

Les cannabinoïdes de synthèse

Aspects cliniques

Des neurosciences à l'Épice intergalactique...

- ◎ Cannabinoïdes de synthèse (CS) ou agonistes synthétiques des récepteurs aux endoCB
- ◎ Molécules initialement destinées à la recherche fondamentale et appliquée...
- ◎ Très rapidement détournées de leur usage à des fins récréatives avec l'apparition des spices.

DUNE

Les produits

◎ Multiplicité des molécules

- 2009 : 9 molécules répertoriées
- Mars 2014: 107 molécules répertoriées
- Principale catégorie des NPS

◎ Structure chimique variable

- Petites molécules (20 à 26 C)
- Volatiles
- Liposolubles
- Non polaires

◎ Action pharmacologique commune

- Agonistes synthétiques des récepteurs aux endoCB

◎ Codification complexe

- Scientifiques (JWH-, AM-)
- Institutions/sociétés (HU-, CP-)
- Formule chimique (APICA : N-(1-Adamantyl)-1-Pentyl-1H-Indole-3Carboxamide)
- Dérivé des noms commerciaux (AKB-48, XLR-11)

Naphthoylindoles	JWH-007, JWH-015, JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-098, JWH-116, JWH-122, JWH-149, JWH-182, JWH-193, JWH-198, JWH-200, JWH-210, JWH-398, JWH-424, AM-1220, AM-1221, AM-1235, AM-2201, AM-2232, MAM-2201
Benzoylindoles	AM-630, AM-679, AM-694, AM-1241, AM-2233, RCS-4
Cyclohexylphénols	CP-47,497, CP-47,497-C8, CP-55,490, HU-308
Naphthylméthylindoles	JWH-175, JWH-184
Naphthoylpyrroles	JWH-030, JWH-147, JWH-307
Naphthylméthylindènes	JWH-176
Adamantoylindoles	AB-001, AM-1248
Cyclopropanoylindoles	UR-144, 5F-UR-144 (ou XLR-11), A-834,735, A-796,260
Autres	HU-210, HU-211, WIN-55,212-2

Les produits

- ◎ Dénominations commerciales multiples
 - Spices, K2, Krypton, Yucatan fire etc.
- ◎ Circuit de distribution globalisé
 - Produits purs manufacturés en Asie
 - Réseaux de transport et de distribution légaux
 - Mélange et reconditionnement *in situ*
- ◎ Accessibilité
 - Vente libre sur internet
 - Head shops, smart shops
 - Deal



Les produits

- ◎ Produit pur vaporisé sur la matière végétale
 - *Turnera diffusa*
 - Lamiacées : *Melissa*, *Mentha*, *Salvia divinorum*
 - Psychotropes de synthèse: stimulants, sédatifs
 - Tocophérol
 - Krypton : CS + O-desmethyltramadol + Kratom
 - Aroma : JWH-018 + oléamide
- ◎ Sachets: pot-pourri, désodorisant, aromathérapie
 - ≈ 3 g de matière végétale
 - Quelques dizaines de mg de CS
 - Plusieurs CS
- ◎ Cônes d'encens : cigarettes pré-roulées



Les produits

◎ Résine

- Afghan incense, Bang solid

◎ Association avec de la marijuana

- Plants immatures/faiblement dosés en THC
 - Améliorer le rendement / l'efficacité du produit

◎ Cigarettes électroniques

◎ Produit pur

- Pureté comparable à celle des produits à destination de l'industrie pharmaceutique
- Poudre ou liquide



Aspects réglementaires

⊙ Les cannabinoïdes de synthèse, une alternative légale ?

- Etats de l'UE: législations nationales dès 2009
- Pas de notification sur les conventions des Nations Unies
- Multiplication de nouvelles molécules
- Mention « not for human consumption »
- Achat sur des sites de pays étrangers non soumis à la législation
- Délai entre la synthèse d'un nouveau produit et son interdiction

≈ 2 ans



Epidémiologie

- ⊙ Première notification en 2004 à Londres
- ⊙ Progression rapide en Europe, aux USA, en Nouvelle-Zélande puis en Australie
- ⊙ Prévalence faible en population générale
 - $\approx 4\%$ (Global Survey Findings 2014)
- ⊙ Prévalence plus forte dans certaines sous-populations
 - Etudiants, militaires
- ⊙ Absence de données en France

