

Faculté de Pharmacie

Année 2025

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 7 novembre 2025

Par

Inès DECOUX

Toxicité hépatique des médicaments – Focus sur la kétamine

Thèse co-dirigée par Pr Franck SAINT-MARCOUX et Dr Hélène GENIAUX

Examineurs :

M. Franck SAINT-MARCOUX, Professeur des Universités.....Président

Mme Hélène GÉNIAUX, Praticien hospitalierJuge

M. André NGUYEN, PharmacienJuge

Mme Caroline ROUQUETTE, Pharmacien d'officine.....Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2025

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 7 novembre 2025

Par Inès DECOUX

Toxicité hépatique des médicaments – Focus sur la kétamine

Thèse co-dirigée par Pr Franck SAINT-MARCOUX et Dr Hélène GENIAUX

Examineurs :

M. Franck SAINT-MARCOUX, Professeur des Universités.....Président

Mme Hélène GÉNIAUX, Praticien hospitalierJuge

M. André NGUYEN, PharmacienJuge

Mme Caroline ROUQUETTE, Pharmacien d'officine.....Juge

Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} octobre 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur LÉGER David

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. JOST Jérémy	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. PICARD Nicolas	Physiologie et pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie (jusqu'au 01/07/2025)	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire

Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
Mme POUGET Christelle	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques
Mme VIANA Marylène	Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme DEMIOT Claire-Élise (*)	Physiologie et pharmacologie

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme BEAUBRUN-GIRY Karine	Pharmacie galénique
Mme BÉGAUD Gaëlle (*)	Chimie analytique et bromatologie
M. BILLET Fabrice	Physiologie et pharmacologie
Mme BONAUD Amélie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. CALLISTE Claude	Biophysique et mathématiques
M. CHEMIN Guillaume	Biochimie et biologie moléculaire
Mme CLÉDAT Dominique	Chimie analytique et bromatologie
M. COMBY Francis	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme DAMOUR Alexia	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. FABRE Gabin	Biophysique et mathématiques
M. LABROUSSE Pascal (*)	Botanique et cryptogamie
Mme LAVERDET Betty	Pharmacie galénique
M. LAWSON Roland	Physiologie et pharmacologie
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VEDRENNE Nicolas	Toxicologie
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

Mme RAKOTOMANGA Iharilanto Patricia Andrianjafy	Chimie analytique et bromatologie
Mme SALMI Djouza	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Professeur émérite

M. DESMOULIÈRE Alexis (à partir du 05/10/2024)	Physiologie et pharmacologie
--	------------------------------

Remerciements

À mon directeur de thèse et président du jury, Monsieur le Professeur Franck Saint-Marcoux,

Un grand merci d'avoir accepté de diriger ma thèse, pour votre regard et votre accompagnement dans la réalisation de ce travail. Merci également de présider cette soutenance.

À ma co-directrice Madame le Docteur Hélène Géniaux,

Un grand merci Hélène pour toute ton implication, ton travail, ton temps consacré à la réalisation de cette thèse. Merci pour ton immense soutien et ton énergie. J'ai beaucoup de chance d'être accompagnée par une personne brillante et inspirante telle que tu l'es. C'est un immense plaisir d'avoir pu travailler avec toi.

À Monsieur le Docteur André Nguyen,

Un grand merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je vous remercie d'avoir consacré du temps à l'évaluation de mon travail et au regard extérieur que vous y portez.

À Madame le Docteur Caroline Rouquette,

Un grand merci d'être présente au sein de mon jury. C'est un immense honneur que mon mentor siège aujourd'hui dans cette assemblée. Au-delà de tes compétences, ta présence dans ce jury reflète une signification particulière. Merci pour ton soutien et ta bienveillance tout au long de mes études.

À mes Parents,

Un grand merci Mamounette et Papounet pour tout votre soutien. La réalisation de ce travail c'est grâce à vous, à l'éducation que vous m'avez donné et tout votre amour. Merci de m'entourer, je suis fière d'être votre fille adorée. Je vous aime fort.

À Claudine, Anne-Marie, Franck, Ginette et Pierre,

Je tiens à vous remercier pour votre soutien et votre attention durant mes études. Merci également pour votre affection constante.

À Delphine, Bernard et Côme,

Merci à vous pour votre soutien et votre présence bienveillante depuis mon enfance. Merci pour votre écoute et vos encouragements (surtout Delphine ;)). C'est grâce à toi, Delphine, que j'ai eu la chance d'avoir Hélène en co-directrice, alors pour cela, mille remerciements et merci le RPM.

À Zacharie,

Mon Zacko, merci pour ton soutien sans faille. Merci pour ton incroyable patience, ta grande aide pour cette thèse (surtout la table des matières et ta relecture attentive ;)). Sans toi, il est certain que je ne serais pas pharmacienne aujourd'hui. Tu as su pleinement m'épauler tout au long de mon parcours universitaire. Merci d'être mon infailible binôme depuis 8 ans et je l'espère pour encore bien des années. Je t'aime !

Un grand merci également à notre boubou Hector San, pour tous ses calins pendant que je travaillais cette thèse. Vous êtes les deux soleils de ma vie.

À ma belle famille, Charlélie, Sylvie, Laurent, Marie-Thérèse, Christelle et Antoine,

Merci du fond du cœur à vous tous pour m'avoir toujours accueillie comme l'une des vôtres, pour votre affection, votre écoute et votre soutien indéfectible très précieux tout au long de ces années. Votre présence et vos encouragements comptent énormément.

À Ambre,

Ma petite cousine adorée et préférée comme tu le sais. Merci d'être toujours là, nous sommes plus proches au fil des années ce qui me donne chaud au cœur. Bravo à toi pour ton parcours, c'est bientôt ton tour ; ne me prends pas en exemple, n'attends pas 2 ans pour passer ta thèse ;).

À Anaëlle, Mathilde et Sarah-Laure,

Ça y est, je cloture le défilé des thèses de notre groupe de pu-puces. Je suis tellement reconnaissante que ces études m'aient permis de vous rencontrer. Merci pour ces années partagées, que notre amitié perdure encore et encore.

À Virgile et Paul,

Merci à vous d'être présents pour cette étape. Merci à vous pour ces moments de rire partagés depuis que vous partagez la vie de mes petits soleils. On se retrouve après pour que je vous explose au blind-test. PS : merci Virgile pour la pression après ta récente prouesse.

À Anne-Lorraine,

Merci à toi Annoulinouch, merci d'avoir été là dans tous les moments de cette aventure universitaire. Surtout merci à nos précieux apéros du vendredi soir pour finir nos semaines en beauté. Merci pour ta bienveillance, ta présence et ton amitié qui sont pour moi d'une très grande importance.

À Marion, Clara et Alexandre,

Merci mes futurs docs de partager (de plus ou moins loin) ce moment avec moi. Merci pour tout votre soutien et votre fidélité. Merci d'être toujours à mes côtés malgré la distance (3h30 gérées par la SNCF c'est loin et pas évident). Votre amitié est une vraie source de réconfort.

À Audorisca et Reynald,

Merci à vous deux, mon couple de mariés préférés. Mille mercis d'avoir fait la route et pris le temps d'être là pour me soutenir ; à défaut de sécuriser des jours pour partir au Brésil ☺ (merci aux collègues Air France pour les changements).

À Charlotte,

Merci ma petite Charlotte d'être présente. Merci pour ces temps de courses ensemble, ces soirées à beaucoup (beaucoup) discuter.

À La team des bénédictins, Arthur, Antoine, Arthurito et Lilou,

Merci les kinés et future doc, vous avez, sans le savoir, contribué à mon bon équilibre durant la réalisation de cette thèse, notamment les petits Wod team (Arthur, promis, un jour on te laissera gagner). Merci à vous pour vos attentions et vos encouragements.

Aux amis de Zacko, Lucas, Camille, Hélène, Pierre et Pauline qui sont devenus mes amis,

Merci à vous d'avoir été là et d'être présent ce soir.

À mes amis de PACES Hugues, Hugo et Romain,

Merci d'être à mes côtés depuis le début et de clore l'aventure pharmacie. Il n'y a pas meilleure équipe pour finir ce chapitre.

À Claire et Gaëlle,

Merci à vous, mes premières collègues en tant que pharmacienne. Merci pour tout ce que vous avez apporté durant la fin de mon cursus. Même après mon départ, votre bienveillance et votre soutien m'ont toujours accompagnée.

À la team de la Pharmacie des Bancs,

Un immense merci à vous toutes : Agathe, Audrey, Ludivine, Marion, Marine et Charlotte. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté durant la dernière ligne droite de cette étape finale. Merci pour ces quelques mois qui m'ont fait vivre une belle aventure. À très vite au détour d'un petit Spritz au 1900.

Et merci à tous ceux que je n'ai pas cités, mais qui sont tout aussi importants pour moi.

Et comme disait Clément Marot « Tout vient à point à qui sait attendre » et je crois que ça y est on a assez attendu, it's time !

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMPA : Acide aminométhylphosphonique

ANA : Anticorps antinucléaires

ANSM : Agence nationale de la sécurité du médicament

ARN : Acide ribonucléique

ASAT : Aspartate aminotransférase

ATPm : Adénosine triphosphate mitochondrial

CASH : *Chemotherapy associated steato-hepatitis*

CAT : Catalase

CEIP-A : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance

CN : Calcineurine

CRP : *C-reactive protein*

CRPM : Cholangiopancréatographie par résonance magnétique

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CYP : Cytochrome

DHPC : *Direct healthcare professional communications*

DILI : *Drug induced liver injury*

EHC Encéphalohépatite clinique

EHM : Encéphalohépatite minime

EMA : Agence européenne du médicament

ERO : Espèce réactive à l'oxygène

FDA : *Food and Drug Administration*

GGT : Gamma glutamyl transférase

GSH : Glutathion

HAD : Hospitalisation à domicile

HAS : Haute autorité de santé

HBsAg : Antigène de surface du virus de l'hépatite B

HDL : *High density lipoprotein*

IgM anti-VHA/HBc : Immunoglobuline M anti virus de l'hépatite A/ hépatite B

INR : *International normalized ratio*

IRM : Imagerie par résonance magnétique
IRSNa : Inhibiteur de recapture de sérotonine et noradrénaline
ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IV : Intraveineuse
LDH : Lactate déshydrogénase
LDL : *Low density lipoprotein*
MDA : Malondialdéhyde
NAFLD : *No-alcoholic fat liver disease*
NAPQI : N-acétyl-p-benzoquinone
NASH : Non alcoolique stéatose hépatique
NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique
NPS : Nouveaux produits de synthèse
OMS : Organisation mondiale de la santé
PAL : Phosphatase alcaline
PCP : Phéncyclidine
PUI : Pharmacie à usage intérieur
SDRC : Syndrome douloureux régional complexe
SNC : Système nerveux central
SOD : Superoxyde dismutase
SSC : Cholangite sclérosante secondaire
TP : Taux de prothrombine
UDP-transférase : Uridine diphosphate transférase
VLDL : *Very low density lipoprotein*
VHB/VHC : Virus de l'hépatite B/C

Table des matières

Introduction.....	17
I. Le foie.....	19
I.1. Anatomie segmentaire.....	19
I.2. Anatomie vasculaire	19
I.3. Anatomie histologique	20
I.4. Les voies biliaires	21
I.5. Fonctions hépatiques.....	22
I.5.1. Stockage et répartition des nutriments	22
I.5.2. Synthèse des protéines	22
I.5.3. Production de la bile	23
I.5.4. Détoxification	23
I.5.5. Métabolisme des médicaments	23
II. Toxicité hépatique médicamenteuse.....	25
II.1. Profil des atteintes	25
II.1.1. Atteintes directes	26
II.1.2. Atteintes idiosyncrasiques	26
II.1.3. Atteintes indirectes.....	26
II.2. Phénotypes des lésions hépatiques médicamenteuses	27
II.2.1. La nécrose hépatique aiguë.....	28
II.2.2. L'hépatite aiguë.....	28
II.2.3. L'hépatite chronique.....	29
II.2.4. L'hépatite cholestatique	29
II.2.5. L'hépatite mixte	30
II.2.6. Cholestase pure.....	30
II.2.7. Atteintes stéatosiques	30
II.3. Facteurs de risque	31
II.3.1. Âge et sexe	31
II.3.2. Consommation d'alcool.....	32
II.3.3. Polymorphisme génétique et ethnique.....	33
II.3.4. Autres facteurs	33
II.4. Bilan biologique	34
II.5. Diagnostic d'une hépatite médicamenteuse	35
III. Hépatotoxicité de la kétamine	37
III.1. Aspects pharmacologiques et cliniques de la kétamine	37
III.1.1. Histoire, statut légal et usage mondial	37
III.1.2. Propriétés pharmacologiques	39
III.1.2.1. Données de pharmacocinétiques	39
III.1.2.2. Mécanisme d'action.....	40
III.1.3. Indications	42
III.1.3.1. Utilisation en anesthésie.....	42
III.1.3.2. Indications psychiatriques	43
III.1.3.3. Indications antalgiques	44
III.1.4. Effets indésirables et contre-indications	49
III.1.5. Mésusage et dépendance.....	49
III.2. Hépatotoxicité de la kétamine.....	51

III.2.1. Mécanismes physiopathologiques de l'atteinte.....	51
III.2.1.1. Effets directs sur les hépatocytes.....	51
III.2.1.2. Mécanismes cellulaires impliqués.....	52
III.2.2. Manifestations cliniques et pathologiques.....	53
III.2.3. Données issues de la littérature.....	54
III.2.3.1. Rapports de cas : utilisations thérapeutiques.....	54
III.2.3.2. Rapports de cas : usages récréatifs.....	54
III.2.4. Facteurs de risque de l'hépatotoxicité à la kétamine.....	55
III.2.4.1. L'alcool.....	55
III.2.4.2. COVID 19.....	55
III.3. Surveillance de la toxicité liée à la kétamine.....	56
III.3.1. Pharmacovigilance et kétamine.....	56
III.3.2. Addictovigilance et kétamine.....	58
III.4. Prise en charge et prévention.....	59
III.4.1. Stratégies de surveillance et de diagnostic.....	59
III.4.2. Conduite à tenir face à une hépatotoxicité induite par la kétamine.....	60
III.4.3. Prévention et recommandations de bon usage.....	60
III.5. Notification aux vigilances sanitaires concernées.....	61
Conclusion.....	62
Références bibliographiques.....	63
Annexes.....	72
Serment De Galien.....	76

