

Dossier thématique

Le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde

Benoît Schreck^{1,3}, Marie Grall-Bronnec^{1,3}, Nicolas Wagner², Caroline Victorri-Vigneau^{2,3}

Reçu le 27 avril 2020
 Accepté le 28 septembre 2020
 Disponible sur internet le :
 1 octobre 2020

1. CHU de Nantes, service d'addictologie et psychiatrie de liaison, 44000 Nantes, France
2. CHU de Nantes, service de pharmacologie clinique, 44000 Nantes, France
3. Universités de Nantes et Tours, Inserm UMR 1246 SPHERE, 44000 Nantes/Tours, France

Correspondance :

Benoît Schreck, Centre hospitalier universitaire de Nantes, 1, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1, France
benoit.schreck@chu-nantes.fr

■ Points essentiels

Le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde se caractérise par une triade diagnostique : usage chronique de cannabis, troubles digestifs (nausées, vomissements cycliques et douleurs abdominales) et comportement compulsif de prise de bains ou douches chaudes.

Il n'existe aucune recommandation pour la prise en charge du syndrome d'hyperémèse cannabinoïde.

Le traitement du syndrome d'hyperémèse cannabinoïde est essentiellement symptomatique. Seul l'arrêt total de l'usage de cannabis est un moyen efficace pour prévenir la récurrence des symptômes.

La physiopathologie du syndrome reste peu claire.

L'identification précoce des patients souffrant du syndrome d'hyperémèse cannabinoïde est essentielle pour réduire les coûts matériels liés aux prises en charge répétées et la morbidité associée aux explorations complémentaires.

■ Key points

Cannabinoid hyperemesis syndrome is characterized by a diagnostic triad: chronic cannabis use, digestive disorders (nausea, cyclic vomiting and abdominal pain) and compulsively taking hot baths or showers.

There is no recommendation for the management of cannabinoid hyperemesis syndrome.

The treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome is essentially symptomatic.

Only cannabis cessation can prevent the recurrence of symptoms.

The syndrome's pathophysiology remains unclear.

Early identification of patients with cannabinoid hyperemesis syndrome is essential to reduce the material costs of repeated care and the morbidity associated with further investigation.

Introduction

Le cannabis est une plante connue depuis l'antiquité et dont la consommation par l'Homme est ancestrale, notamment dans la médecine traditionnelle chinoise (2727 av. J.-C.). C'est la drogue la plus consommée à travers le monde avec près de 188 millions d'usagers en 2017 selon l'Organisation des Nations Unies, soit 2,5 % de la population mondiale [1]. Selon l'European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, les français sont les premiers consommateurs en Europe [2]. Le cannabis se situe au premier rang des substances illicites les plus consommées en France selon l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). En 2017, plus de 20 millions de français de 18 à 64 ans déclaraient avoir déjà pris du cannabis au cours de leur vie ; 11 % au cours de l'année, 4 % au moins 10 fois au cours du mois (usage régulier) et 2 % quotidiennement [3]. L'usage fréquent de cannabis concerne surtout les plus jeunes, puis diminue ensuite avec l'âge ; respectivement, 8 % et 5 % des 18-25 ans sont des usagers réguliers et des usagers quotidiens de cannabis [3]. Aujourd'hui, les usages de cannabis restent le fait des jeunes générations, mais avec le vieillissement de générations d'expérimentateurs, on observe une consommation de plus en plus fréquente au-delà de 25 ans. En outre, il existe une hausse des consommations en France depuis les années 1990, elle s'inscrit dans un contexte de net accroissement de l'offre de cannabis et notamment de l'autoculture et de la production locale d'herbe [3].

