



## . Insuffisance rénale aiguë après consommation de cannabinoïdes de synthèse

En 2008, le réseau des centres d'addictovigilance a été informé de la circulation de « mélanges de plantes » utilisés comme substituts du cannabis et vendus comme encens sur Internet sous les dénominations *Spice*, *Gorilla*, *Sence*, etc. L'analyse d'échantillons collectés en France n'avait pas détecté de delta-9-THC, principe actif du cannabis, mais avait retrouvé la présence de cannabinoïdes de synthèse (JWH-018 / CP47,497 et ses homologues (C6, C8 et C9) et HU-210). Ces cannabinoïdes ont le même mécanisme d'action que le delta-9-THC, avec des effets psycho-actifs ayant une intensité aussi importante, voire supérieure, à celle du delta-9-THC. Ils ont également un potentiel d'abus et de dépendance, mis en évidence chez l'animal. En 2009, le JWH-018, le CP47,497 et ses homologues (C6, C8 et C9) et le HU-210 ont été classés comme stupéfiants. Cependant, depuis ce classement, une multitude de nouveaux cannabinoïdes de synthèse est apparue sur le marché (noms commençant par JWH-, AM, RCS, XLR, HU, etc.).

Une publication états-unienne<sup>1</sup> récente décrit 16 cas d'insuffisance rénale aiguë chez des adultes jeunes (15 hommes, 1 femme, âgés de 15 à 33 ans), sans antécédent particulier. Tous ont présenté nausées et vomissements ; 12 ont eu une douleur abdominale, du flanc ou du dos ; la créatininémie (valeur la plus élevée) variait entre 290 à 1800 µmol/mL. Parmi les 12 malades ayant eu une échographie rénale, 9 avaient une augmentation non spécifique de l'échogénicité corticale. Six des 8 malades ayant eu une biopsie rénale présentaient des lésions tubulaires aiguës et trois, des caractéristiques de néphrite aiguë interstitielle. Seize malades ont eu une hémodialyse ; chez la plupart des malades, la fonction rénale s'est améliorée en 3 jours. En dehors d'une prise de cannabinoïde de synthèse, aucune autre étiologie, infectieuse, immunologique, médicamenteuse ou toxique, n'a été retrouvée. Une analyse toxicologique urinaire, sanguine ou du produit consommé a pu être faite chez 7 malades : le cannabinoïde XLR-11 avait été retrouvé dans 4 des 5 échantillons de produits analysés et dans 4 des 6 échantillons urinaires, sanguins ou plasmatiques.

En conclusion, devant une insuffisance rénale aiguë inexplicable chez un adulte jeune, il faut penser à interroger le malade sur une éventuelle consommation de substances psycho-actives et notamment de cannabinoïdes de synthèse. N'hésitez pas à nous signaler d'éventuels cas !

1. Murphy TD et al. MMWR 2013 ; 62 : 93-98

Amélie Daveluy

## . Prise en charge de la douleur chez les patients substitués par buprénorphine

En octobre 2011, l'ANSM a diffusé une mise au point sur le bon usage de la Buprénorphine Haut Dosage (BHD), consacrant un chapitre à la prise en charge de la douleur chez les patients substitués par buprénorphine.

La prise régulière et à fortes doses d'opiacés (parmi lesquels les médicaments de substitution aux opiacés ou MSO) peut entraîner une sensibilité exacerbée à la douleur. La plainte douloureuse du patient doit être prise en compte et évaluée. La sous-évaluation de la douleur peut motiver un traitement insuffisant et être à l'origine de rechutes ou d'automédication inadaptées. Le traitement de la douleur nécessite une adaptation du MSO. Du fait de sa très forte affinité pour les récepteurs  $\mu$  aux opiacés et de ses propriétés d'agoniste partiel, la buprénorphine est déconseillée en association avec des antalgiques tels que la codéine, le tramadol ou la poudre d'opium et contre-indiquée avec la morphine, l'oxycodone, l'hydromorphone ou le fentanyl du fait d'un risque de déclenchement d'un syndrome de sevrage et de diminution d'efficacité des antalgiques morphiniques.

L'ANSM propose une stratégie antalgique à mettre en place devant une douleur aiguë :

EVA $\leq$ 3	douleur légère
stratégie 1	paracétamol (3-4 g/jour) ou AINS
stratégie 2	prévention de la douleur liée aux soins : MEOPA ( $N_2O/O_2$ , 50/50) ou lidocaïne crème/patch
EVA = 4-6	douleur modérée
stratégie 3	1. paracétamol (3-4 g/jour) + AINS 2. néfopam (60 à 120 mg/j) +/- paracétamol et AINS
stratégie 4	Fractionner (3 à 4 prises / jour) voire augmenter la posologie de buprénorphine (en association avec stratégie 1 ou 3)
EVA $\geq$ 7	douleur sévère

### arrêter temporairement la BHD

titration morphine à libération immédiate (voie IV ou per os)

puis convertir en morphine LP (/12h) si douleur non rapidement résolutive

après résolution de l'épisode douloureux aigu, la remise en place du traitement par BHD devra être réalisée avec précaution, pour éviter le déclenchement d'un syndrome de sevrage, en surveillant l'apparition des signes de sevrage