Table des illustrations

Figure 1 : Anatomie segmentaire du foie	19
Figure 2 : Coupe histologique d'un lobule hépatique	20
Figure 3 : Anatomie des voies biliaires	22
Figure 4 : Structure chimique de la phéncyclidine	37
Figure 5 : Structure chimique de la kétamine.....	38
Figure 6 : Structure d'un récepteur NMDA	40
Figure 7 : Actions neuropharmacologiques de la kétamine et effets cliniques en résultant ..	46
Figure 8 : Organisation de la pharmacovigilance	57

Table des tableaux

Tableau 1: Les différents types d'atteintes hépatiques adapté de la publication <i>Drug-induced liver injury – Types and Phenotypes</i> dans <i>The New England Journal of Medicine</i>	25
Tableau 2: Phénotypes des lésions hépatiques induites par les médicaments adapté de la publication <i>Drug-induced liver injury – Types and Phenotypes</i> dans <i>The New England Journal of Medicine</i>	27
Tableau 3 : Valeurs de référence des marqueurs hépatiques	35
Tableau 4 : Les différents modes d'action de la kétamine issu de <i>Ketamine : repurposing and redefining a multifaced drug</i> de D.E.Potter et M.Choudhury.....	42
Tableau 5 : Indications de la kétamine	47

Introduction

Le foie est un organe central de l'homéostasie, jouant un rôle essentiel dans le métabolisme et la détoxification de l'organisme. Grâce à sa double vascularisation et à sa structure histologique complexe, il assure la biotransformation de nombreuses substances endogènes (glucides, lipides, protéines, hormones) et exogènes, notamment les médicaments et autres xénobiotiques. Cette activité repose sur un système enzymatique performant, dominé par les cytochromes P450, capables de transformer des molécules lipophiles en composés plus hydrosolubles, facilitant ainsi leur élimination.(1)

Ces réactions métaboliques peuvent cependant aboutir à la formation de métabolites réactifs susceptibles d'endommager les hépatocytes ou les voies biliaires. Par ailleurs, en raison de sa forte vascularisation, le foie est exposé à un flux constant de substances potentiellement toxiques, ce qui en fait une cible privilégiée des atteintes médicamenteuses. La toxicité hépatique d'origine médicamenteuse constitue ainsi une préoccupation majeure en pharmacovigilance, que ce soit dans le cadre du développement pharmaceutique ou après la commercialisation des médicaments. Elle est responsable de l'arrêt de développement de nouvelles molécules, de restrictions d'usage, voire du retrait de certains médicaments du marché.(2,3)

Cliniquement, la toxicité hépatique médicamenteuse se manifeste selon des formes variées, allant de simples anomalies biologiques transitoires à une insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation. Les mécanismes impliqués sont multiples : production de métabolites réactifs, stress oxydatif, altération de la fonction mitochondriale ou perturbation des transporteurs biliaires. En France, une étude a estimé l'incidence des hépatopathies médicamenteuses symptomatiques à environ 14 cas pour 100 000 habitants par an, avec un taux d'hospitalisation de 12 % et une létalité de 6 %.(4,5)

Dans un contexte où de nouvelles molécules émergent et où les usages de substances existantes se diversifient, l'attention portée à ces toxicités doit être renforcée. La kétamine en est une illustration emblématique. Connue depuis les années 1960 pour ses propriétés anesthésiques et dissociatives, cette molécule connaît aujourd'hui un regain d'intérêt pour ses applications en psychiatrie (notamment dans la dépression résistante) et en traitement de la douleur chronique, tout en faisant l'objet d'un usage récréatif croissant. Ces nouvelles pratiques, souvent caractérisées par des doses répétées ou prolongées, modifient le profil d'exposition initialement envisagé lors de son utilisation anesthésique ponctuelle.(6,7)

Depuis plusieurs années, il a été mis en évidence une toxicité hépatique liée à la kétamine, en particulier lors d'expositions prolongées ou à fortes doses. Les études cliniques et expérimentales rapportent des perturbations du bilan hépatique et des lésions histologiques, le plus souvent de type cholestatique, pouvant évoluer vers des atteintes sévères et parfois irréversibles. Ces effets hépatiques s'ajoutent aux complications urologiques décrites chez les usagers chroniques de kétamine.(7,8)

La présente thèse s'inscrit dans cette problématique et s'articule en trois parties :

Un rappel des fondements anatomiques et physiologiques du foie, organe clé du métabolisme et de la détoxification ;

Une exploration de la toxicité hépatique médicamenteuse, de ses mécanismes, de ses formes cliniques et des facteurs de susceptibilité ;

Un focus sur la kétamine, retraçant son histoire, ses usages thérapeutiques et récréatifs, et les données actuelles sur sa toxicité hépatique. Il sera enrichi d'une description des systèmes de surveillance tels que la pharmacovigilance et l'addictovigilance dont le rôle est essentiel pour détecter précocement les signaux d'alerte, informer les professionnels de santé et adapter les stratégies de prévention et de prise en charge.

I. Le foie

Le foie est un organe appartenant au système digestif. Il pèse environ 1,5 kg et mesure 28 centimètres de large, 8 centimètres de haut et 16 centimètres de profondeur, ce qui fait de lui un des organes les plus volumineux du corps humain ; il représente 2 % du poids corporel d'un individu adulte. Il est situé dans la partie supérieure droite, sous le diaphragme.(9)

I.1. Anatomie segmentaire

Le foie se compose de deux lobes séparés fonctionnellement : le droit plus volumineux que le gauche.

Ces 2 lobes sont séparés anatomiquement par le ligament suspenseur falciforme (il permet d'attacher le foie au diaphragme et à la paroi abdominale) et entre ces deux lobes se trouvent : le lobe caudé et le lobe carré, eux-mêmes séparés par le sillon du hile du foie.(10) Chaque lobe est segmenté en 4, les segments I à IV pour le foie gauche et les segments V à VIII pour le foie droit.(11)

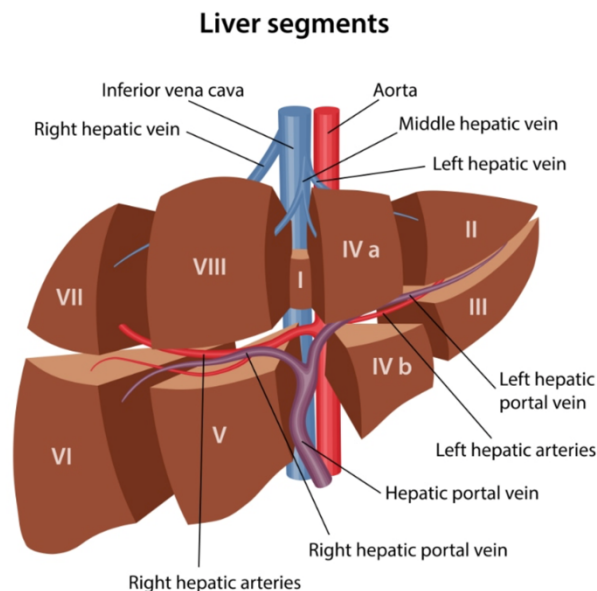


Figure 1 : Anatomie segmentaire du foie (12)

I.2. Anatomie vasculaire

Chez l'adulte le foie contient plus de 10 % du volume sanguin total, il va également être traversé par environ 1,4 L de sang par minute, il est ainsi un des organes les plus densément vascularisés du corps. Il reçoit la totalité du sang veineux provenant du tube digestif, les médicaments administrés *per os* passent par le foie *via* la veine porte où ils vont être métabolisés, il s'agit de l'effet de premier passage hépatique.

L'artère hépatique et la veine porte sont les deux vaisseaux majeurs du foie. Une fois à l'intérieur du foie, la veine porte et l'artère hépatique se divisent afin de former un réseau dense de vaisseaux très fins.

L'artère hépatique apporte le sang chargé de l'oxygène nécessaire pour les cellules, il s'agit de l'artère hépatique moyenne prenant naissance au niveau du tronc coélique. Il se peut que

certaines individus possèdent 2 autres artères hépatiques : l'artère hépatique droite, qui naît de l'artère mésentérique supérieure et l'artère hépatique gauche qui naît de l'artère gastrique gauche.

La veine porte naît de la convergence de la veine mésentérique supérieure, la veine mésentérique inférieure et de la veine splénique. La veine porte sert au transport d'éléments provenant de l'estomac, des intestins, de la rate et du pancréas, qui seront alors transformés lors de leur passage au travers du foie. Pour quitter le foie après les différents échanges, le sang emprunte 3 veines sus-hépatiques qui se déversent dans la veine cave inférieure.

I.3. Anatomie histologique

Le foie est en lobules hexagonaux comportant des hépatocytes disposés en travées radiales. Les lobules ont la forme de polyèdres allongés d'environ 1mm. Nous retrouvons au centre du lobule, la veine centro-lobulaire. Aux angles, composés du tissu conjonctif, il y a les espaces portes ou espaces de Kiernan.

Chaque espace de Kiernan va contenir :

- Une branche de la veine porte,
- Une ou deux branches de l'artère hépatique,
- Des lymphatiques,
- Un ou plusieurs canaux biliaires.

Le sang, provenant des branches de la veine porte et de l'artère hépatique, se dirige vers la veine centro-lobulaire en parcourant les différents capillaires radiaux, disposés entre les rangées d'hépatocytes : les travées de Remak. Les capillaires radiaux sont composés de cellules de Kupffer appartenant au système réticulo-histiocytaire.(13)

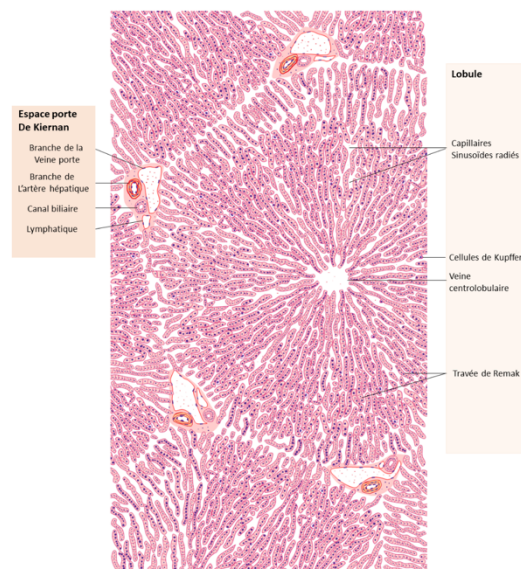


Figure 2 : Coupe histologique d'un lobule hépatique (14)

Les hépatocytes sont des cellules de formes polyédriques mesurant environ 20 à 30 μm . Ils sont composés d'un noyau rond représentant environ 10 % du volume cellulaire. Il se peut que certains hépatocytes possèdent 2 noyaux.

Le cytoplasme des hépatocytes est composé de nombreux organes ayant d'importantes fonctions :

- Le réticulum endoplasmique lisse qui est le lieu de nombreuses réactions biochimiques telles que l'oxydation et la détoxification des substrats, la synthèse d'acides biliaires et de cholestérol ou encore la dégradation de l'hème.
- Le réticulum endoplasmique glandulaire où les protéines tels que l'albumine, les facteurs de coagulation et les enzymes comme la glucose-6-phosphatase sont synthétisés.
- L'appareil de golgi qui sert de transporteur ou bien de stockage.
- Les mitochondries sont présentes en grand nombre dans l'hépatocyte, elles permettent de fournir l'énergie nécessaire grâce à la phosphorylation oxydative notamment. Dans la matrice mitochondriale a lieu le cycle de Krebs et la bêta-oxydation des acides gras.
- Les lysosomes contiennent des enzymes protéolytiques et servent de stockage du fer en ferritine.(15)

I.4. Les voies biliaires

Les voies biliaires représentent l'ensemble des canaux permettant l'évacuation de la bile sécrétée par le foie vers le tube digestif.

La bile est produite par le foie et recueillie à l'intérieur de celui-ci par les canaux biliaires qui se réunissent afin de former à gauche : le canal hépatique gauche et à droite : le canal hépatique droit, ces deux canaux se rassemblent pour former le canal hépatique commun, au niveau du hile hépatique. Celui-ci rencontre le canal cystique au niveau de l'abouchement de la vésicule biliaire. La réunion du canal hépatique commun et du canal cystique forme le canal cholédoque, également appelée voie biliaire principale, qui termine son chemin dans le duodénum.