Typologie des consommateurs

⊙ Premier cercle d'usagers

- Adolescents et adultes jeunes +++
- Niveau socio-économique élevé
- Sexe masculin
- Etudiants +++
- Militaires ++
- Consommateurs / ex-consommateurs de cannabis
- Consommation au domicile
- Consommation solitaire



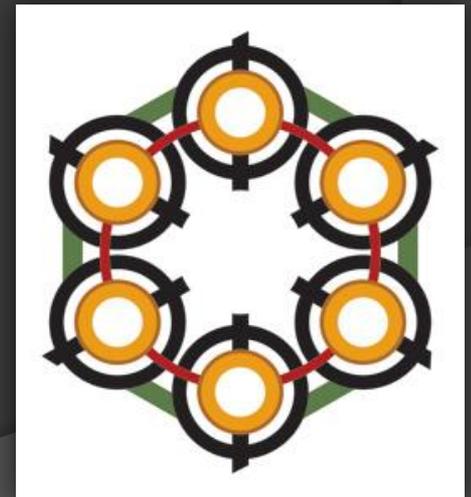
Typologie des consommateurs

◎ Second cercle d'usagers

- Usagers peu informés
- Se fournissant auprès des précédents

◎ Communautés d'usagers

- Forums
- Sites anglophones (Erowid, Psychonaut etc.)
- Sites francophones
- Trip reports
 - Intérêt scientifique
 - Fiabilité des boutiques en ligne
 - Conseils de réduction des risques...



Erowid Center Logo

Motivations

- ⊙ Produit difficilement identifiable / légal
 - Militaires
 - Sujets incarcérés
 - Médecine du travail
 - Conduite sous influence
- ⊙ Renforcement des effets positifs du THC
- ⊙ Réputation d'innocuité
- ⊙ Expérimentation de nouveaux produits
- ⊙ Substitution au cannabis
- ⊙ Effets thérapeutiques (analgésie)

Consommations associées

◎ Cannabis

- Fréquence très élevée
- Consommation souvent précoce et régulière
- Herbe ou résine
- Consommation associée ou en relais

◎ Alcool

◎ Tabac

◎ Hallucinogènes

- *Salvia divinorum*

Modalités de consommation

◎ Préparations à base d'herbes

- Inhalation
 - Pipes conventionnelles
 - Pipes à eau (bong)
 - Papier à cigarette
- Infusion



◎ Produit pur

- Inhalation
- Ingestion
- Absorption par voie rectale



Modalités de consommation

◎ Fréquence des prises et quantités consommées

- Données très fragmentaires
- Vandrey et coll. (n=392)
 - Nombre moyen de prises/jour : 4
 - Poids moyen d'une prise : 1,2 à 1,6 g de produit fini
- Zimmermann et coll.
 - Plusieurs prises quotidiennes
 - Jusqu'à 3 g/jour
- Rominger et coll.
 - Plusieurs prises quotidiennes
 - 10 g/jour

Aspects cliniques

- ◎ Données très fragmentaires
 - Apparition récente du produit
 - Absence d'études longitudinales
- ◎ Sources actuelles
 - Appels CAPTV/équivalents
 - Intoxications aiguës prises en charge aux urgences :
 - Surreprésentation des complications / ensemble des consommateurs
 - Données déclaratives personnelles
 - Aspect subjectif majeur
- ◎ Difficultés d'interprétation
 - Consommation associée de THC
 - Consommation simultanée de plusieurs CS

Effets recherchés

- ◎ Comparables à ceux du cannabis...
 - Sensation de calme, détente, bien-être
 - Augmentation de l'appétit
 - Etat onirique
 - Sensation de flottement
 - Augmentation de la créativité
 - Augmentation de la concentration
 - Sédation

Effets recherchés

- ◎ Mais variables dans leur durée et leur intensité !
 - Apparition en quelques minutes (< THC)
 - Durée de quelques heures (< THC)
 - Récupération plus lente qu'avec le cannabis
 - Effets majorés chez les sujets naïfs
 - Effets sans lien avec la quantité absorbée
 - Effets variables d'un produit à l'autre
 - Effets variables d'une prise à l'autre pour une quantité équivalente d'un même produit

