrait logiquement augmenter les nausées et les vomissements, mais il semble que les propriétés antiémétiques centrales du THC l'emportent largement dans ce contexte (9).

Par comparaison, nos connaissances des effets des récepteurs CB2, principalement localisés au niveau des cellules immunitaires, sont nettement plus limitées (9). Dans le système digestif, on les retrouve majoritairement au niveau des plasmog-

cytes et des macrophages activés de la *lamina propria* et dans les plexus ganglionnaires iléaux. Il semble qu'ils exerceraient un rôle d'inhibition de l'inflammation, des douleurs viscérales et de la motilité intestinale (9).

Le cannabidiol (CBD) et le cannabigérol (CBG), deux autres constituants cannabinoïdes, interviennent dans les propriétés émétiques/antiémétiques du cannabis (14). Contrairement au THC, le CBD n'exerce pas d'effets psychogènes et a peu d'affinité pour les récepteurs cannabinoïdes, mais agit comme agoniste partiel du récepteur 5-HT_{1A} (14). Il stimule, par contre, l'expression des récepteurs CB₁ hypothalamiques et amplifie l'effet d'hypothermie induite par le THC (14). Expérimentalement chez l'animal, le CBD réduit les vomissements induits par toxine à faibles doses alors que des dosages supérieurs s'avèrent émétisants (14). De manière similaire, le CBG est sans effet psychogène, mais il se comporte comme un antagoniste mixte des récepteurs CB₁ et 5-HT_{1A} (14). A ce titre, il est capable d'antagoniser les effets antiémétiques de faibles doses de CBD, qui s'exercent probablement via le récepteur 5-HT_{1A} (14). Les actions pro-émétisantes des hautes doses de CBD et du CBG pourraient donc, également, jouer un rôle dans le SHC.

Il apparaît ainsi que les mécanismes intimes présidant au SHC sont de nature complexe et que, chez certains individus susceptibles, les effets pro-émétiques intestinaux l'emportent sur les propriétés antiémétiques centrales. En outre, la découverte plus récente des endo-cannabinoïdes et de leur rôle dans la régulation des nausées et vomissements laisse entrevoir d'autres hypothèses explicatives, notamment celle d'une «down regulation» des récepteurs aux cannabinoïdes liée à une surexposition aux ligands (15).

LE SYNDROME CANNABIS-DOUCHE

L'explication concernant l'apparition du comportement induit de recours aux douches multiples serait, quant à elle, à trouver dans la rupture de la balance soif - satiété - thermorégulation au niveau hippocampo-hypothalamo-pituitaire (14). A ce titre, il est intéressant de noter que la partie médiale antérieure de l'hypothalamus, premier site thermosensible du système nerveux central, s'avère particulièrement riche en récepteurs CB₁ (14). Les animaux soumis à l'administration de doses élevées de cannabinoïdes synthétiques ou naturels développent une hypothermie liée à l'abaissement de la température centrale induite par l'activation de ces récepteurs CB₁ hypothalamiques (14). Les douches chaudes permettraient

alors de corriger transitoirement le déséquilibre du système de thermorégulation hypothalamique existant chez ces malades (16).

PRISE EN CHARGE CLINIQUE

L'identification rapide des patients souffrant de SHC est essentielle pour réduire les coûts matériels liés aux prises en charge répétées et la morbidité associée à ces diverses explorations (17). L'approche initiale d'un malade présentant des vomissements cycliques impose, dès lors, une anamnèse minutieuse, en particulier en ce qui concerne l'historique de l'affection et les éventuelles habitudes toxicologiques du malade. Si l'existence de la triade décrite ci-dessus - nausées et vomissements cycliques, consommation chronique de cannabis, douches chaudes compulsives - doit faire évoquer le diagnostic, les tests initiaux menés aux urgences doivent exclure toute autre affection à caractère aigu (atteinte bilio-pancréatique, obstruction intestinale, perforation, grossesse...). A ce titre, le profil biologique classique, une analyse d'urine avec screening toxicologique et une imagerie standard (abdomen sans préparation et échographie) se révèlent largement suffisants (14). Il convient toutefois d'enrichir systématiquement l'exploration lorsque la présence de signes ou symptômes spécifiques (hématémèse, signes neurologiques, signes cliniques d'atteinte péritonéale...) évoque la possibilité de complications ou un autre diagnostic. Le dosage quantitatif des taux sanguins de cannabis s'avère d'une grande variabilité et aide peu au diagnostic (6). Pour ce qui est de la recherche urinaire de cannabis, il convient de garder en mémoire l'existence des faux positifs liés à la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons, traitement régulièrement prescrit en présence d'épigastralgies et de nausées (5).

TRAITEMENT

Bien sûr, la prise en charge du SHC débute par la thérapie de la phase d'hyperémèse, mais il est évident qu'elle doit envisager, dès l'entame, un support à la prévention de la récurrence.