Dans le pancréas, le canal cholédoque va rejoindre le canal de Wirsung (canal excréteur du pancréas) au niveau de l'ampoule de Vater qui est fermée par un muscle : le sphincter d'Oddi, puis il finira dans le duodénum.(16)

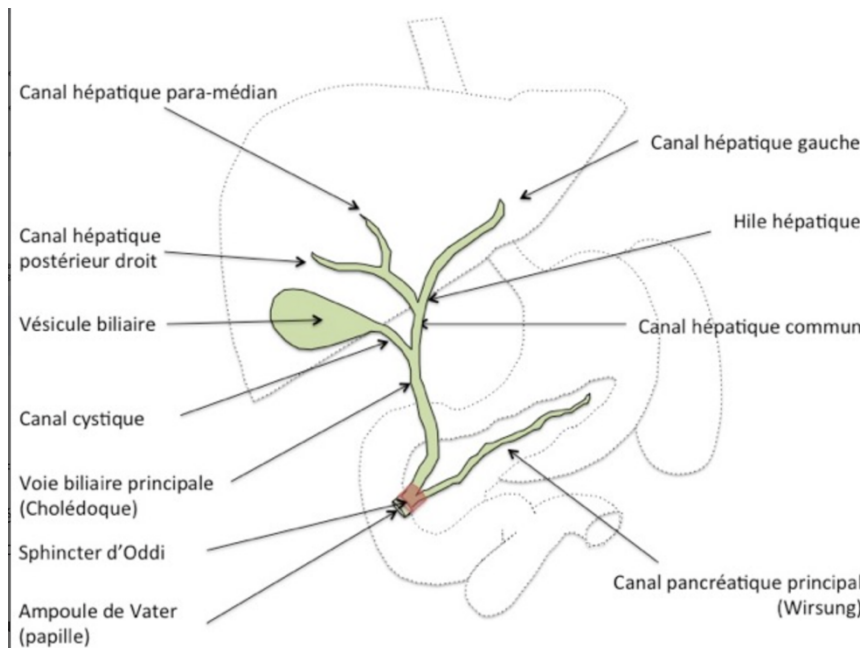


Figure 3 : Anatomie des voies biliaires (17)

I.5. Fonctions hépatiques

Un grand nombre de substances contenues dans le sang, issues de la digestion ou de l'activité des organes du système digestif parviennent au foie grâce à la veine porte. Les hépatocytes absorbent ces diverses substances et les transforment chimiquement grâce à des enzymes spécifiques. Ces modifications ont différents rôles.

I.5.1. Stockage et répartition des nutriments

Les glucides ou sucres (glucose, galactose, fructose) sont transformés en glycogène et stockés dans les hépatocytes. Le foie a la capacité de transformer le glycogène en glucose et de le libérer dans la circulation sanguine en fonction des besoins de l'organisme. Lorsque le stock de glycogène est épuisé, les hépatocytes utilisent les acides aminés afin d'obtenir du glucose, c'est le phénomène de néoglucogenèse.

La synthèse lipidique se fait principalement dans le foie. En effet, deux tiers du cholestérol est obtenu par synthèse hépatique. Il existe un grand nombre d'étapes enzymatiques à cette synthèse, certaines ont pour rôle de limiter la concentration du cholestérol dans l'organisme. C'est le cas de l'HMG-CoA réductase, l'inhibition de cette enzyme permet une diminution de la synthèse de cholestérol.

Afin d'atteindre d'autres tissus pour être utilisé, le cholestérol est incorporé à des lipoprotéines les HDL et les VLDL. Les LDL, produits par l'intestin grêle, ont pour rôle de ramener le cholestérol dans le foie, s'il y a un déficit, cela va entraîner une accumulation de cholestérol dans le sang entraînant alors la production de plaques d'athérome.(18)

I.5.2. Synthèse des protéines

Les protéines de l'alimentation pénètrent dans le foie par l'intermédiaire de la veine porte et sont dégradées en acides aminés. Les protéines sont éliminées dans la circulation générale où elles forment les protéines plasmatiques.

L'albumine est la protéine la plus importante, elle sert de transporteur de certaines substances liposolubles et est aussi responsable de la pression oncotique.

Le foie synthétise également les protéines de la coagulation et joue un rôle important dans l'équilibre entre la synthèse de protéines pro-coagulante et anti-coagulante. Une insuffisance hépatique peut ainsi entraîner un déficit de la coagulation avec des saignements importants. Les protéines de l'inflammation telle que la CRP proviennent également du foie, tout comme certains facteurs de croissance favorisant la croissance tissulaire, le renouvellement et la différenciation tissulaire. Leur rôle est d'une grande importance dans la capacité du foie à se régénérer. (18)

I.5.3. Production de la bile

Les hépatocytes synthétisent continuellement de la bile, c'est un liquide de couleur jaune contenant divers composants tels que la bilirubine, des acides biliaires ou encore du cholestérol. La bile a pour fonctions majeures de faciliter la digestion et d'éliminer les déchets tels que l'hémoglobine et l'excès de cholestérol.

Environ 50 % de la bile sécrétée entre les différents repas est éliminée directement dans l'intestin grêle *via* le canal cholédoque, l'autre partie est alors amenée dans la vésicule par le canal cystique pour y être stockée. (18)

I.5.4. Détoxification

Des substances toxiques pour l'organisme atteignent le foie ; celui-ci a pour rôle de les transformer en produits non toxiques avant leur élimination.

C'est le cas de l'ammoniaque, produit lors de la décomposition des substances du tube digestif et qui possède une neurotoxicité. L'ammoniaque est dégradée par les hépatocytes en urée qui sera éliminée dans les urines.

La destruction des globules rouges dans la rate entraîne une dégradation de l'hémoglobine qui produit de la bilirubine libre, toxique et nocive. Lorsqu'elle arrive dans le foie, la bilirubine libre va être transformée en bilirubine conjuguée qui est, elle, non toxique. Elle sera ensuite déversée dans la bile.(18)

I.5.5. Métabolisme des médicaments

Le foie est le principal organe du métabolisme des médicaments, il joue ainsi un rôle crucial dans la biotransformation des substances ingérées. D'une manière générale, les biotransformations sont des réactions de défense de l'organisme qui conduisent à des molécules moins toxiques et moins actives que la molécule parente. Néanmoins, les métabolites peuvent aussi être plus actifs ou plus toxiques que le médicament administré. Lorsque le principe actif est inactif et que son métabolite est actif, le médicament est appelé « prodrogue ». Par exemple, le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir, métabolite actif qui produit ainsi l'effet thérapeutique souhaité.

La métabolisation d'un médicament peut se faire de diverses manières telles que : oxydation, réduction, hydrolyse, conjugaison ou encore isomérisation, le but étant de faciliter l'excrétion par une augmentation de l'hydrophilicité des substances.(19)

La première étape du métabolisme est la phase 0, elle concerne l'entrée des xénobiotiques et des molécules endogènes dans les hépatocytes depuis la circulation sanguine. Cette entrée est effectuée par un mécanisme passif, facilitée ou actif, dans ce cas les xénobiotiques

peuvent utiliser des transporteurs spécifiques variant selon la nature du xénobiotique transporté.

La phase I du métabolisme est dédiée à la fonctionnalisation des xénobiotiques, ce qui conduit à une formation de métabolites. Ces réactions incluent l'oxydation, la réduction et l'hydrolyse et sont principalement réalisées par les enzymes du cytochrome P450 (CYP), représentant 75 % des enzymes de la phase I. La monooxygénation par les CYP est essentielle pour de nombreux xénobiotiques, mais elle peut parfois produire des métabolites réactifs qui, du fait de leur haute réactivité chimique, peuvent se lier de manière covalente à des macromolécules cellulaires telles que des protéines ou des acides nucléiques, ce qui peut entraîner des effets délétères sur les fonctions cellulaires.(20)

La phase II, quant à elle, est axée sur la conjugaison des métabolites issus de la phase I, afin d'augmenter leur hydrophilicité et de faciliter leur élimination. Cette phase implique des enzymes telles que des glucuronosyltransférases, les glutathion-S-transférases et les époxyde-hydrolases. L'action combinée des phase I et II assure une métabolisation efficace des xénobiotiques et réduit les risques de toxicité.

La phase III est caractérisée par l'action des transporteurs membranaires actifs qui facilitent l'élimination des métabolites hors des cellules en les dirigeant vers la circulation sanguine, puis vers les fèces, les urines ou la bile. Les transporteurs impliqués se répartissent en 2 groupes principaux :

- Les transporteurs de la phase IIIa, qui sont des transporteurs d'efflux ATP-dépendants situés au niveau canaliculaire. Ils sont responsables de la sécrétion des xénobiotiques solubles et/ou de leurs métabolites dans la bile pour une élimination digestive.
- Les transporteurs de la phase IIIb, qui sont des transporteurs sinusoïdaux responsables de l'efflux des composés endogènes et des xénobiotiques des hépatocytes vers la circulation sanguine facilitant ainsi leur élimination par voie rénale.(20)

II. Toxicité hépatique médicamenteuse

Le foie, organe essentiel du métabolisme, est particulièrement vulnérable aux effets de nombreux médicaments. Après leur administration, les médicaments peuvent en effet entraîner différents dommages et lésions au niveau hépatique. De plus, la polymédication, très présente dans notre société est un risque majeur de survenue d'effets néfastes induits par les médicaments.(20)

II.1. Profil des atteintes

Les atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse représentent environ 8000 cas par an en France et impliquent plus de 1300 molécules. Elles constituent la première cause de retrait du marché de médicaments, d'insuffisance hépatique, d'arrêt des essais thérapeutiques ainsi qu'une des premières causes de mortalité iatrogène.

Tableau 1: Les différents types d'atteintes hépatiques adapté de la publication *Drug-induced liver injury – Types and Phenotypes* dans *The New England Journal of Medicine*

Variable	Hépatotoxicité directe	Hépatotoxicité idiosyncrasique	Hépatotoxicité indirecte
Fréquence	Souvent	Rare	Indéterminée
Lié à la dose	Oui	Non	Non
Prédictible	Oui	Non	Partiellement
Reproductible dans le modèle animal	Oui	Non	Pas habituellement
Délai d'apparition	Rapide (quelques jours)	Variable (jours ou années)	Retardé (mois)
Phénotypes	Nécrose hépatique aiguë, élévation des enzymes sériques, obstruction sinusoidale, stéatose hépatique aiguë, régénération nodulaire	Hépatite hépatocellulaire aiguë, hépatites cholestatique ou mixte, cholestase pure, hépatite chronique	Hépatite aiguë, hépatite d'origine immune, stéatose hépatique, hépatite chronique
Molécules impliquées communément	Hautes doses de paracétamol, niacine, aspirine, cocaïne, amiodarone en IV, méthotrexate en IV, chimiothérapie	Amoxicilline/Acide clavulanique, céphalosporines, isoniazide, nitrofurantoïne, minocycline, fluoroquinolones, macrolides	Agents antinéoplasiques, glucocorticoïdes, anticorps monoclonaux, inhibiteurs des protéines kinases
Cause	Hépatotoxicité intrinsèque lors d'administration de molécules à hautes doses	Réaction métabolique ou immunologique idiosyncrasique	Action indirecte de molécules sur le foie ou le système immunitaire

On classe généralement les lésions hépatiques en deux groupes : les atteintes directes et idiosyncrasiques. Cependant un troisième groupe a récemment été décrit, les atteintes indirectes, comme on peut le constater sur le Tableau 1. (21)

II.1.1. Atteintes directes

L'apparition d'une lésion hépatique directe est provoquée par des agents toxiques pour le foie. La survenue de l'atteinte est généralement courte, de l'ordre de 1 à 5 jours après l'administration du médicament à doses thérapeutiques ou à des doses plus élevées, notamment lors de surdosage volontaire ou accidentel.

Le plus fréquemment, dans les cas d'atteintes hépatiques directement induites par les médicaments, on retrouve une élévation des enzymes sériques sans ictère, une élévation des ALAT et des PAL avec une bilirubinémie normale et peu ou pas de symptômes ; traduisant une cytolyse à l'origine d'un passage anormalement élevé des enzymes des hépatocytes vers la circulation sanguine.

En principe les symptômes disparaissent spontanément et le bilan biologique tend à se normaliser après l'arrêt du médicament ou après une diminution de la dose administrée, on parle dans ce cas d'adaptation de l'organisme. Cela peut être dû à une modification de l'activité enzymatique du métabolisme des médicaments ou une diminution des réactions d'hypersensibilité.

Cependant, dans certains cas, il n'existe pas d'adaptation et il s'en suit une aggravation du bilan biologique et des symptômes avec l'apparition d'un ictère. (21)

II.1.2. Atteintes idiosyncrasiques

On retrouve une hépatotoxicité idiosyncrasique lorsque le toxique administré ne présente à la base peu ou pas de toxicité et n'entraîne que dans de rares cas des lésions hépatiques.

Les lésions sont imprévisibles, indépendantes de la dose administrée et ne sont pas reproductibles sur le modèle animal.

L'apparition des symptômes se fait à un délai variable et non prévisible.

Une atteinte hépatique idiosyncrasique peut être associée à des caractéristiques immunoallergiques comme une éruption cutanée, de la fièvre, une éosinophilie ou encore des signes d'hypersensibilité médicamenteuse représentant l'ensemble des signes cutanés ou systémiques. Dans de rares cas graves, l'atteinte s'intègre dans un tableau de syndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*). (21) Dans le cas d'une réaction immunomédiée, la réaction apparaît entre 1 et 8 semaines après l'introduction du toxique incriminé ou 1 à 2 jours en cas de réexposition. (22)

Les atteintes à caractère immunoallergique présentent généralement quelques similitudes comme la rareté de l'évènement, l'absence de lien de causalité entre l'effet entraîné et la dose administrée, une apparition soudaine des symptômes quelques semaines à plusieurs mois après l'administration, des signes cliniques d'hypersensibilité, la présence dans le sérum d'anticorps spécifiques et la réapparition, plus rapide, des signes cliniques en cas de ré-administration du produit. (23)

II.1.3. Atteintes indirectes

L'hépatotoxicité indirecte fait référence à une toxicité traduisant l'action du médicament (ce qu'il fait), par opposition à la toxicité directe due aux propriétés toxiques d'un composé (ou ses métabolites) ou à la toxicité idiosyncrasique. Ce type de lésion peut correspondre à l'induction d'une nouvelle maladie hépatique ou à l'aggravation d'une maladie préexistante, comme le déclenchement d'une hépatite à médiation immunitaire, ou l'aggravation d'une hépatite B, d'une hépatite C ou d'une stéatose hépatique.

Ainsi, les phénotypes des lésions hépatiques indirectes sont ceux de la maladie ou de la prédisposition. (21)

Les atteintes hépatiques indirectes sont beaucoup plus fréquentes que les formes idiosyncrasiques, et peuvent être vues comme une réaction commune à une classe de médicaments (par exemple, antiTNF ou les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire), plutôt que comme une réaction rare et imprévisible.