Symptômes négatifs

- ⊙ Paresthésies des extrémités
- ⊙ Sensation de refroidissement
- ⊙ Altération des fonctions cognitives
 - Capacités attentionnelles
 - Mémorisation
 - Réalisation de tâches complexes
- ⊙ Anxiété
- ⊙ Dysphorie
- ⊙ Excitation
- ⊙ Attaques de panique
- ⊙ Idées suicidaires

Complications psychiatriques

◎ Symptômes psychotiques

- Significativement plus fréquents qu'avec le THC !!!
- Sans liens avec la quantité absorbée / durée de l'intoxication
- Hallucinations visuelles
 - Riches, colorées, à type de fractales ou de motifs géométriques
- Hallucinations auditives
- Syndromes dissociatifs
- Syndromes de dépersonnalisation
- Accès paranoïdes
- Agressivité
- Passage à l'acte suicidaire
- JWH-018, JWH-122, JW-210, CP-47,497



Complications psychiatriques

- ◎ Evolution souvent simple...
 - Durée variable
 - Récupération sans séquelle
 - Mais réactivation possible en cas de nouvelle consommation
- ◎ Si l'épisode se prolonge
 - Hospitalisation
 - Prise en charge symptomatique

Complications psychiatriques

◎ Influence du terrain ???

- Réactivations plus fréquentes chez les sujets ayant des antécédents psychotiques
- Persistance des symptômes chez des sujets ayant des antécédents psychotiques
 - Syndromes dépressifs
 - THADA
 - PTSD
 - Polyaddiction

◎ Influence des produits

- Agonistes purs très puissants des récepteurs CB1
- Absence de CBD qui aurait un rôle protecteur

Complications neurologiques

- ◎ Egalement plus fréquentes qu'avec le cannabis
 - Convulsions (JWH-018, -081, -122, -250, AM-2201) +++
 - Confusion (JWH-18, AM-2201, UR-144)
 - Désorientation (JWH-18, AM-2201)
 - Mydriase (JWH-018, -081, -122, -210, UR-144)
 - Hypertonie (JW-018)
 - Troubles de la conscience (JW-018)
 - Coma convulsif (JW-018, -081, -122, -210, -250)
 - Troubles de l'équilibre (JWH-122, -210)

Autres complications

◎ Cardiovasculaires

- Tachycardie (série JWH, MAM-2201 CP-47,497-C8) >> bradycardie
- Hyper-/hypotension
- Précordialgies
- Troubles du rythme
- IDM (JWH-018 et JWH-073)

◎ Pulmonaires

- Infiltrats pulmonaires (AM-2201, JWH-122, JWH-210)
 - Inhalations répétées
 - Toux chronique, hémoptysie, hypoxie
 - Emphysème sous-cutané, pneumomédiastin
- Pneumopathie (ABD-PINACA)



Autres complications

◎ Digestives

- Nausées, vomissements (Cannabinoid Hyperemesis Syndrome)
 - Usage régulier
 - Persistance pendant plusieurs mois
 - Calmés par les douches chaudes → syndrome d'hyperémèse cannabique
 - JWH-018, JWH-073, JWH-122, AM-2201 et AM-694
 - Disparition après quelques jours d'abstinence
- Augmentation de l'appétit (< THC)

◎ Rénales

- Insuffisance rénale aiguë (XLR-11)

◎ Métaboliques

- Hypokaliémie (UR-144, JWH-081)
- Hyperglycémie (JWH-018, -122, -210, UR-144)

Abus, dépendance et sevrage

© Zimmermann et coll.

- M. X., 20 ans
- Consommateur régulier cannabis, champignons hallucinogènes, *Salvia divinorum*
- Antécédent de THADA traité par méthylphénidatec
- Consommation de Spice Gold (JWH-018, CP-47,497-C8) 1 g/jour pendant 8 mois
- Augmentation progressive des doses jusqu'à 3 g/jour
- Apparition de critères de dépendance (DSM-IV)
 - Craving
 - Incapacité d'assumer ses obligations professionnelles
- Hospitalisation
 - Sevrage : sueurs profuses, anxiété, agitation, insomnie, cauchemars, hallucinations cénesthésiques, tachycardie et HTA
 - EEG : anomalies persistantes jusqu'à J14
 - Traitement par agoniste dopaminergique, le pramipexole

Abus, dépendance et sevrage

◎ Rominger et coll.