Les propriétés pharmacologiques du cannabis ne sont pas toutes connues, mais certaines sont utilisées pour le traitement des affections médicales notamment les nausées et vomissements chimio-induits, l'anorexie et la perte d'appétit chez les patients séropositifs au VIH, le soulagement des douleurs chroniques ou de la spasticité dans la sclérose en plaque [4]. Mais l'usage de cannabis est aussi à l'origine de nombreux effets indésirables. Certains ont été largement décrits : diminution de l'attention, troubles psychiatriques, trouble d'usage de cannabis (définis dans la cinquième révision du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) ; un autre est paradoxalement de description très récente : le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde (SHC). Il s'agit d'une variante du syndrome des vomissements cycliques (SVC), associés à la prise de douches chaudes, dans un contexte de consommation chronique de cannabis. Le SHC a été décrit pour la première fois en 2004 par Allen et al. [5] et la reconnaissance de ce syndrome a été admise récemment

par la Fondation de Rome, avec la parution des critères ROME IV en mai 2016 pour les troubles gastro-intestinaux fonctionnels (catégorie B3c) [6]. Malgré une littérature de plus en plus riche sur ce syndrome et des cas régulièrement rapportés [7-9], il n'existe aucune recommandation de prise en charge et de traitement efficace.

Le diagnostic

Critères diagnostiques du SHC

Lorsqu'en 2004, Allen décrit le SHC, il remarque qu'il est constitué de plusieurs phases [5]. Il décrit une phase prodromique où le patient présente des nausées matinales, une peur de vomir et un inconfort abdominal pendant un ou plusieurs jours ; ces symptômes apparaissent quelque mois, voire quelques années, avant les épisodes d'hyperémèse. Au cours de cette phase, le patient augmente souvent sa consommation de cannabis en espérant bénéficier de l'effet antiémétique de la substance ; l'appétit est conservé. Il décrit ensuite une phase d'hyperémèse où le patient présente des vomissements incoercibles, accompagnés de sueurs, de douleurs abdominales et d'une polydipsie ; il diminue son alimentation et perd du poids. Au cours de cette phase, le patient adopte un comportement compulsif de prise de douches ou bains chauds, seule stratégie permettant de soulager les symptômes. Puis, il existe une phase de récupération, complète en 24 à 48 heures, où le patient recouvre un état général normal avec un appétit retrouvé et un gain de poids. Cette phase débute à l'arrêt de la consommation de cannabis mais sa durée varie probablement du fait de la variabilité de la demi-vie des cannabinoïdes chez les usagers chroniques. Dans un article publié en 2012, Simonetto propose des critères majeurs et mineurs du diagnostic de SHC à partir d'une série de cas [9]. Il s'inspire de ceux proposés par Sontineni, 3 ans plus tôt [10]. Il décrit un critère essentiel au diagnostic : la consommation chronique de cannabis. Des critères majeurs : nausées et vomissements cycliques sévères ; résolution des symptômes à l'arrêt de l'usage de cannabis ; amélioration des symptômes avec la prise de douches chaudes ou de bains chauds ; douleurs abdominales, épigastriques ou péri-ombilicales ; usage hebdomadaire de cannabis. Et des critères mineurs : âge inférieur à 50 ans ; perte de poids supérieure à 5 kg ; prédominance des symptômes le matin ; transit gastro-intestinal normal ; négativité des tests de laboratoire, radiologique et endoscopique (tableau 1). Il faut donc retenir que le SHC survient chez un consommateur chronique de cannabis, que les vomissements sont accompagnés de douleurs abdominales, d'une perte de poids et que le patient relate un soulagement par les douches ou les bains chauds.

Diagnostic différentiel

Lorsqu'un patient présente des vomissements cycliques avec douleurs abdominales, de nombreux diagnostics d'ordre gastro-intestinaux, métaboliques, endocriniens, médicamenteux et

Glossaire

OFDT	Observatoire français des drogues et des toxicomanies
SHC	syndrome d'hyperémèse cannabinoïde
SVC	syndrome des vomissements cycliques
THC	delta-9-tétrahydrocannabinol

TABLEAU I
Critères diagnostiques du syndrome d'hyperémèse cannabinoïde d'après Simonetto et al.

Critères essentiels au diagnostic
Consommation chronique de cannabis
Critères majeurs
Nausées et vomissements cycliques sévères
Résolution à l'arrêt de l'usage de cannabis
Amélioration des symptômes avec des bains ou des douches chaudes
Douleurs abdominales épigastriques ou péri-ombilicales
Usage hebdomadaire de cannabis
Critères mineurs
Âge inférieur à 50 ans
Perte de poids supérieure à 5 kg
Prédominance des symptômes le matin
Transit gastro-intestinal normal
Négativité des tests de laboratoire, radiologiques et endoscopiques