Considérer ce type d'atteinte a permis d'élargir la notion d'hépatotoxicité en permettant d'expliquer certaines aggravations d'affections hépatiques (comme une immunomodulation entraînant une réactivation de l'hépatite B), ou des prédispositions aux lésions hépatiques. Des explications concernant la pathogénèse des atteintes hépatiques indirectes existent et dans la plupart des cas, il est généralement possible de prévenir et traiter ce type d'atteinte.

II.2. Phénotypes des lésions hépatiques médicamenteuses

Les trois types d'atteintes hépatiques induites par les médicaments peuvent se manifester par des profils cliniques (phénotypes) nettement distincts comme illustré par le Tableau 2.(21)

Tableau 2: Phénotypes des lésions hépatiques induites par les médicaments adapté de la publication *Drug-induced liver injury – Types and Phentypes* dans *The New England Journal of Medicine*

Phénotypes	Type d'atteinte	Délai d'apparition	Modifications enzymatiques	Molécules incriminées	Commentaires
Hépatite nécrosante aiguë	Directe	Jours	Marquée, soudaine élévation ALAT, légère élévation des PAL + bilirubine	Paracétamol, aspirine, niacine, ecstasy	Souvent du à une overdose
Élévation des enzymes	Directe	Jours à mois	Légère à modérée élévation des PAL et ALAT	Plusieurs molécules	Généralement transitoire et asymptomatique
Hépatite aiguë	Idiosyncrasique, indirecte	Jours à mois	Élévation importante des ALAT et modérée des PAL	Isoniazide, diclofénac	Taux de mortalité élevé
Hépatite cholestatique	Idiosyncrasique	Semaines à mois	Élévation importante des PAL et modérée des ALAT	Amoxicilline-Acide clavulanique, céfazoline	Prurit précoce et important
Hépatite mixte	Idiosyncrasique	Jours à mois	Élévation modérée des PAL et ALAT	Triméthoprime-sulfaméthoxazole, phénytoïne	Généralement bénin, résolution spontanée
Hépatite chronique	Idiosyncrasique, indirecte	Mois à années	Élévation modérée des ALAT et de la bilirubine	Diclofénac, nitrofurantoïne, minocycline	Début insidieux, peut nécessiter la prise de glucocorticoïdes
Cholestase pure	Inconnue, peut - être idiosyncrasique	Mois	Élévation modérée des ALAT et légère des PAL	Stéroïdes anabolisants, œstrogènes	Prurit précoce et prolongé

Stéatose hépatique aiguë, acidose lactique et insuffisance hépatique	Directe	Jours à mois	Acidose lactique, élévation modérée des ALAT et insuffisance hépatique	Stavudine, linézolide, aspirine (Syndrome de Reye)	Insuffisance mitochondriale, pancréatite
Stéatose hépatique non alcoolique	Indirecte, directe	Mois	Élévation légère des ALAT et modérée des PAL	Glucocorticoïdes, tamoxifène, halopéridol	Asymptomatique, stéatose hépatique visible à l'échographie
Syndrome d'obstruction sinusoidal	Directe	Semaines	Élévation variable des enzymes	Agents cancérigènes, busulfan, gemtuzumab	Hépatomégalie, prise de poids, œdème, ascite
Hyperplasie nodulaire régénérative	Directe	Années	Élévation minimale des ALAT et PAL	Thioguanine, azathioprine, oxaliplatine	Hypertension portale non cirrhotique

II.2.1. La nécrose hépatique aiguë

Il s'agit de la forme d'hépatotoxicité directe la plus courante. Ce type d'atteinte survient rapidement après l'instauration d'un médicament ; le plus souvent après une dose unique importante ou une augmentation de la dose. On constate une élévation importante des ALAT et modérée des PAL. Lors de cas graves, on peut avoir une atteinte de la coagulation.

D'un point de vue histologique, on observe une nécrose centro-lobulaire ou panlobulaire avec un léger état inflammatoire.(21) Les premiers signes de dysfonctionnement apparaissent rapidement, puis s'en suit généralement un léger ictère. Les poumons, les reins ou encore le cerveau peuvent également être affectés.

Les premiers symptômes sont notamment les nausées, les vomissements associés à des douleurs abdominales, un état de confusion avec des somnolence et parfois le coma. (24) Cette atteinte peut avoir une issue fatale mais le plus souvent, l'état du patient s'améliore rapidement parallèlement à la normalisation des enzymes sériques. Les toxiques les plus souvent incriminés sont le paracétamol, l'aspirine, l'amiodarone ou encore des antinéoplasiques.(21)

II.2.2. L'hépatite aiguë

Il s'agit du phénotype le plus classique des atteintes idiosyncrasiques. Le délai d'apparition des symptômes est généralement entre 5 et 90 jours.

Les symptômes et l'évolution de l'atteinte peuvent se confondre avec une hépatite virale avec des symptômes tels que des nausées, fatigue, perte d'appétit, des douleurs abdominales, des urines foncées ou encore un ictère. Les ALAT sont très nettement augmentées (de 5 à 50N) tandis que les PAL ne subissent qu'une légère élévation.

Les modifications histologiques sont semblables à une hépatite virale aiguë avec une prédominance d'éosinophiles. Une lésion hépatique aiguë due à un médicament, associée à

un ictère entraîne dans 10 % des cas un décès. Les principaux médicaments responsables sont l'isoniazide, la nitrofurantoïne ou encore le diclofénac. (25)

II.2.3. L'hépatite chronique

On parle d'hépatite chronique lorsque l'atteinte hépatique persiste pendant au moins six mois. C'est une forme assez rare de lésion hépatique induite par les médicaments (environ 5 % des cas). En effet, On retrouve une élévation des enzymes sériques avec les ALAT à au moins 2N, avec une légère élévation des PAL et de la bilirubine.(26)

De nombreux agents entraînant des lésions hépatiques aiguës sont également à l'origine des hépatites chroniques. On retrouve souvent la présence d'auto-anticorps, particulièrement lors d'atteinte sévère et il est alors important d'exclure toute hépatite auto-immune possible. Des molécules comme la méthyl dopa, la nitrofurantoïne, les statines ou encore le fénofibrate sont capables de provoquer des lésions hépatiques chroniques avec une origine auto-immune. Dans ce cas, le recours à des corticoïdes afin de réduire les symptômes et favoriser la guérison est possible. Après l'arrêt des corticoïdes, une surveillance est nécessaire pendant au minimum 6 mois.(21)

II.2.4. L'hépatite cholestatique

Les hépatites cholestatiques sont marquées par des douleurs abdominales, un prurit, un ictère et parfois un de la fièvre pouvant orienter le diagnostic vers une obstruction des voies biliaires. On retrouve également une élévation modérée ou nettement augmentée des PAL ainsi qu'une élévation des γ -GT et des transaminases.

Sur le plan histologique, des lésions des voies biliaires, une cholestase dans les canaux biliaires de petite taille et une nécrose des hépatocytes sont observées.

Dans certains cas l'évolution peut être défavorable notamment lors de la perte des voies biliaires associée à une résolution tardive et des enzymes plasmatiques élevées. De fait, l'issue peut être dramatique avec un recours à la transplantation hépatique ou dans le pire des cas, le décès. Les molécules les plus couramment responsables sont l'amoxicilline/acide clavulanique, les céphalosporines, la terbinafine ou encore l'azathioprine.(27,21)

Différents mécanismes sont impliqués dans la cholestase comme l'entrave au fonctionnement des transporteurs des acides biliaires, une désorganisation des canalicules biliaires, une modification des propriétés des membranes avec notamment une réduction de leur fluidité, ainsi qu'un dysfonctionnement des jonctions serrées entre les cellules. Ces altérations peuvent découler d'un effet direct exercé par le médicament ou bien être secondaire à une perturbation des voies de signalisation impliquées dans la régulation de l'expression, de l'activité ou du positionnement subcellulaire des transporteurs. En outre, des phénomènes de stress cellulaire, tel que le stress oxydatif sont également susceptibles de jouer un rôle déterminant dans l'induction de ces anomalies.(28)

II.2.5. L'hépatite mixte

Ce type d'atteinte peut être causé par de nombreux médicaments provoquant aussi des hépatites hépatocellulaires ou cholestatiques. Ces formes mixtes sont généralement de bon pronostic conduisant rarement vers une insuffisance hépatique.

Les médicaments pouvant causer ce type d'hépatite sont notamment les fluoroquinolones, les macrolides ou encore les sulfamides.(21)

II.2.6. Cholestase pure

La cholestase pure ou cholestase bénigne est une affection rarement induite par les médicaments. Elle se caractérise par une légère atteinte, voire une absence d'atteinte des hépatocytes.

L'état général du patient est généralement bon, on retrouve cependant un prurit intense avec un ictère important et des urines foncées. Les PAL et les ALAT sont normales ou légèrement élevées (< 2N) particulièrement lorsque les symptômes sont à leur pic. Le délai d'apparition des symptômes se fait généralement entre 1 et 6 mois après le début du traitement. L'amélioration est lente avec un ictère qui peut perdurer pendant plusieurs mois.

Les molécules que l'on retrouve impliquées dans ce type d'atteinte vont être les stéroïdes anabolisants, le plus souvent chez les hommes lors d'usage illicite pour le culturisme ou l'amélioration des performances athlétiques ou musculaires et les œstrogènes particulièrement dans les contraceptifs oraux ou encore parfois l'azathioprine et la mercaptopurine.(21,29)

II.2.7. Atteintes stéatosiques

Dans les atteintes hépatiques stéatosiques, on distingue deux origines métaboliques distinctes : les atteintes métaboliques non alcooliques et les atteintes métaboliques induites par une consommation excessive d'alcool.

Dans les cas d'atteintes non alcooliques, on parle de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et de stéatohépatite non alcoolique (NASH). La NAFLD et la NASH sont en fait deux stades d'une même pathologie caractérisée par une accumulation excessive de graisses (des triglycérides) dans les hépatocytes.

La NAFLD est le premier stade de l'atteinte stéatosique, elle correspond à une accumulation de gras dans le foie, constituant environ 5 % de celui-ci. Elle est vue comme la manifestation dudit « syndrome métabolique ». Pour rappel, le syndrome métabolique regroupe plusieurs facteurs de risque de maladie cardiovasculaire et de diabète de type 2. Un patient est atteint de syndrome métabolique s'il présente au moins trois critères parmi les 5 suivants : un périmètre abdominal >94 cm chez les hommes et >80 cm chez les femmes, une hypertriglycéridémie, un faible taux de HDL cholestérol, une hypertension artérielle et une hyperglycémie à jeun.

La NASH quant à elle est un stade avancé de la maladie de « *fat liver* ». En effet, en plus de l'accumulation importante de graisses, s'ajoute une inflammation des cellules hépatiques. Une NASH peut être compliquée d'une fibrose, cirrhose ou encore d'un carcinome hépatocellulaire.(30)

Une stéatohépatite peut également être causée par une hépatite C ou lors de traitement de chimiothérapie systémique ou encore certains traitements tels que l'aspirine, l'amiodarone, le diltiazem, les glucocorticoïdes, le valproate ou le méthotrexate. Le nombre de cas de NAFLD et de NASH ne cesse d'augmenter, ceci est corrélé avec l'augmentation de patients atteints de syndrome métabolique. En effet, la NAFLD et la NASH font désormais partie des atteintes hépatiques chroniques les plus courantes.(31)

Les stéatoses hépatiques ainsi que les stéatohépatites causées par des traitements par chimiothérapie sont également connues sous le nom de CASH (*chemotherapy associated steato-hepatitis*). Les molécules principalement responsables sont : le 5-fluorouracile (5-FU), l'irinotécan, le tamoxifène, le méthotrexate ou les glucocorticoïdes. Ces traitements de chimiothérapie inhibent la β -oxydation des acides gras entraînant un stress oxydatif et une accumulation d'espèces réactives à l'oxygène. Cette accumulation est ensuite responsable d'une peroxydation lipidique.(32)

II.3. Facteurs de risque

La toxicité hépatique induite par certains xénobiotiques résulte de mécanismes complexes, dans lesquels interviennent à la fois les propriétés intrinsèques des substances et divers facteurs individuels ou environnementaux.(33)

II.3.1. Âge et sexe

Intuitivement, les enfants ont moins de risques de développer une atteinte hépatique étant donné qu'ils présentent moins de facteurs de risque tels que l'obésité, la consommation d'alcool ou la polymédication. (34)

Il existe peu de données concernant l'hépatotoxicité de médicaments chez l'enfant, mais il faut cependant rester vigilants lors de l'administration de médicaments ayant une toxicité hépatique connue.

Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, on observe divers changements physiologiques qui amènent à diverses modifications pharmacocinétiques des médicaments tels que des variabilités au niveau de l'absorption, la distribution, le métabolisme ou encore l'élimination. Chez les patients âgés, on observe une diminution du flux sanguin hépatique, ce qui entraîne une diminution de l'élimination des médicaments. De plus, avec l'âge, le foie subit une diminution de son volume et de sa masse.(35)

L'apparition des effets indésirables graves de médicaments augmente donc souvent avec l'âge. Des données ont été obtenues dans divers pays et ne confirment pas toutes que l'âge soit un facteur de risque général. En Espagne, 46 % des personnes atteintes de lésions induites par les médicaments (DILI = *drug induce liver injury*) avaient plus de 65 ans ou plus tandis qu'aux États-Unis ce chiffre était de 16,6 %. En Islande, une étude menée sur la population montre que le nombre de DILI passe de 9 pour 100 000 chez les patients de 15-29 ans à 41 pour 100 000 chez les personnes de 70 ans ou plus. De plus, on constate que l'augmentation de l'âge chez les patients est accompagnée d'une augmentation de la prise de médicaments. De ce fait, on peut en déduire que ce n'est pas l'âge directement qui induit des DILI, mais plutôt la polymédication fréquente chez les sujets âgés.(36)

En outre, il semble que l'âge ait un impact sur le phénotype des DILI. En effet, chez les personnes jeunes, les lésions hépatiques sont plutôt de type hépatocellulaire tandis que chez les personnes âgées les atteintes sont davantage cholestatiques. L'âge avancé des patients

peut également provoquer plus de lésions hépatiques non réversibles ou chroniques, dues à une diminution de la fonction de réparation tissulaire du foie qui diminue avec l'âge.