- M. Y., 20 ans
- Consommateur régulier de cannabis depuis l'âge de 14 ans
- Souhait de consommer un produit légal
- Augmentation progressive des doses jusqu'à 10 g/jour
- Demande de sevrage
- Hospitalisation
 - Sueurs profuses, anxiété, agitation, désorientation spatiale, hyperventilation
 - Traitement par antidépresseurs

Abus, dépendance et sevrage

- ◎ Vandrey et coll.
- ◎ 391 consommateurs anonymes
 - 13 pays différents
- ◎ Données sociodémographiques
- ◎ Questionnaires
 - Effets subjectifs des spices
 - Critères abus/dépendance DSM-IV
 - Addiction Severity Index (ASI)
 - Marijuana Withdrawal Checklist

Abus, dépendance et sevrage

- ◎ 168 sujets éligibles
- ◎ Données sociodémographiques
 - Hommes (83 %)
 - Type caucasien (90%)
 - Mariés (67%)
 - Haut niveau de qualification
- ◎ Consommations associées
 - Alcool (92%)
 - Cannabis (84 %)
 - Tabac (66%)
 - Hallucinogènes (37%)
 - Opioides de prescription (34%)
 - MDMA (29%)
 - BZD (23%)
 - Amphétamines (22%)
 - Cocaïne (17%)
 - *Salvia divinorum* (17%)
 - Héroïne (7%)
 - Inhalants (7%)

Abus, dépendance et sevrage

⊙ Critères d'abus (DSM-IV)

- 37% des sujets
- Utilisation des CS dans des situations dangereuses

⊙ Critères de dépendance (DSM-IV)

- 12% des sujets
- Existence d'une tolérance
- Existence d'un sevrage
- Incapacité d'arrêter la consommation en dépit de la connaissance de ses effets négatifs
- Incapacité de remplir des obligations quotidiennes

Abus, dépendance et sevrage

◎ Sevrage

- Usagers réguliers avec critères de dépendance
- Maux de tête (15%)
- Anxiété/nervosité (15%)
- Toux (15%)
- Insomnie (14%)
- Irritabilité (13%)
- Impatience (12%)
- Troubles de la concentration (9%)
- Agitation (9%)
- Nausées (7%)
- Dépression (6%)

Similitudes avec le
syndrome de
sevrage au cannabis

Abus, dépendance et sevrage

- ⊙ Existence d'une tolérance pharmacologique
- ⊙ Syndrome de sevrage comparable au cannabis
- ⊙ Potentiel addictif moins marqué que le cannabis ?
 - Effets positifs moins puissants / plus brefs ?
 - Effets négatifs plus fréquents et plus sévères ?
 - Rôle des autres phytocannabinoïdes (CBD) ?

Conclusions

- ⊙ Données très fragmentaires
- ⊙ Difficultés méthodologiques
- ⊙ Profil socio-économique du consommateur \neq THC
- ⊙ Effets positifs moins intenses
- ⊙ Risque d'épisodes psychotiques et de complications neurologiques >> cannabis
- ⊙ Potentiel addictif plus faible ?

Références

- *Bebarta VS et al. Subst Abuse 2012;33: 191–4*
- *Barrat MJ et al. Drug Alcohol Rev 2013;32:141-6*
- *Bonnet U et al. Drug Alcohol Depend 2014;143:189-97*
- *Englund A. et al. J Psychopharmacol 2013;27:19-27*
- *Fattore L & Fratta W. Front Behav Neurosci 2011;5:1-12*
- *Forrester MB. Pediatr Emerg Care 2012;28:985-9*
- *Huffman JW et al. Bioorg Med Chem 2008;16:322-65*
- *Loeffler G et al. Mil Med 2012;177:1041-8*
- *Rominger A et al. Eur Neuropsychopharmacol 2013;23:1606-10*
- *Vandrey R et al. Drug Alcohol Depend 2012;120:238-41*
- *Wells DL & Ott CA. Ann Pharmacother 2011; 45: 414-17.*
- *Winstock AR & Barratt MJ. Drug Alcohol Depend 2013;131:106-11*
- *Zimmermann US et al. Dtsch Arztebl Int 2009;106:464-7*