Pour les douleurs chroniques sévères, il est nécessaire de demander l'avis d'un médecin spécialisé (équipe douleur, équipe de liaison et de soins en addictologie, CSAPA). AD

#### . Un nouveau site pour l'addictovigilance !

L'association Française des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'addictovigilance a mis en place un site Internet<sup>1</sup> sur lequel vous pouvez :

- avoir les coordonnées du Centre d'addictovigilance de votre région,
- notifier un cas d'abus ou de dépendance,
- avoir des informations et/ou les résultats des enquêtes menées par le réseau des Centres d'addictovigilance (ASOS, DRAMES, OPPIDUM, OPEMA, OSIAP, Soumission Chimique),
- consulter les résumés des travaux des Centres d'Addictovigilance,
- trouver des informations sur les manifestations scientifiques organisées par les Centres d'addictovigilance ou en lien avec l'addictovigilance.

1. [www.addictovigilance.fr](http://www.addictovigilance.fr)

#### . Classement de la 4-méthylamphétamine

La 4-méthylamphétamine (4-MA) appartient à la famille des phénéthylamines, c'est une amphétamine méthylée. En 2010-2011, plusieurs cas d'intoxication grave et de décès dans lesquels cette substance était impliquée ont été observés en Belgique et au Royaume-Uni. Par ailleurs, plusieurs saisies de 4-MA ont été faites en Europe, y compris en France. Il s'agissait parfois de saisies de grosses quantités, alors qu'elle semble peu recherchée par les consommateurs : l'hypothèse d'une vente en remplacement de l'amphétamine, à l'insu du consommateur, a été évoquée. La toxicité de cette substance est mal connue, mais elle entraîne des effets sérotoninergiques chez l'animal et des effets cardiovasculaires chez l'Homme aux plus faibles doses. En raison du risque de toxicité et de son appartenance à la classe des amphétamines, la 4-méthylamphétamine a été inscrite sur la liste des stupéfiants<sup>1</sup>.

1. Journal officiel du 10 septembre 2012

#### . OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) : résultats de l'enquête 2011

Cette étude pharmaco-épidémiologique transversale et annuelle s'appuie sur un réseau de structures prenant en charge des patients ayant une addiction. Pour chaque patient, une fiche anonyme est remplie, comportant les caractéristiques socio-démographiques, des données sur la consommation de tabac et d'alcool et sur les premiers produits psychotropes consommés, ainsi que la description des modalités de consommation des produits psycho-actifs (dont les médicaments de substitution aux opiacés) pris la semaine précédant l'enquête. Voici les principaux résultats de la 23<sup>e</sup> enquête, réalisée en octobre 2011.

Cent trente sept centres d'enquête, répartis dans 55 départements ou collectivités territoriales d'Outre-Mer, ont inclus 5 189 sujets, avec description de consommation de 10 408 substances psycho-actives. La moyenne d'âge était de 34,5 ans. Ce sont en majorité des hommes (77 %). La plupart avait un logement stable (84 %) et des revenus réguliers (50 %) ; 42 % avaient une activité professionnelle. Hors tabac et alcool, le premier produit psycho-actif consommé (à un âge moyen de 16,3 ans) était le cannabis (78 %), largement devant l'héroïne (11 %) ou un médicament (4 %). Le premier produit psycho-actif ayant entraîné une dépendance (à un âge moyen de 20,2 ans) était l'héroïne (67 %), puis le cannabis (21 %), un médicament (7 %, dont buprénorphine haut dosage (BHD) ou méthadone, 2 %) ; 21 % des sujets avaient une dépendance alcoolique, 7 % utilisaient des substances psycho-actives par voie intraveineuse et 15 % par voie nasale.

En ce qui concerne les produits illicites, 12 % des sujets étaient consommateurs d'héroïne (consommée dans 69 % des cas par voie nasale) et 10 % étaient consommateurs de cocaïne ou crack ; 38 % consommaient du cannabis.

Parmi les benzodiazépines et apparentés, l'oxazépam, le diazépam et la zopiclone étaient les plus cités. Cependant, le flunitrazépam et le clonazépam étaient en tête pour les indicateurs de détournement (posologie supérieure à 2 fois les posologies recommandées de l'AMM, obtention illégale, souffrance à l'arrêt et abus ou dépendance pour le flunitrazépam ; prise concomitante d'alcool pour le clonazépam). Soixante-dix-neuf pour cent des sujets avaient un traitement de substitution (méthadone 66 %, buprénorphine 33 %, autre médicament 0,7 %). Parmi les patients consommant de la méthadone, 97 % la prenaient sur prescription médicale (forme sirop dans 67 % des cas). Parmi les patients consommant la BHD, 94 % avaient une prescription (princeps dans 57 % des cas). Les patients prenant la BHD sans prescription (il s'agit alors de BHD « de rue ») avaient plus tendance à utiliser la voie nasale ou injectable. Ils étaient également plus souvent consommateurs d'héroïne que les patients ayant une prescription. AD