Avec un certain nombre de médicaments, on constate de manière significative une différence d'apparition des atteintes hépatiques entre les hommes et les femmes. Ceci est dû à des variations de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique, s'expliquant par des différences d'expression des enzymes impliquées dans la transformation des médicaments.(37)

Le sexe aurait un impact sur la survenue de lésions hépatiques, les hommes étant plus prédisposés à développer des cholangites sclérosantes primitives ou des carcinomes hépatocellulaires, tandis que les femmes seraient plus touchées par les cholangites biliaires primitives ou les hépatites auto-immunes. Mais, cet effet disparaît lorsqu'il s'agit d'atteintes causées par les médicaments. Ainsi, d'après des études réalisées en Espagne, Islande et aux États-Unis, l'apparition de DILI est assez similaire entre hommes et femmes avec une proportion chez les femmes de 49 % en Espagne, 59 % aux États-Unis et 56 % en Islande.(36)

II.3.2. Consommation d'alcool

L'éthanol est quasi entièrement absorbé par le tube digestif. Si une faible partie est éliminée directement par les reins et par les poumons, la majorité de l'alcool absorbée subit un métabolisme oxydatif hépatique. Les hépatocytes transforment l'éthanol en acétaldéhyde qui est un métabolite particulièrement toxique. Chimiquement très instable, celui-ci se fixe aux protéines, aux lipides et à l'ADN, aboutissant à la formation de substances qui vont altérer le fonctionnement des cellules, en premier lieu celles du foie où il se trouve produit en grande quantité.

La consommation d'alcool est un des facteurs contribuant à la pathogénèse des hépatotoxicités induites par les xénobiotiques. En effet, celle-ci joue le rôle d'inducteur enzymatique du CYP2E1 et entraîne ainsi une diminution des concentrations cellulaires en glutathion.(38)

La consommation d'alcool chez les patients présentant une pathologie hépatique préexistante constitue un facteur de risque majeur d'aggravation de la maladie. En effet, les métabolites toxiques de l'alcool (acétaldéhyde et radicaux libres) favorisent la nécro-inflammation et accélèrent la fibrose hépatique. Ainsi, chez les patients atteints de stéatose hépatique, d'hépatite chronique ou encore de cirrhose, une consommation d'alcool même modérée peut précipiter l'évolution vers une décompensation hépatique ou encore un carcinome hépatocellulaire.(39) En effet, l'alcool augmente le stress oxydatif, stimule les voies pro-inflammatoires telles que les cytokines et altère la régénération hépatique aggravant par conséquent la fibrogénèse. (40)

Par ailleurs, la consommation d'alcool perturbe les fonctions métaboliques hépatiques telles que la néoglucogénèse, la synthèse des protéines plasmatiques et le métabolisme des médicaments. Cela conduit à une réduction de la capacité de détoxification du foie à un risque accru de toxicité médicamenteuse, notamment dans les cas de polymédication chez certains sujets.

L'alcool favorise également l'apparition de complications graves comme l'ascite, l'encéphalopathie hépatique, les hémorragies digestives ou encore l'insuffisance hépatique aiguë ou chronique.(41)

De plus, il est établi que l'alcool agit comme un cancérigène hépatique en synergie avec d'autres facteurs de risque comme le VHB, le VHC ou une cirrhose, augmentant significativement l'incidence du carcinome hépatocellulaire.(42)

D'un point de vue thérapeutique, la consommation d'alcool constitue une limite majeure à la mise en place d'une transplantation hépatique, en raison du risque de rechute après la greffe notamment. De ce fait, l'abstinence alcoolique stricte est une mesure essentielle dans la prise en charge de toute maladie hépatique.(43)

II.3.3. Polymorphisme génétique et ethnique

Une grande partie des médicaments est métabolisée par les enzymes du cytochrome P450. Parmi les nombreux gènes codant ces enzymes, une petite proportion est impliquée dans le métabolisme des médicaments, notamment CYP3A4 (le plus impliqué), CYP2D6 et CYP2C9 et 19.

Des enzymes vont aussi entrer en jeu dans le métabolisme des médicaments comme les flavines mono-oxygénase, les UDP-transférases ou les sulfotransférases. La manière dont les enzymes métabolisent les médicaments est dépendante de l'information portée par le gène codant ces enzymes, il se peut que ces gènes présentent des mutations ponctuelles, des délétions ou bien des duplications, cela définit les allèles.

Dans la population, on retrouve différentes versions alléliques donc différents génotypes c'est ce que l'on appelle le polymorphisme génétique. Les différentes mutations entraînent des variations d'expression et d'activité des enzymes entraînant des modifications dans la synthèse des enzymes métaboliques.

Le polymorphisme génétique met en lumière divers groupes de sujets dans la population, notamment concernant le CYP2D6 avec des métaboliseurs lents dus à une activité enzymatique diminuée ou, au contraire, rapide avec une activité enzymatique normale et les ultra-rapides ayant une activité enzymatique augmentée.

Les implications cliniques des variations génétiques, notamment celles qui influent sur les enzymes métaboliques et les transporteurs des médicaments, varient en importance et dépendent de plusieurs facteurs. Ces facteurs incluent l'importance de la voie métabolique affectée dans l'élimination du médicament, la forme d'administration du médicament (active ou sous forme de précurseur), l'activité pharmacologique ou toxique des métabolites, ainsi que l'indice thérapeutique du médicament.(44)

Enfin, l'ethnie peut également avoir une responsabilité dans l'apparition de DILI. En effet, des études menées sur un total de 1116 patients atteints de DILI et 2655 patients sains ont révélé une association significative entre le génotype lent de la N-acétyltransférase et une susceptibilité accrue au DILI chez les populations d'Asie de l'Est et du Moyen-Orient, tandis qu'aucune corrélation n'a été observée chez les individus de type caucasien.(27)

II.3.4. Autres facteurs

Il a été constaté, qu'indépendamment de la classe de médicaments, plus la dose administrée par voie orale était importante plus le risque d'hépatotoxicité était important, le risque étant d'autant plus important lorsque la dose administrée est élevée. Les molécules pour lesquelles il a été démontré une hépatotoxicité dépendante de la dose sont notamment le paracétamol, le diclofénac, les tétracyclines ou encore l'acide valproïque.

La durée du traitement va également avoir son importance, un traitement étendu sur plusieurs mois accentuera leur toxicité puisque les lésions occasionnées se produisent progressivement avant d'atteindre un niveau critique. Avec de nombreux médicaments, plus la durée de traitement est longue plus les dérivés toxiques produits sont importants et peuvent s'accumuler dans le foie.(37)

Concomitamment à des troubles cardio-vasculaires et respiratoires, l'obésité se complique d'atteintes hépatiques se manifestant par exemple par une accumulation de graisses au niveau du foie entraînant de fait une stéatohépatite non alcoolique.(45)

L'obésité pourrait également augmenter le risque de développer une hépatite aiguë lors de la prise de paracétamol. Il semblerait que le mécanisme impliqué soit une augmentation de la formation de métabolite réactif toxique du médicament, le NAPQI, causé par une augmentation de l'activité du CYP2E1 découlant de la stéatose hépatique elle-même causée par l'obésité.(37)

Quand un métabolite tel que le NAPQI est produit de manière excessive, cela entraîne un stress oxydatif, des dysfonctions au niveau des mitochondries ou encore une cytolysse hépatique. Le phénomène de toxicité hépatique du paracétamol en cas d'obésité est plus important lors de surdosage. Toutefois, des hépatites cytolytiques sont susceptibles d'apparaître chez des patients obèses même à doses thérapeutiques.(46) Il se peut également qu'une baisse du stock hépatique de glutathion soit mis en cause lors des hépatotoxicités associées à l'obésité. En réalité, la diminution des stocks de glutathion diminue l'aptitude de détoxifications des métabolites réactifs.

II.4. Bilan biologique

Le bilan hépatique sanguin est la pierre angulaire en cas d'atteinte hépatique ; il permet, de manière peu invasive, de caractériser le phénotype, de mesurer sa gravité, et d'évaluer sa progression ou sa réponse à un traitement.

Les prélèvements sanguins quantifient les quantités d'enzymes et substances synthétisées dans le foie. Parmi ces substances, une élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT) montrent la présence d'une cytolysse ou une inflammation hépatique.(47)

Les gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT) montrant une inflammation ou une cytolysse hépatique ou bien un dysfonctionnement (blocage) au niveau des voies biliaires.

Une hausse des phosphatases alcalines (PAL) met en évidence une cholestase qui peut être induite par une hépatite, une cirrhose ou encore un cancer.

Une élévation pathologique de la bilirubine dans l'organisme se manifeste cliniquement par une coloration jaune des téguments et des muqueuses ou « ictère ». On distingue deux types d'ictères selon la forme prédominante de la bilirubine en circulation : (i) les ictères à bilirubine non conjuguée, généralement liés à une hémolyse massive entraînant une production excessive de la bilirubine libre ; et (ii) les ictères à bilirubine conjuguée, résultant d'un obstacle à l'écoulement biliaire, pouvant être d'origine lithiasique, tumorale ou encore secondaire à une pathologie hépatique.(48)

Une élévation de la bilirubine dans le sang peut être induite par une obstruction des voies biliaires, des maladies hépatiques telles qu'une cirrhose, une hépatite ou encore à la suite d'une destruction massive des globules rouges (hémolyse). (49)

Une élévation de la bilirubine est un signe tardif chez l'adulte mais également un signe de gravité.(50)

L'albumine, qui est la protéine majoritaire dans le sang, sera dosée en cas de suspicion d'une maladie hépatique, si la quantité est abaissée, cela peut être le signe d'une cirrhose, une hépatite ou bien une ascite. (47)

Pour analyser la fonction hépatique, on évalue également le temps de prothrombine (TP) qui permet de calculer le rapport international normalisé (INR). Le TP et l'INR permettent de définir le temps de formation d'un caillot. Le foie est en effet un organe clé dans la synthèse de protéines nécessaire à la formation de facteurs de la coagulation.

Ainsi, un taux anormal de TP ou de l'INR peut orienter vers un trouble hépatique aigu ou chronique. En cas d'hépatite aiguë ou chronique, lorsque le TP ou l'INR subissent respectivement une diminution ou une élévation cela indique une possible insuffisance hépatique.(51)

Tableau 3 : Valeurs de référence des marqueurs hépatiques (peut varier en fonction du laboratoire)
(48)

	Valeurs
ASAT	5 à 35 UI/L
ALAT	5 à 35 UI/L
GGT	8 à 35 UI/L
PAL	30 à 100 UI/L
Bilirubine conjuguée	< 5 $\mu\text{mol/L}$ (<4 mg/L)
Bilirubine non conjuguée	<15 $\mu\text{mol/L}$
Bilirubine totale	<17 $\mu\text{mol/L}$ (<10 mg/L)
Albumine	40g/L

Pour définir le type d'atteinte hépatique idiosyncrasique, on analyse les variations des enzymes hépatiques.

Tout d'abord, l'activité ALAT (ALAT patient / ALAT N (limite supérieure)) et l'activité PAL (PAL patient / PAL N (limite supérieure)), cela permet ensuite de déterminer le rapport $R = \text{activité ALAT} / \text{activité PAL}$.

De ce fait, si $R \geq 5$, l'atteinte est de type hépatocellulaire, tandis que si $R \leq 2$, on a une forme cholestatique. Si $R > 2$ et < 5 alors on a une forme mixte.(27)

II.5. Diagnostic d'une hépatite médicamenteuse

Les symptômes décrits et pouvant caractériser une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse sont notamment : asthénie, faiblesse, nausées, douleurs abdominales (quadrant droit supérieur), prurit, éruption cutanée, ictère, anorexie ou encore une perte de poids.

Afin d'évaluer la gravité d'une lésion hépatique induite par les médicaments, il convient de catégoriser la gravité, notamment à l'aide d'une échelle en 5 points conçue par le *Drug Induced Liver Injury Network* (DILIN). Cette échelle évalue la gravité d'une lésion en fonction de : l'ictère, l'hospitalisation du patient, les signes d'insuffisance hépatique ou d'un autre organe et l'issue finale. Ainsi, on obtient :

- Stade 1 = Léger : ALAT et PAL élevées indépendamment ou les deux, bilirubine sérique totale < 2,5 mg/dL, pas de trouble de coagulation (INR<1,5) ;
- Stade 2 = Modéré : ALAT et PAL élevées indépendamment ou les deux + bilirubine sérique totale ≥ 2,5 mg/dL ou trouble de la coagulation (INR ≥ 1,5) sans élévation de la bilirubine ;
- Stade 3 = Modéré à sévère : ALAT ou PAL élevées + bilirubine sérique totale ≥ 2,5mg/dL et une hospitalisation du patient ;
- Stade 4 = Sévère : ALAT ou PAL élevées + bilirubine sérique totale ≥ 2,5mg/dL + au moins 1 des signes suivants :
 - o Ictère + symptômes depuis plus de 3 mois
 - o Signes de décompensation hépatique (INR ≥ 1,5, ascite, encéphalopathie)
 - o Défaillance d'autres organes
- Stade 5 = Mortel : Transplantation hépatique ou décès.(52)

Afin de diagnostiquer une maladie hépatique d'origine médicamenteuse, il est primordial d'exclure les autres causes d'atteintes hépatiques. Il est nécessaire d'apprécier la consommation en alcool du patient, d'envisager la possibilité d'une atteinte virale, d'une hépatite auto-immune, d'un obstacle (lithiase par exemple), de rechercher une prise importante de poids ou encore des antécédents cardiaques, de choc ou de septicémie.

Pour exclure toutes éventualités, des analyses sanguines sont à effectuer à la recherche notamment : d'IgM anti-VHA, HBsAg ou IgM anti-HBc ou les deux, anti-VHC ou ARN du VHC ou les deux, les taux d'anticorps antinucléaires (ANA) et de globuline pour exclure une hépatite auto-immune.