Lors de la phase d'hyperémèse, le traitement est essentiellement supportif et vise à compenser la déplétion volémique et à corriger les désordres électrolytiques par une réhydratation agressive, mais également à assurer une antalgie efficace (9). La prise en charge des nausées et vomissements s'avère plus difficile en raison de la faible efficacité démontrée de la pharmacopée classique par antagonistes des récepteurs 5-HT₃, D₂ ou H₁. L'halopéridol pourrait représenter une alternative aux traitements antiémétiques

classiques par son action sur les récepteurs CB1 (18). La fréquence des oesophagites et gastrites observée en endoscopie chez ces malades a amené à la recommandation d'usage d'inhibiteurs de la pompe à protons au stade aigu (14).

Ainsi que signalé dans l'étude princeps d'Allen et coll. (2), concernant la prévention de la récurrence, les patients tendent à se répartir en deux catégories : ceux qui ne peuvent concevoir l'idée que le cannabis est la cause de leur problème et les autres (19). Le premier groupe refuse, la plupart du temps, de consentir au traitement et au suivi et se voit condamné aux récurrences multiples. Le pronostic du second groupe est heureusement bien meilleur, sachant que l'arrêt du cannabis est la seule option permettant d'atteindre une rémission. L'éducation du malade doit insister sur le risque d'une reprise de la consommation et, dans son cas, sur le caractère erroné de l'effet potentiellement bénéfique du cannabis sur les nausées. Divers travaux ont montré l'intérêt des thérapies cognitivo-comportementales et de la stimulation motivationnelle dans cette indication (20).

CONCLUSION

Le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde, ou syndrome «cannabis-douche», est de description récente. Un nombre croissant de rapports indiquent qu'en présence d'une prévalence élevée de consommation de cannabis dans nos populations, le faible taux de cas rapportés résulte d'une méconnaissance de cette affection. Il est pourtant indispensable de l'évoquer rapidement chez des malades présentant des vomissements cycliques, une histoire de consommation chronique de cannabis et qui recourent à l'usage fréquent de douches chaudes, de manière à réduire les coûts financiers et la morbidité induits par les consultations multiples au service des urgences.

BIBLIOGRAPHIE

- Sullivan S.— Cannabinoid hyperemesis. *Can J Gastroenterol*, 2010, **24**, 284-285.
- Allen JH, de Moore GM, Heddle R, et al.— Cannabinoid hyperemesis : A case series of 98 patients; cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut*, 2004, **53**, 1566-1570.
- Pour une réglementation du cannabis en Belgique.— <http://www.feditobxl.be/cannabis/> - Consultation du 10 Septembre 2015.
- Bertolino J, Abdo L, Khau D, et al.— Syndrome d'hyperémèse cannabique : à propos de 6 cas, *Rev Med Interne*, 2015, **36**, 694-697.
- Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, et al.— Potency trends of Δ9-THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. *J Forensic Sci*, 2010, **55**, 1209-1217.
- Kim HS, Anderson JD, Saghafi O, et al.— Cyclic vomiting presentations following marijuana liberalization in Colorado. *Acad Emerg Med*, 2015, **22**, 694-699.
- Soriano-Co M, Batke M, Cappbel MS.— 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. *Dig Dis Sci*, 2010, **55**, 3113-3119.
- Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, et al.— Cannabinoid hyperemesis : A case report of 98 Patients. *Mayo Clin*, 2012, **87**, 114.
- Beech RA, Sterrett DR, Babiuk J, et al.— Cannabinoid hyperemesis syndrome : a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 1-4.
- Felton D, Zitomersky N, Manzi S, et al.— 13-Year-old girl with recurrent, episodic, persistent vomiting : out of the pot and into the fire. *Pediatrics*, 2015, **135**, 1060-1063.
- Hill O.— Psychogenic vomiting. *Gut*, 1968, **9**, 348-352.
- Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders.— http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomeIII_apA_885-898.pdf - Consultation du 10 septembre 2015.
- Esfandyari T, Camilleri M, Ferber I, et al.— Effect of a cannabinoid agonist on gastrointestinal transit and postprandial satiation on healthy human subjects: a randomized, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Mobil*, 2006, **18**, 831-838.
- Galli J, Sawaya R, Friedenberg F.— Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Curr Drug Abuse Rev*, 2011, **4**, 241-249.
- Sharkey KA, Darmani NA, Parker LA.— Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *Eur J Pharmacol*, 2014, **722**, 134-146.
- Darmani NA.— Cannabinoid-Induced Hyperemesis: A Conundrum—From Clinical Recognition to Basic Science Mechanisms. *Pharmaceuticals*, 2010, **3**, 2163-2177.
- Nicolson SE, Denysenko L, Mulcare JL, et al.— Cannabinoid hyperemesis syndrome : a case series and review of previous reports. *Psychosomatics*, 2012, **53**, 212-219.
- Hickey JL, Witsil JC, Mycyk MB.— Haloperidol for treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome. *Am J Emerg Med*, **31**, 1003 e5-e6.
- Cha JM, Kozarek RA, Lin OS.— Case of cannabinoid hyperemesis syndrome with long-term follow-up. *World J Clin Cases*, 2014, **2**, 930-933.
- Budney A, Roffman R, Stephens S, et al.— Marijuana dependence and its treatment. *Addict Sci Clin Pract*, 2007, **4**, 4-16.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr B. Cuppens, Service des Urgences, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : bencuppens@yahoo.fr