affectant le système nerveux central sont à écarter. Les urgences vitales doivent tout d'abord être exclues ; l'appendicite et la pancréatite aiguë médicamenteuse sont les deux principaux diagnostics différentiels, d'autant plus chez les jeunes adultes. Desjardins et Stheneur ont d'ailleurs proposé un logigramme d'orientation devant des vomissements récurrents pour aider au diagnostic (figure 1) [11]. Ils rappellent qu'il est essentiel d'obtenir une histoire clinique détaillée afin d'orienter le diagnostic, et notamment de bien poser la question de l'usage

chronique de cannabis et de la prise de bains ou douches chauds, critère pathognomonique du SHC. Par ailleurs, on retrouve fréquemment une histoire personnelle ou familiale de migraines chez les patients souffrant de SVC [11-13]. En outre, en cas de doute, un essai d'arrêt de l'usage de cannabis permet d'étayer le diagnostic. Enfin, il convient d'être vigilant quant aux faux positifs lors de la recherche urinaire du 1-nor-9-carboxy-delta-9-tétrahydrocannabinol-COOH (ou THC-COOH) ; les médicaments tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs de la pompe à proton peuvent faussement positiver le test urinaire [14,15].

Aspects physiopathologiques

Un paradoxe temporel

Le SHC a été décrit pour la première fois en 2004 par Allen [5] alors que le cannabis est une plante ancestrale consommée depuis des millénaires, ce qui n'est pas sans soulever un paradoxe temporel. Les usagers actuels de cannabis ont-ils modifié leur mode de consommation, fument-ils davantage ? D'après la littérature [8,9], une grosse quantité de cannabis fumée par jour ne semble pas être un prérequis à la survenue du syndrome. Il n'y a pas d'effet-dose identique, ni de temps de latence semblable entre le début de la consommation et l'apparition du syndrome ; chaque personne va manifester le syndrome avec une consommation différente [8]. Il y a donc probablement des facteurs individuels qui interviennent dans la genèse de cette nouvelle entité syndromique, mais à ce jour aucun n'a pu être identifié.

Par ailleurs, il semble exister des facteurs liés à la substance qui participent à ce paradoxe temporel. Beaucoup de patients

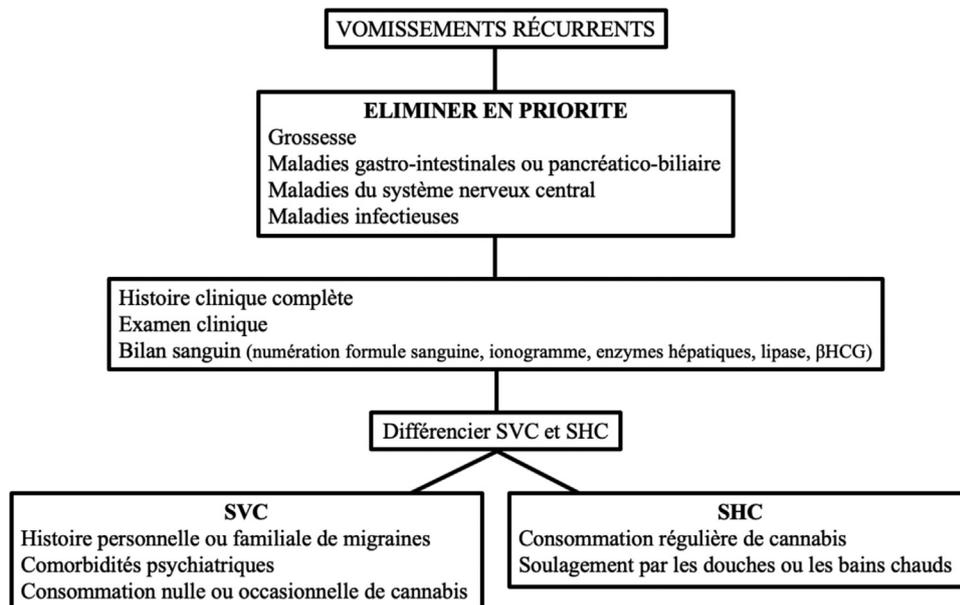


FIGURE 1
Logigramme d'orientation devant des vomissements récurrents d'après Desjardins et Stheneur.