Pour exclure des calculs biliaires ou un ictère obstructif une imagerie de la vésicule biliaire et du système biliaire dans son ensemble est réalisée. Afin de caractériser la qualité de foie pour éliminer une stéatose hépatique alcoolique et non alcoolique, il est possible de réaliser une échographie hépatique.(53)

L'encéphalopathie hépatique est une complication d'une dysfonction hépatique aiguë ou chronique. Les mécanismes d'atteintes hépatocellulaires participent à l'apparition d'une encéphalopathie hépatique. On distingue deux types d'encéphalopathie hépatique : l'encéphalopathie hépatique minime (EHM) et l'encéphalopathie hépatique clinique (EHC). Le diagnostic d'une EHM est prédictif d'une EHC.(54)

III. Hépatotoxicité de la kétamine

III.1. Aspects pharmacologiques et cliniques de la kétamine

III.1.1. Histoire, statut légal et usage mondial

La kétamine (ou 2-(2-Chloro-phenyl)-2-méthylamino-cyclohexanone) appartient chimiquement à la classe des phénylcyclohexylamines. C'est un analogue chimique de la phéncyclidine (PCP). La PCP a été synthétisée par Harnold V Maddox du laboratoire Parker Davis aux États-Unis en 1956. Elle commence à être utilisée chez l'homme en 1958 en tant qu'anesthésiant, mais les conséquences psychotiques, parfois incontrôlables, provoquées entraînent un arrêt de son utilisation. Les états des patients en post opératoire ont été qualifiés, par le psychiatre Luby, d'états schizophréniques (6). La PCP est retrouvée pour un usage récréatif, pour ses effets psychédéliques, (6) dans la rue sous le nom de « poussière d'ange ». (55)

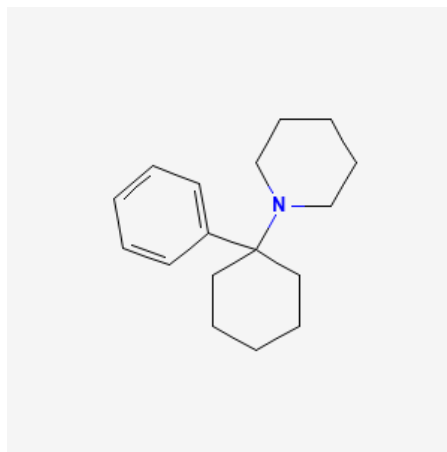


Figure 4 : Structure chimique de la phéncyclidine (56)

C'est en 1962 que Calvin Stevens du laboratoire Parke-Davis synthétise la kétamine à partir de la PCP. La kétamine agit comme un anesthésique puissant aux propriétés dissociatives, permettant d'atteindre un état d'anesthésie sans engendrer une perte totale de conscience, caractérisée par des manifestations telles que la catatonie, cataplexie et l'amnésie. En 1966, les premiers essais sur l'Homme sont réalisés sur des prisonniers volontaires sains à Jackson dans le Michigan aux États-Unis. (57) Son faible potentiel de dépresseur respiratoire et sa demi-vie courte (environ 2 à 4 heures) en font un choix privilégié en thérapeutique. En outre, cette molécule présente également des effets analgésique, anti-inflammatoire et antidépresseur. En 1970, elle obtient son autorisation de mise sur le marché sous le nom commercial Ketalar®. Elle sera grandement utilisée sur les champs de bataille de la guerre du Vietnam et dans le traitement des addictions et des troubles mentaux. C'est alors que le mésusage se développe notamment dans l'Ouest américain ; potentiellement majoré par la publication de John Cunningham Lilly décrivant son expérience de la kétamine, dans *The Scientist* en 1978. À la suite de cette publication, Ken Russel réalisa le film *Altered States* en 1980. En 1997, la kétamine entre sur la liste des stupéfiants en tant que substance à la suite d'un détournement de son utilisation pour l'usage récréatif et illicite. (55)

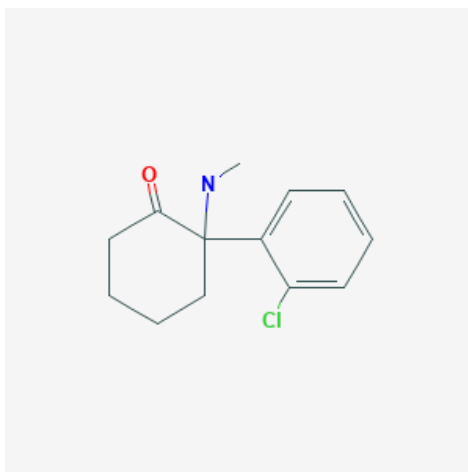


Figure 5 : Structure chimique de la kétamine(58)

Aujourd'hui, la kétamine est présente dans la réserve hospitalière. Elle est également utilisée pour l'usage vétérinaire.(59)

À des doses modérées, la kétamine provoque une sensation d'euphorie et de légèreté « cotonneuse », tandis que des doses plus importantes peuvent induire des hallucinations et des effets dissociatifs marquant une séparation entre le corps et l'esprit. Son utilisation peut également provoquer un engourdissement et une altération de la perception de l'espace. Dans certains cas, en association à de l'alcool, la prise de kétamine peut amener à des pertes de connaissance ou bien à un coma. On appelle ce phénomène le « K-hole » ou « effet trou noir » qui se caractérise par des troubles cognitifs, des pertes de mémoire, des altérations de l'humeur, des délires, des cauchemars ou encore une perte de contact à la réalité.(55)

Aujourd'hui, la kétamine est commercialisée en France sous forme d'un mélange racémique, cette solution peut être utilisée par voie intraveineuse et intramusculaire. Les isomères S et R présentent des propriétés pharmacologiques différentes. En effet, le composé dextrogyre S(+) est 4 fois plus puissant, d'un point de vue analgésique, que le composé lévogyre R(-). Cette différence s'explique par une meilleure affinité du composé S(+) pour le récepteur NMDA.(60)

La kétamine est classée sur la liste de stupéfiants.

Son usage est soumis uniquement à prescription médicale, une utilisation en dehors de ce contexte est alors interdite. Dans ce cas, l'article L3421-1 du Code de la Santé Publique prévoit des amendes (jusqu'à 3750 €) et des peines de prison (jusqu'à 1 an).

De plus, l'incitation à la consommation et au trafic de la kétamine sont interdits, l'article L3421-4 du Code de la Santé Publique prévoit des amendes (jusqu'à 75 000 €) et des peines de prison (jusqu'à 5 ans).

Le trafic en lui-même est aussi interdit, les articles 222-34 à 222-43 du Code Pénal prévoient des amendes (jusqu'à 7 500 000 €) s'accompagnant de peines de prison (jusqu'à 30 ans de réclusion criminelle).(61)

III.1.2. Propriétés pharmacologiques

III.1.2.1. Données de pharmacocinétiques

La kétamine est hautement liposoluble, possède une faible affinité pour les protéines plasmatiques et un métabolite actif ce qui lui confère son effet analgésique rémanent. Après une injection en intraveineuse, elle est rapidement distribuée vers les organes les plus vascularisés tel que le cerveau, puis elle se redistribue dans le tissu adipeux. Elle est principalement métabolisée, au niveau hépatique, par le CYP450 qui la transforme en son métabolite actif plus puissant : la norkétamine.

La norkétamine est présente dans le sang dans les 2 à 3 minutes suivant l'administration et atteint son pic de concentration en 30 minutes. De plus, elle présente une demi-vie plus longue que la kétamine : environ 12h (versus 1 à 3h). Elle est également un tiers à un cinquième de fois plus puissante que la kétamine. Par la suite, elle est hydroxylée en 6-hydroxy-norkétamine puis glucuroconjuguée au niveau hépatique avant d'être éliminée dans la bile et l'urine. Ces processus ne sont pas saturables permettant ainsi l'utilisation de la kétamine lors d'insuffisance hépatique. À moindre échelle, la kétamine est métabolisée par l'intestin, les reins et les poumons.(57)

La demi-vie de distribution de la kétamine est de l'ordre de 7 à 11 minutes donnant lieu à un effet anesthésique. Elle est ensuite distribuée dans le tissu adipeux avec une demi-vie d'élimination, après un bolus ou une IV courte, de 1 à 3 heures (pouvant engendrer les hallucinations du réveil), son volume de distribution dans ce cas est de 3L/kg. (62) Sa clairance de l'ordre de 12-20 ml/min/kg. La clairance de la kétamine est plus élevée chez les femmes que chez les hommes d'environ 20 %.(63)

Lors d'une administration répétée ou continue, la kétamine peut s'accumuler. Cependant, dans le cadre de l'analgésie post-opératoire, les doses utilisées sont très faibles, ce qui limite fortement le risque d'accumulation.(62)

Par voie orale, sublinguale ou rectale, la biodisponibilité de la kétamine est de 16 à 30 % sans différence entre le mélange racémique ou l'énantiomère S (+). Par voie intramusculaire et intraveineuse, la biodisponibilité est respectivement de 90 et 100 %.(57)

Les médicaments administrés de façon concomitante à la kétamine peuvent modifier sa cinétique et son métabolisme. En effet, la rifampicine, en tant qu'inducteur enzymatique, va augmenter le métabolisme et la clairance de la kétamine de 13 % et, de façon encore plus significative pour la norkétamine de 200 %. Tandis qu'au contraire, les inhibiteurs tel que la clarithromycine vont avoir l'effet inverse. On a également pu constater que les benzodiazépines inhibaient l'étape de N-déméthylation de la kétamine.(63)

Chez l'enfant lors d'une administration en IM, l'absorption va être plus importante que chez un adulte, ceci peut être expliqué par le manque de masse musculaire chez un enfant. En effet, le volume de distribution chez l'enfant est de 1,9 L/kg et sa demi-vie d'élimination de 100 min. Cependant ils présentent une clairance plasmatique de 16,8 ml/kg/min. Chez les enfants de moins de 4 ans, les concentrations plasmatiques de norkétamine vont être plus élevées que chez l'adulte pour une dose administrée identique.(63) Chez l'enfant, la kétamine a une biodisponibilité, par voie rectale, de 25 %.

III.1.2.2. Mécanisme d'action

D'un point de vue strictement chimique, la kétamine a une structure chirale et est composée de 2 énantiomères R et S. La base libre de la kétamine est très liposoluble, elle va par conséquent pouvoir passer la barrière hémato-encéphalique. La kétamine présente un métabolisme oxydatif, elle est donc sensible à la pharmacocinétique des autres médicaments.(64)

Le mécanisme d'action de la kétamine est complexe, elle présente une action principale glutamatergique associée à un effet antagoniste non compétitif sur les récepteurs NMDA. Toutefois, différents travaux conduisent à la qualifier de « molécule multifacettes » qui agit bien au-delà de son action glutamatergique initiale sur les récepteurs NMDA. (65)

Le glutamate est un des acides aminés les plus présents au niveau du système nerveux central. Sa libération en dehors de la synapse active des récepteurs pré et post-synaptiques au niveau des canaux ioniques.(63) Il joue un rôle important dans la mémorisation, la plasticité synaptique ou encore dans la croissance neuronale. Le glutamate est également impliqué dans certaines pathologies telles que des maladies neurodégénératives, l'épilepsie ou l'hyperalgésie.(66)

Les récepteurs NMDA sont activés par des acides aminés excitateurs, comme le glutamate. Leur activation complexe est influencée par divers facteurs tels que les ions zinc et hydrogène. Pour que le récepteur NMDA s'active, il est nécessaire qu'il subisse une phosphorylation et qu'il y est une liaison entre la glycine et le glutamate et leurs sites spécifiques respectifs. À l'état de repos, des ions magnésium présents dans le canal du récepteur bloquent l'entrée des ions calcium malgré la présence du glutamate et de la glycine. La dépolarisation des neurones provoque la libération de magnésium permettant ainsi l'entrée des ions calcium.

Cette activation des récepteurs NMDA entraîne un afflux de calcium qui stimule la production intracellulaire de messagers secondaires, des prostaglandines et d'oxyde nitrique. L'oxyde nitrique favorise la libération présynaptique de glutamate et joue un rôle clé dans la nociception ainsi que dans la neurotoxicité.

Enfin, la kétamine agit comme antagoniste des récepteurs NMDA, par conséquent, elle diminue la fréquence et la durée d'ouverture du canal calcium, bloquant ainsi l'entrée des ions calcium. (64)

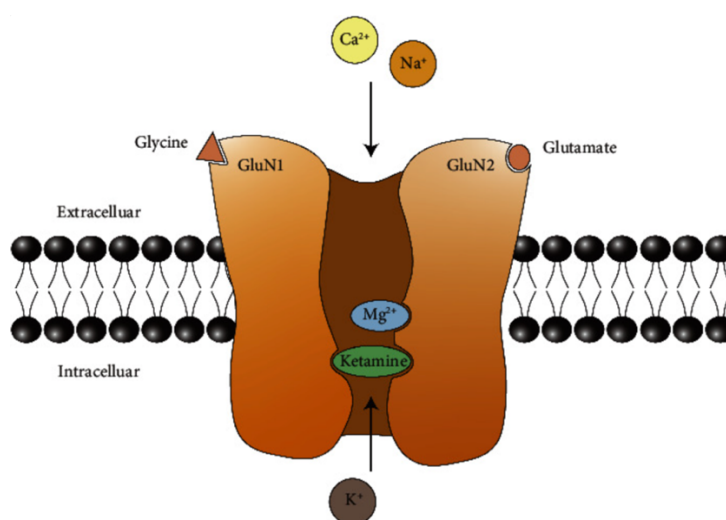


Figure 6 : Structure d'un récepteur NMDA (67)

La kétamine est un inhibiteur non compétitif du récepteur canal NMDA, et cette action est responsable de nombreuses propriétés pharmacologiques de la kétamine.

La fixation de la kétamine dans le canal induit une diminution de son temps d'ouverture ainsi qu'une diminution de sa fréquence d'ouverture.(66) L'antagonisme est plus prononcé lorsque le canal NMDA a été préalablement activé par la fixation du glutamate.

Ce phénomène pourrait expliquer pourquoi les effets analgésiques de la kétamine sont particulièrement efficaces en cas de douleurs importantes ou chroniques. (63)

Les récepteurs NMDA sont impliqués dans les phénomènes d'hyperalgésies et de sensibilisation des voies nociceptives. La liaison de la kétamine aux récepteurs NMDA bloque l'activation par le glutamate des canaux ioniques, diminue la stimulation dans le SNC et empêche la propagation du signal nociceptif dans la moelle épinière, le tronc cérébral et le cerveau.(68) La S(+) kétamine présente un fort effet analgésique et anesthésique (environ deux fois plus fort que pour le mélange racémique), cela est dû à une meilleure affinité de la S(+) kétamine pour le site intracanal phencyclidine (PCP), trois fois supérieure à la R(-) kétamine.(63)

L'action glutamatergique de la kétamine permet aussi la régulation des récepteurs AMPA (récepteurs non-NMDA) qui serait à l'origine de l'action antidépressive.(66)

La kétamine va également interagir avec des récepteurs de type cholinergique, opioïdique ou encore monoaminergique.(66)

De plus, la kétamine inhibe la recapture des catécholamines et les récepteurs muscariniques. Elle va également avoir une action agoniste des récepteurs opioïdiques μ , δ et κ .(59)

La S(+) kétamine aura plus d'affinité pour ces récepteurs opioïdes que l'isomère R(-). Certains effets psychiques de la kétamine sont dus aux récepteurs aux opioïdes κ .

La kétamine inhibe également la captation des catécholamines et stimule les neurones noradrénergiques, ce qui entraîne une hyperadrénergicité avec une libération de neurotransmetteur tels que la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine. L'isomère R(-) inhibe la captation neuronale de la noradrénaline tandis que l'isomère S(+) inhibe la captation neuronale et extraneuronale. Ce phénomène synaptique provoque un relargage important de noradrénaline dans la circulation sanguine. La kétamine agit avec le transporteur sérotoninergique, elle inhibe la captation de la dopamine et de la sérotonine. Les effets de la kétamine avec les neurones noradrénergiques sont responsables des effets hypnotiques, psychiques et analgésiques de celle-ci.

Des neurones cholinergiques situés dans l'hippocampe et le striatum permettent un contrôle sur la libération d'acétylcholine. Ces neurones peuvent également être activés par des récepteurs nicotiniques et muscariniques. La kétamine inhibe directement ces récepteurs ce qui induit les effets psychiques de la molécule.

L'inhibition de la captation de la dopamine va entraîner une augmentation des concentrations de celle-ci ce qui pourrait améliorer la libération d'acétylcholine dans l'hippocampe, mais dans certains cas, a concentrations cliniques efficaces, la kétamine peut au contraire inhiber la libération d'acétylcholine.

Le tableau 4 résume l'interaction de la kétamine avec l'ensemble des récepteurs, de manière directe et/ou indirecte.(65)

Tableau 4 : Les différents modes d'action de la kétamine issu de *Ketamine : repurposing and redefining a multifaced drug* de D.E.Potter et M.Choudhury

TABLE 1
Ketamine: multiple modes of action

Receptors	Channels and ions	Reuptake systems	Enzymes	Epigenetics
Glutamate (ionotropic)				
NMDA (NC ↓↓↓↓)	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ (↓)	Serotonin (↓) (5HT)	NO synthesis (↑) (neuronal)	miRNA (↓ or ↑)
AMPA				HDAC (↓)
Opioid (↓)	Cl ⁻ (↑)	Norepinephrine (↓) (NE)		
μ		Dopamine (↑) (DA)		
K				
σ				
GABA		GABA (↑)		
GABA _A (↑)				
Cholinergic				
Muscarinic (↓)				
Nicotinic (↓)				
Dopamine				
D ₂ (↑)				
Toll-like				
TLR4 (↓ expression)				

Abbreviations: NC, noncompetitive; GABA, gamma amino butyric acid; NO, nitric oxide; HDAC, histone deacetylase.
Activity: ↑ stimulates; ↓ inhibits.

III.1.3. Indications

La kétamine a tout d'abord été utilisée pour ses propriétés anesthésiques et un usage vétérinaire. Aujourd'hui, la kétamine fait de nouveau son apparition en thérapeutique notamment dans le traitement de la douleur (69) ou encore en psychiatrie (eskétamine)(70).

III.1.3.1. Utilisation en anesthésie

L'AMM de la kétamine donne pour indication une utilisation comme agent anesthésique seul lors d'intervention de courte durée, en injections répétées ou encore en perfusion IV afin d'obtenir une anesthésie de plusieurs heures.

La kétamine peut aussi être utilisée en tant qu'inducteur d'anesthésie préalablement à l'injection d'autres molécules anesthésiantes ou encore en tant que potentialisateur d'agents anesthésiants comme le protoxyde d'azote.(69)

Les posologies de la kétamine en tant qu'inducteur d'anesthésie sont en moyenne par voie IV de 2 mg/kg entraînant une anesthésie d'environ 5 à 10 minutes, tandis que par voie IM, la dose est de 10 mg/kg pour une anesthésie de 12 à 25 minutes. La kétamine peut aussi être administrée en perfusion IV, dans ce cas elle sera diluée à 0,1 % avant administration avec un débit de perfusion de 2 à 5 mg/kg en dose de départ ou alors en débit rapide de 120 à 150 gouttes par minutes, suivie dès la perte de connaissance à un débit ralenti à 30-60 gouttes par minutes.(71)

La kétamine administrée en anesthésie produit un effet appelé « anesthésie dissociative » ce qui signifie que le patient ne semble pas totalement endormi mais ne réagit pas aux différents stimuli. Durant une anesthésie sous kétamine, le tonus respiratoire va être conservé tout comme le débit cardiaque et les réflexes pharyngés et laryngés. (64,72)

La kétamine est un anesthésiant de choix dans les situations d'urgence ou lorsque le matériel de surveillance et les ressources sont limitées notamment sur le terrain, en dehors d'un hôpital. On l'utilise chez les patients en état de choc, souffrant d'hypotension, ayant une tamponnade mais aussi chez les grands brûlés où il est nécessaire de changer de nombreuses fois les pansements et de réaliser des greffes de peau. On utilise également la kétamine en anesthésie par voie caudale chez les enfants, associée à une anesthésie locale afin que l'analgésie en post-opératoire perdure sans les effets indésirables.(73)

III.1.3.2. Indications psychiatriques

En France, aujourd'hui, la dépression est une maladie qui touche, touchera ou a touché environ 20 % des 7-75 ans pendant leur vie. De plus en plus de résistances aux antidépresseurs sont décrites ; un patient est considéré en échec thérapeutique s'il a une ordonnance de plus de 4 lignes de traitement antidépresseur.

La recherche a permis de découvrir les effets antidépresseurs de la kétamine ce qui semble être un traitement prometteur pour les cas de dépression sévère.(74)

Ainsi, au cours des quinze dernières années, un effet protecteur psychique de la kétamine a été mis en avant . L'effet antidépresseur de la kétamine se manifeste en quelques heures contrairement aux antidépresseurs classiques où il faut patienter quelques semaines avant d'espérer les premiers effets. (6)

En effet, l'effet antidépresseur de la kétamine est très rapide, dans les 2 à 24 heures suivant l'administration. Cette rapidité de réponse permet de diminuer de 50 % les symptômes dépressifs. Une semaine après l'administration, 35 % des patients ont toujours une réponse positive. Afin de maintenir une réponse, des protocoles avec des administrations répétées sont élaborés. La kétamine est alors administrée chez les patients en échec thérapeutique ou souffrant de dépression bipolaire ou encore chez les patients ayant un risque suicidaire important. (74)

Dans la dépression, on a pu constater un dysfonctionnement du système glutamatergique. Nous savons que la kétamine est un antagoniste donc inhibe la stimulation des récepteurs glutamatergiques expliquant ainsi son effet antidépresseur.(57)

En effet, comme la kétamine présente une forte affinité pour les récepteurs NMDA, elle inhibe leur ouverture entraînant ainsi un déplacement du gradient glutamatergique vers les récepteurs AMPA. Cette activation des récepteurs AMPA induit une cascade de signalisation ayant pour conséquences la synthèse de nouvelles synapses.(75)

C'est en 2019 que la *Food and Drug Administration* (FDA) a validé la S(+) kétamine en tant qu'antidépresseur de premier rang pour les dépressions résistantes aux autres thérapeutiques. Dans cette indication, elle présente un fort intérêt dans la prévention du suicide et dans la dépression. Dans ces indications, la kétamine est administrée en IV lente en une dose unique, à une posologie de 0,5 mg/kg sur 40 min. On peut généralement constater une rechute au bout de 1 à 2 semaines. On peut également voir des protocoles avec des injections répétées (j1, j3, j5, j8, j10 et j12). Cela permet de montrer la persistance de l'effet antidépresseur, un temps de rechute se situant entre 30 jours et 3 mois a pu être montré.(75) On remarque cependant qu'en fonction des centres ou de l'avancée des recherches, les posologies et les protocoles peuvent varier. (76)

À cette posologie des effets indésirables peuvent être ressentis tels que : tachycardie, hypertension artérielle, anxiété, confusions, euphorie ou encore nausées. Ces effets ne sont que passagers et disparaissent dans les 4 heures suivant l'administration.

Plusieurs essais ont été faits avec l'administration d'eskétamine, notamment en association avec d'autres antidépresseurs tels que les ISRS ou les IRSNA. Dans cet essai de phase 2, l'eskétamine est administrée à raison de deux fois par semaine durant deux semaines puis une fois par semaine pendant trois semaines puis une fois tous les quinze jours pendant six semaines. De plus, l'eskétamine a été utilisée dans un autre essai de phase 2 dans la dépression avec un haut risque suicidaire. Il a été constaté une baisse significative des idées suicidaires dès la première administration.

Par ailleurs, un essai de phase 3 de 4 semaines a été mené sur des patients présentant un échec thérapeutique qui a été finalement prolongé sur une étude plus longue. Durant cette étude, les patients ont présenté une bonne réponse au traitement allant même dans certains cas jusqu'à la rémission. La kétamine a permis à plus de 50 % des patients de l'essai en rémission de diminuer le risque de récurrence et chez 70 % de sujets de simplement diminuer leurs symptômes.(74)

En France, la spécialité Spravato® présente une AMM pour le traitement des épisodes dépressifs sévères. Elle a été commercialisée au début de l'année 2020. Il s'agit d'un dispositif pour pulvérisation nasale composée de chlorhydrate d'eskétamine dosé à 28 mg. Cette spécialité appartient à la liste des médicaments stupéfiants et son usage est réservé au milieu hospitalier.(77)

Le Spravato® est indiqué chez les adultes de moins de 65 ans souffrant d'épisodes dépressifs résistants, en association à un ISRS ou un IRSN. En association avec un antidépresseur oral, chez les patients souffrant de dépression modérée ou sévère, il permet de réduire rapidement les symptômes dépressifs. L'administration de Spravato® nécessite une surveillance particulièrement accrue, compte tenu du risque de survenue d'effets indésirables en post-administration. L'administration se fait uniquement en milieu hospitalier, avec à proximité, un équipement de réanimation. Quarante minutes après l'administration de Spravato®, la pression artérielle doit être mesurée et un examen clinique complet du patient doit être réalisé après chaque séance.(78)

Actuellement des études sont en cours sur l'utilisation d'eskétamine dans le traitement des troubles liés à un stress post-traumatique ou encore lors de l'usage de substances. Aujourd'hui, on ne dénombre pas moins de 1500 essais cliniques sur l'utilisation d'eskétamine ou de kétamine pour diverses indications.(79)

III.1.3.3. Indications antalgiques

Lors de traitements antalgiques, la kétamine est administrée à des doses faibles et présente ainsi un faible risque d'effets psychodysléptiques.

Lors de douleurs chroniques, neuropathiques ou encore en situation aiguë lors de syndrome inflammatoire, les signaux nociceptifs périphériques provoquent une sensibilisation du système nerveux central (SNC) en induisant une dépolarisation prolongée des neurones impliqués dans la perception de la douleur et dans la perception thermique. Cette dépolarisation active des récepteurs comme les récepteurs NMDA, ce qui permet l'entrée de calcium dans les cellules et déclenche une série de réactions d'activations cellulaires. Comme

la kétamine est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, elle bloque partiellement ce phénomène de sensibilisation et agit sur l'hyperalgésie. (80)

En effet, les douleurs chroniques induisent une activité neuronale répétée provoquant une hyperexcitabilité qui se diffuse des neurones en neurones. On parle d'effet « wind-up » pour qualifier cette augmentation de l'activation des neurones nociceptifs. Quand la douleur perdure et s'intensifie cela entraîne une modification des neurones et des synapses entraînant une mémorisation de la douleur. Le récepteur NMDA va être responsable de ce processus de mémorisation. La kétamine, en tant qu'antagoniste des récepteurs NMDA va ainsi diminuer les effets secondaires à l'effet « wind-up » et par conséquent agir sur l'hyperalgésie.(81)

En association avec des morphiniques, elle potentialise l'action des morphiniques et amoindrit le risque de tolérance et potentiellement rendre réversible ce phénomène pour le patient, la kétamine va ainsi modérer les effets indésirables induits par les morphiniques.(80,81) On peut retrouver cette administration de la kétamine en association aux morphiniques chez les personnes souffrants de douleurs cancéreuses, post-opératoires et neuropathiques. Pour cette indication, il n'y a pas de posologie normalisée pour l'administration de la kétamine mais on peut s'attendre à de faibles doses de l'ordre de 0,5 mg/kg/24h à 1 mg/kg/24h.(81)

On notera également que la kétamine a trouvé son utilité, à doses infra-anesthésiques, dans la prise en charge de douleur per-opératoire afin d'anticiper une hyperalgésie post-opératoire.(82)

La kétamine est aussi utilisée en soins palliatifs. Dans ce cas, elle sera administrée en cas de douleurs rebelles à un traitement opioïde mal toléré ou insuffisant. On a là une double efficacité de la kétamine puisque celle-ci potentialise l'effet des opioïdes tout en permettant une diminution de leurs doses et par conséquent une diminution des effets indésirables induits par les opioïdes.