atteints du SHC ne consomment pas d'autres produits, la survenue de la maladie ne semble pas être due à la consommation concomitante d'une autre substance en plus du cannabis [8,9]. Dans la littérature, on trouve des cas de personnes atteintes de SHC sans qu'elle fument de cannabis, mais en prenant uniquement des cannabinoïdes de synthèse [16-18]. Cela nous indique que c'est vraisemblablement la fixation aux récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2) qui est responsable du syndrome. Autre fait important : la teneur en delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) a évolué au cours du temps. En s'intéressant aux saisies de cannabis opérées par les forces de l'ordre, on remarque que les résines de cannabis sont de plus en plus concentrées en THC, le principal principe actif [1]. De nouvelles semences hybrides fortement dosées en THC ont fait leur apparition depuis le début des années 2000, au détriment des cultures traditionnelles moins dosées en THC, comme le constate l'OFDT [3]. Le taux moyen de THC des résines est passé d'environ 9 % en 2000 à 27 % en 2018 ; il a triplé en 20 ans. La teneur moyenne en THC dans l'herbe de cannabis est-elle aussi en augmentation, pour atteindre 12 %. On peut donc émettre l'hypothèse que l'évolution de la teneur en THC a pu avoir une forte influence sur l'apparition du SHC. Le THC s'accumule peut-être plus rapidement et en plus grande quantité dans le cerveau et les graisses du corps humain.

Un paradoxe d'effet

L'utilisation du cannabis soulage les nausées, mais son utilisation chronique pourrait aussi entraîner l'effet inverse. Pourquoi certains consommateurs présentent de fortes nausées alors que le THC devrait les soulager ? Existerait-il un dépassement des effets antiémétiques du THC ?

Deux types distincts de récepteurs cannabinoïdes ont été identifiés, CB1 et CB2 [19]. Le récepteur CB1 est principalement exprimé dans le système nerveux central et périphérique, dont le système nerveux entérique. Le récepteur CB2 est essentiellement exprimé dans les cellules du système immunitaire, dont les plexus ganglionnaires de l'iléon ; ils sont fortement impliqués dans l'inhibition de l'inflammation intestinale, des douleurs viscérales et de la motilité intestinale [12]. Les récepteurs CB1 ont notamment pour rôle de diminuer la sensation de nausée [19]. La physiopathologie des nausées et vomissements est assez complexe, ils peuvent être déclenchés par l'ingestion de produits mal supportés par le tractus intestinal. Les cellules entérochromaffines de l'épithélium gastro-intestinal vont libérer de la sérotonine, qui va activer des récepteurs situés sur les nerfs afférents primaires vagues. Cela va activer des circuits situés dans le complexe vagal dorsal du tronc cérébral où l'on retrouve des récepteurs CB1 et CB2. Ces récepteurs cannabinoïdes sont également présents sur les neurones dopaminergiques, noradrénergiques des voies impliquées dans le contrôle des nausées et des vomissements. Dès 1975, Sallan et al. démontraient via un essai randomisé contrôlé que l'utilisation

du THC était plus efficace que le placebo pour calmer des nausées résistantes aux antiémétiques classiques [20]. En 1991, Doblin et Kleiman publiaient une étude sur l'utilisation du cannabis dans la gestion des nausées chez des patients atteints de cancers et soignés par chimiothérapie. Ils remarquaient que 44 % des oncologues américains interrogés déclaraient avoir déjà recommandé l'utilisation illégale de cannabis à leurs patients pour soulager leurs nausées [21].

En 2010, Patterson propose une explication physiopathologique : le THC agit au niveau du système nerveux central, mais également au niveau du tractus gastro-intestinal, ralentissant la vidange gastrique ainsi que le péristaltisme, ce qui entraînerait un effet émétisant. Une trop forte stimulation des récepteurs CB1 au niveau du plexus entérique pourrait créer un effet émétisant et surpasserait les effets antiémétisants sur le système nerveux central [22]. En 2012, Simonetto remarquait que la majorité des patients atteints du syndrome n'ont pas présenté une baisse du transit gastrique ni de vidange gastrique retardée, il a donc rejeté cette hypothèse [9]. Si le mécanisme du syndrome d'hyperémèse cannabinoïde correspond à une trop grande stimulation des récepteurs au THC qui finit par dépasser un seuil individuel, la forte teneur en THC pourrait favoriser l'apparition des symptômes [23]. Ceci est aussi vrai si le mécanisme est une désensibilisation des récepteurs au THC, une forte teneur en THC pourrait faciliter la désensibilisation et/ou une down-regulation des récepteurs cannabinoïdes [24]. Le manque d'efficacité des traitements antagonistes des récepteurs dopaminergiques peut nous laisser penser que les nausées et vomissements induits par la prise chronique de cannabis ne dépendent pas des voies habituelles, mais de voies assez complexes.

En 2010, Soriano-Co a proposé que les variations génétiques individuelles des enzymes hépatiques pourraient influencer l'apparition du syndrome ; une métabolisation trop rapide des composants du cannabis entraînerait une surproduction de métabolites du cannabis qui favoriserait alors les vomissements [25].

Pour Simonetto, la stimulation des récepteurs CB1 réduit la libération d'hormone hypophysaire (prolactine, gonadotrophine, hormone de croissance) et augmente les sécrétions de corticotrophine qui sont les hormones du stress. Il émet donc l'hypothèse que les effets centraux de la consommation de cannabis dérèglent à long terme l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien qui contrôle les sécrétions de corticotrophine. Il fait un parallèle avec le syndrome des vomissements cycliques (SVC) [9]. La symptomatologie du SVC est assez proche de celle du SHC ; les patients présentent des accès de vomissements qui durent de quelques heures à quelques jours et qui sont séparés par des périodes sans symptôme. Plusieurs symptômes peuvent être associés : nausées, douleurs abdominales, photophobie, fièvre, pâleur, déshydratation, salivation excessive, retrait social. Il a été identifié des facteurs déclenchants comme : une

infection, le stress psychologique, les menstruations. Comme pour le SHC, les examens cliniques ne sont pas perturbés. La cause semble être une anomalie mitochondriale qui active de manière excessive l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien créant une hypertonie du système nerveux autonome [26]. En 2016, Venkatesan a comparé le taux de cortisol salivaire et d'alpha-amylase salivaire entre une population atteinte du SVC non consommatrice de cannabis et une population elle aussi atteinte du SVC mais consommatrice de cannabis [27]. Les résultats ont montré que les taux entre les deux populations n'étaient pas différents en dehors des périodes de crise. En revanche, pendant la période de crise, ces concentrations étaient significativement plus élevées chez les consommateurs de cannabis. Les auteurs suggéraient donc que la consommation chronique au cannabis entraînerait une réactivité accrue de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et du système nerveux autonome lié au stress. Il y aurait une désensibilisation des récepteurs CB1 qui lèverait leur action inhibitrice sur les deux axes. La consommation chronique de cannabis entraînerait une exacerbation des réactions au stress, et ainsi pourrait augmenter la fréquence ou l'intensité des épisodes émétiques dans le syndrome de vomissements cycliques. Le SHC et le SVC restent deux syndromes avec des profils de patients différents, cependant il est intéressant de mettre en parallèle leur mécanisme physiopathologique vu la ressemblance des caractéristiques cliniques des patients malades.

Un élément pathognomonique : les douches ou bains chauds

Le moyen le plus efficace trouvé par les patients pour soulager les symptômes est la prise de bains ou de douches chaudes ; plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ce comportement compulsif induit. La partie antérieure de l'hypothalamus, site majeur de thermorégulation corporelle du système nerveux central, est riche en récepteurs CB1 [12]. Or, les animaux soumis à l'administration de doses élevées de cannabinoïdes développent une hypothermie liée à l'abaissement de la température centrale induite par l'activation de ces récepteurs CB1 hypothalamiques [12]. Pour Sontineni, la prise de douche chaude permettrait de corriger le déséquilibre du système de thermorégulation de l'hypothalamus [10].

Une autre hypothèse est avancée par Patterson ; il rappelle que les récepteurs CB1 interviennent dans la vasodilatation au niveau de l'intestin et qu'ils sont par exemple recrutés au niveau splanchnique lors d'une septicémie ou au stade tardif de la cirrhose [22]. La douche chaude permettrait alors une vasodilatation cutanée, « un vol cutané », qui entraînerait une redistribution du sang, de l'intestin vers le tissu cutané, ce qui soulagerait temporairement les symptômes digestifs.

Une dernière hypothèse peut être formulée, qui repose sur le fait que les patients recherchent peut-être une stimulation vagale parasympathique par la prise de bain ou douche chaude.

En effet, cela pourrait limiter un éventuel emballement adrénergique médié par l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et le système nerveux autonome. Il serait intéressant de tester cette hypothèse en proposant aux patients des douches très froides, qui elles aussi entraînent une stimulation vagale ; ce qui est d'ailleurs décrit dans la littérature par un cas soulagé par des douches froides [28].

Aspects thérapeutiques

Éléments de prise en charge

Il n'existe aucune recommandation pour la prise en charge du SHC ; cette dernière est essentiellement symptomatique. Lors de la phase d'hyperémèse, la réhydratation intraveineuse et la correction des désordres électrolytiques sont primordiales. Une hospitalisation courte est parfois nécessaire afin d'apaiser les douleurs abdominales et de réduire les nausées et vomissements. La prise de douches ou de bains chauds reste le meilleur traitement symptomatique, mais il faut également assurer une antalgie efficace. A ce jour, l'arrêt total de l'usage de cannabis est le seul moyen efficace pour prévenir de nouveaux épisodes de SHC [7,8] ; une prise en charge spécialisée addictologique est alors indiquée, d'où l'importance de solliciter les équipes de liaison et de soins en addictologie (ELSA) avant la sortie des patients des Services d'Accueil des Urgences.

Traitements médicamenteux

En phase d'hyperémèse, le seul traitement qui semble soulager les patients est l'halopéridol [7,29,30]. Les traitements anti-émétiques classiques (antagonistes des récepteurs sérotoninergiques ou dopaminergiques) paraissant inefficaces, c'est probablement la propriété anti-dopaminergique centrale et adrénolytique de l'halopéridol qui soulage les nausées. Il a été démontré que le THC augmente la synthèse de la dopamine, le renouvellement, l'efflux et les potentiels d'action des cellules dopaminergiques, ce qui peut expliquer l'amélioration clinique avec le traitement à l'halopéridol [7]. Certains auteurs ont pu montrer une résolution complète des nausées et des vomissements après l'application d'une crème topique de capsaïcine sur l'abdomen, mais le niveau de preuves reste faible [7]. La capsaïcine exercerait ses effets via le transient receptor potential vanilloïde 1, connu pour interagir avec le système endocannabinoïde. Il est recommandé d'éviter les analgésiques opioïdes dans le traitement du SHC ; l'utilisation de tels médicaments est associée à une dysfonction intestinale, ce qui pourrait théoriquement aggraver les symptômes du SHC et créer en outre une dépendance aux opioïdes [12]. Les œsophagites et gastrites fréquemment observées en endoscopie chez ces patients amènent à recommander l'usage d'inhibiteurs de la pompe à protons et à éviter tout anti-inflammatoire non stéroïdien [12]. Les benzodiazépines se révèlent être également efficaces du fait de la forte charge anxieuse présente chez les patients lors de la phase d'hyperémèse [11].

Par ailleurs, une prise en charge de l'anxiété entre les périodes de crise pourrait améliorer l'évolution du SHC [7,8,11].

Conclusion

Nous ne sommes qu'au début de la caractérisation du SHC. Ce syndrome se définit par des vomissements cycliques accompagnés de douleurs abdominales, améliorés par la prise de bains ou douches chaudes, dans un contexte d'usage chronique de cannabis. La physiopathologie reste peu claire ; le traitement est

essentiellement symptomatique ; l'arrêt de la consommation de cannabis reste le meilleur traitement étiologique. L'identification précoce des patients souffrant du syndrome d'hyperémèse cannabinoïde est essentielle pour réduire les coûts matériels liés aux prises en charge répétées et la morbidité associée aux explorations complémentaires.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] United Nations Office on Drugs Crime. World drug report 2019; 2019.
- [2] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2019: trends and developments. Publications Office of the European Union; 2019.
- [3] Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2017. Observatoire français des drogues et des toxicomanies; 2018 [Tendances].
- [4] Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313(24):2456-73.
- [5] Allen JH, de Moore GM, Heddle R, Twartz JC. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut* 2004;53(11):1566-70.
- [6] Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016;150(6):1380-92.
- [7] Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA. Cannabinoid hyperemesis syndrome: diagnosis, pathophysiology, and treatment-a systematic review. *J Med Toxicol* 2016.
- [8] Schreck B, Wagener N, Caillet P, Gérardin M, Cholet J, Spadari M, et al. Cannabinoid hyperemesis syndrome: review of the literature and of cases reported to the French addictovigilance network. *Drug Alcohol Depend* 2018;182:27-32.
- [9] Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek JH. Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients. *Mayo Clin Proc* 2012;87(2):114-9.
- [10] Sontineni SP, Chaudhary S, Sontineni V, Lanspa SJ. Cannabinoid hyperemesis syndrome: clinical diagnosis of an underrecognized manifestation of chronic cannabis abuse. *World J Gastroenterol* 2009;15(10):1264-6.
- [11] Desjardins N, Stheneur C. Syndrome d'hyperémèse cannabinoïde : revue de la littérature. *Arch Pédiatrie* 2016;23(6):619-23.
- [12] Galli JA, Sawaya RA, Friedenberg FK. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Curr Drug Abuse Rev* 2011;4(4):241-9.
- [13] Price SL, Fisher C, Kumar R, Hilgerson A. Cannabinoid hyperemesis syndrome as the underlying cause of intractable nausea and vomiting. *J Am Osteopath Assoc* 2011;111(3):166-9.
- [14] Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: practical guide for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2008;83(1):66-76.
- [15] Rollins DE, Jennison TA, Jones G. Investigation of interference by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in urine tests for abused drugs. *Clin Chem* 1990;36(4):602-6.
- [16] Ukaigwe A, Karmacharya P, Donato A. A Gut gone to pot: a case of cannabinoid hyperemesis syndrome due to k2, a synthetic cannabinoid. *Case Rep Emerg Med* 2014;2014:167098.
- [17] Hopkins CY, Gilchrist BL. A case of cannabinoid hyperemesis syndrome caused by synthetic cannabinoids. *J Emerg Med* 2013;45(4):544-6.
- [18] Bick BL, Szostek JH, Mangan TF. Synthetic cannabinoid leading to cannabinoid hyperemesis syndrome. *Mayo Clin Proc* 2014;89(8):1168-9.
- [19] Sharkey KA, Darmani NA, Parker LA. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *Eur J Pharmacol* 2014;722:134-46.
- [20] Sallan SE, Zinberg NE, Frei E. Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1975;293(16):795-7.
- [21] Doblin RE, Kleiman MA. Marijuana as antiemetic medicine: a survey of oncologists' experiences and attitudes. *J Clin Oncol* 1991;9(7):1314-9.
- [22] Patterson DA, Smith E, Monahan M, Medvecz A, Hagerty B, Krijger L, et al. Cannabinoid hyperemesis and compulsive bathing: a case series and paradoxical pathophysiological explanation. *J Am Board Fam Med JABFM* 2010;23(6):790-3.
- [23] Darmani NA. Cannabinoid-induced hyperemesis: a conundrum—from clinical recognition to basic science mechanisms. *Pharmaceuticals* 2010;3(7):2163-77.
- [24] Lundberg DJ, Daniel AR, Thayer SA. Delta(9)-Tetrahydrocannabinol-induced desensitization of cannabinoid-mediated inhibition of synaptic transmission between hippocampal neurons in culture. *Neuropharmacology* 2005;49(8):1170-7.
- [25] Soriano-Co M, Batke M, Cappell 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(11):3113-9.
- [26] Faucher S, Le Heuzey M-F, Rouyer V, Mouren-Simeoni M-C. On the subject of the cyclic vomiting syndrome. *Arch Pédiatr Organe* 2003;10(4):385-91.
- [27] Venkatesan T, Zadornova Y, Raff H, Hillard CJ. Endocannabinoid-related lipids are increased during an episode of cyclic vomiting syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28(9):1409-18.
- [28] Muschart X, Flament J. A non-classical cannabinoid syndrome. *Acta Clin Belg* 2015;70(4):299-300.
- [29] Witsil JC, Mycyk MB. Haloperidol, a novel treatment for cannabinoid hyperemesis syndrome. *Am J Ther* 2017;24(1):e64-7.
- [30] Hickey JL, Witsil JC, Mycyk MB. Haloperidol for treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome. *Am J Emerg Med* 2013;31(6):1003 [e5-6].