Dans cette indication, elle sera administrée initialement en IV continue à une dose de 0,5mg/kg/j avec une adaptation par paliers de 0,25 mg/kg/j toutes les 24 heures.(83)

La kétamine permet de diminuer la prise d'opioïdes de l'ordre de 40 % lors de douleurs aiguës en post-opératoire. Lors d'une amputation ou bien d'une mastectomie par exemple, les douleurs peuvent être engendrées par une lésion nerveuse. En tant qu'antagoniste des récepteurs NMDA, la kétamine diminue la sensibilité centrale, elle a ainsi un grand rôle en administration pendant une intervention pour prévenir des douleurs post-opératoires. La kétamine semble également présenter un potentiel dans le traitement des douleurs chroniques notamment lors de syndrome douloureux régional complexe (SDRC). Pour cela, les doses et la durée d'administration de kétamine sont nettement plus conséquentes entraînant des effets indésirables non négligeables.(64)

Des études ont montré que la kétamine pouvait être immunomodulatrice et favoriserait l'homéostasie inflammatoire. Elle a en effet la propriété d'inhiber la propagation de l'inflammation tout en résolvant les processus inflammatoires. Ainsi une administration au cours d'une opération permet de limiter la réponse inflammatoire en post-opératoire. Cet effet protecteur de l'inflammation peut avoir un impact positif sur la rééducation lorsqu'elle est nécessaire et ainsi avoir une meilleure récupération en post chirurgie.

En per-opératoire, l'injection de kétamine sous anesthésie est un bon outil pour les chirurgies générant de très fortes douleurs en post-opératoire mais aussi lorsque les patients ont des tendances addictives avec les opioïdes ou qu'ils y sont intolérants.

Dans les cas de SDRC, les douleurs dépassent le temps normal de cicatrisation d'un temps et s'accompagne de neuropathies. La dose de kétamine qui sera alors administrée est de 1,44 mg/kg/j durant 10 jours.(72)

La figure 7 ci-contre permet de résumer les différentes actions neuropharmacologiques de la kétamine avec les effets cliniques engendrés.(84)

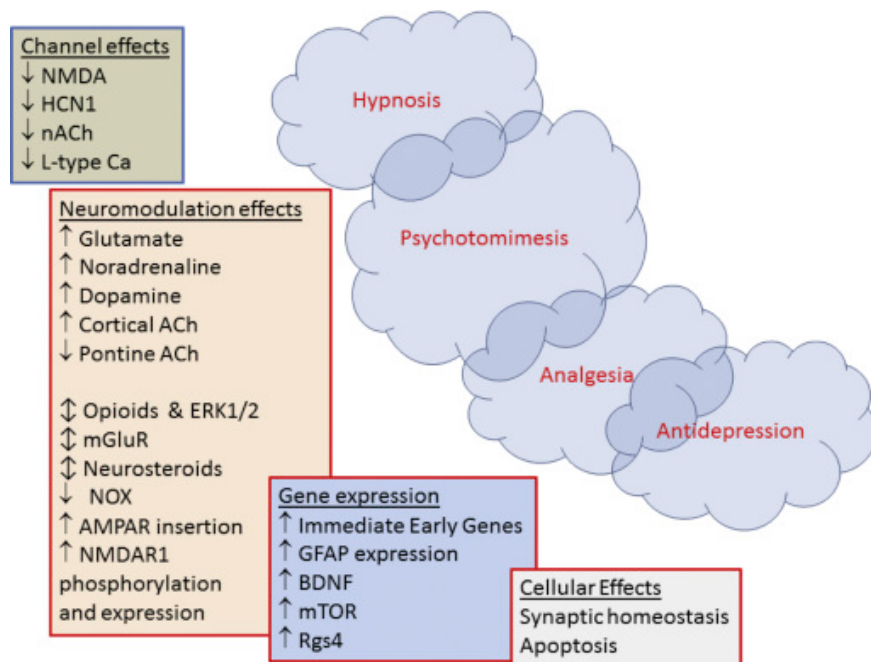


Figure 7 : Actions neuropharmacologiques de la kétamine et effets cliniques en résultant (85)

Tableau 5 : Indications de la kétamine (86,87)

Indications		Dose/Durée
Anesthésie	<ul style="list-style-type: none"> • Inducteur d'anesthésie • Agent anesthésique seul • Potentialisateur d'agents anesthésiants 	<p>⇒ En IV : 2 mg/kg en 60 secondes En IM : 10 mg/kg</p> <p>⇒ Perfusion IV : 500 mg de kétamine dans 500 ml de soluté Débit de perfusion rapide 120 à 150 gouttes par min ; après perte de connaissance 30 à 60 gouttes par min</p>
Antalgie	<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs per-opératoires • Douleurs post-opératoires • Douleurs neuropathiques • Douleurs chroniques • Douleurs cancéreuses • Douleurs neuropathiques • Syndrome inflammatoire • Syndrome douloureux régional complexe • Soins palliatifs 	<p>⇒ 0,125 à 0,25 mg/kg/h en administration continue ; arrêt 30 min avant la fin de l'intervention</p> <p>⇒ Il n'y a pas de posologie normalisée mais la dose recommandée est de 0,5 à 1,5 mg/kg/jour La dose totale administrée est de l'ordre de 0,15 mg/kg (en perfusion d'1 heure) à 5 mg/kg (sur plusieurs jours)</p> <p>⇒ Analgésie de soins douloureux : 0,5 à 1 mg/kg en titration de 25 mg/25 mg en IV lente de 2 minutes</p> <p>⇒ Douleur chronique en association avec opioïdes : 0,15 à 0,5 mg/kg/j augmentée</p>

		progressivement toutes les 24 heures par paliers de 0,25 mg/kg/j
Psychiatrie (eskétamine - SPRAVATO®)	<ul style="list-style-type: none"> Épisodes dépressifs sévères 	<p>⇒ Phase d'induction : <u>Semaine 1 à 4 :</u> Jour 1 : 56 mg (4 pulvérisations) Doses suivantes, 2 fois par semaine : 56 mg ou 84 mg (4 ou 6 pulvérisations)</p> <p>⇒ Phase d'entretien : <u>Semaine 5 à 8 :</u> 56 mg ou 84 mg → 1 fois par semaine <u>À partir de la semaine 9 :</u> 56 ou 84 mg → toutes les 2 semaines ou 1 fois par semaine</p> <p><i>Posologies conservées ou diminuées chez les personnes de plus de 65 ans.</i></p>

III.1.4. Effets indésirables et contre-indications

La kétamine présente des effets indésirables notamment, au niveau cardio-vasculaire. La kétamine entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du débit cardiaque. En anesthésie, cette stimulation cardiaque est limitée par l'usage d'autres substances telles que le thiopental, des benzodiazépines (midazolam le plus souvent) ou encore des bêtabloquants.

Lors du réveil d'une anesthésie sous kétamine, environ 5 à 30 % des patients présentent des hallucinations et une agitation ; les enfants et les personnes âgées étant plus faiblement touchés. Lorsque l'agitation et les hallucinations sont trop importantes, le midazolam sera administré.(62)

C'est surtout au cours d'utilisations prolongées ou répétées de kétamine qu'apparaissent les effets néfastes telles que des atteintes au niveau du système urinaire et rénal (hématurie, insuffisance rénale aiguë, cystite, épaissement de la paroi vésicale), des atteintes endocriniennes avec une modification du bilan biologique comme une augmentation de la cortisolémie ou de la prolactémie ou bien des atteintes hépatiques cholestatiques de type cholangites pouvant être graves en entraînant de surcroît des transplantations hépatiques.(64,88)

Les effets liés à une utilisation « aiguë non médicale » de kétamine sont notamment des chutes, noyades, sédation ou dépersonnalisation. Aux doses les plus élevées, on retrouve une dépendance physique avec un phénomène de tolérance et des symptômes de sevrage tels que l'anxiété, les tremblements, une hypersudation. Il se développe également une dépendance psychique avec une envie irrésistible de consommer le toxique.(79)

La kétamine présente quelques contre-indications, notamment dues à ses propriétés pharmacologiques. En effet, la kétamine a un effet stimulant sur le système cardio-vasculaire, entraînant notamment des tachycardies ou encore des poussées tensionnelles. Il est alors contre-indiqué de l'administrer chez les personnes hypertendues, les patients atteints de coronaropathies ou encore en cas de syndrome coronarien aigu récent. Dans ces cas-là, la kétamine peut provoquer un œdème pulmonaire, une angine de poitrine ou, dans le pire des cas, un arrêt cardiovasculaire. D'autre part, elle est également contre-indiquée en cas d'hypertension intracrânienne. Enfin, l'augmentation de la pression intraoculaire que la kétamine peut entraîner, implique qu'elle soit contre-indiquée lors de glaucome ou de plaies oculaires. Cependant, à doses analgésiques, l'utilisation de kétamine peut être envisagée, sous surveillance particulière.(89,90)

III.1.5. Mésusage et dépendance

C'est après son importante utilisation en tant qu'analgésique sur les champs de bataille de la guerre du Vietnam que sont apparus les premiers cas de toxicomanie à la kétamine et on retrouvera, notamment, un grand nombre de cas sur la côte Est des États-Unis en 1978.(55) C'est en 1992 que les premiers abus de kétamine sont répertoriés en France.

Son passage sur la liste des stupéfiants n'a pas arrêté les usagers récréatifs. En effet, on retrouve la kétamine dans les milieux festifs alors utilisée pour ses effets hallucinogènes et dissociatifs. La kétamine est accessible en France, alimentée par un trafic venant de pays comme la Belgique, les Pays-Bas ou l'Espagne. On peut également se fournir en kétamine sur le darknet.

Les pays asiatiques présentent également un fort attrait pour la kétamine notamment à Hong-Kong et en Chine où la kétamine est l'une des drogues les plus consommées. Il se développe ainsi un marché illicite en Chine et Inde avec une exportation vers les pays européens.

La kétamine se trouve sous différents noms tels que « kéta », « ket », « Special-K », « Kit-Kat » et bien d'autres encore en fonction de l'imagination des différents utilisateurs. Son engouement sur la scène festive « techno » se justifie par le fait que la kétamine n'est pas détectable par les tests rapides routiers des autorités.(55,91–93)

La kétamine est retrouvée dans les urines durant 2 à 3 jours et dans le sang pendant 24 heures. La kétamine n'est en revanche pas recherchée lors des contrôles routiers des forces de l'ordre.(61)

La kétamine, retrouvée dans les festivals ou autre évènements récréatifs, est généralement coupée avec d'autres substances comme le paracétamol, l'aspirine, simplement de la farine, et elle n'est retrouvée qu'à des teneurs comprises entre 30 et 90 %.

Elle est communément sniffée, injectée ou ingérée par voie orale et agit très rapidement (en 10 minutes) d'où son engouement et sa préférence à d'autres psychédéliques.(94)

Pour être consommée facilement dans les clubs, rave, soirées techno, la kétamine est tout d'abord séchée en poudre, puisque qu'elle est initialement sous forme liquide (injectable ou buvable), et elle est fumée avec du tabac et/ou marijuana ou alors prise par voie nasale à l'aide d'un inhalateur « bumper ».(95)

Elle est consommée à des fins récréatives et festives, essentiellement pour son effet hallucinogène. Les consommateurs recherchent « des expériences cosmiques » avec la sensation de déambuler hors de leur corps, de subir des distorsions de leur environnement et de leur corps. (75)

La kétamine se retrouve aussi fréquemment depuis le début des années 2020 lors d'évènements Chemsex, pratiques sexuelles sous l'emprise de drogues dans le but d'améliorer les sensations et/ou les performances. Dans ce cas, la kétamine peut être consommée de façon concomitante avec des cathinones ou bien du GHB/GBL. (96)

Son usage détourné est d'autant plus problématique qu'elle est utilisée dans des cas de viols puisqu'elle peut conduire à une amnésie.(97)

Les ventes d'ampoules de kétamine ont nettement augmenté passant de 500 000 par an en 2000 à 3 millions par an aujourd'hui. Cela peut s'expliquer par une franche augmentation du détournement des ampoules de kétamine ou d'un important trafic provenant des pays asiatiques. Les consultations en centre d'addictologie pour les usagers de kétamine ont augmenté de 144 % seulement entre 2017 et 2020. Les personnes en faisant un usage quotidien notamment dans le traitement des douleurs chroniques ont aussi subi une nette augmentation.(98)

Une grande partie de la kétamine utilisée pour son usage détourné provient en réalité de laboratoires de production clandestins. La kétamine y est produite sous forme de poudre cristalline fine à visée d'une utilisation par voie nasale.

L'usage détournée de la kétamine connaît une progression notable à l'échelle mondiale. Si cette substance est consommée de manière récréative depuis de nombreuses années en Asie de l'Est, sa diffusion s'est récemment intensifiée dans d'autres régions du globe. Les données les plus récentes font état de saisies records, témoignant d'une augmentation significative de la circulation illicite de kétamine en Amérique du Nord, au Proche et Moyen-Orient, en Asie du Sud-Ouest, en Europe occidentale et centrale, en Afrique australe mais aussi dans les

Caraïbes. Cette évolution reflète une diversification croissante des marchés de drogues illicites à l'échelle internationale.(79)

III.2. Hépatotoxicité de la kétamine

Les effets hépatiques engendrés par la kétamine sont globalement liés à une utilisation prolongée et/ou répétée. En effet, son utilisation en anesthésie ne semblerait pas entraîner d'anomalies hépatiques graves du fait d'une utilisation sur un temps relativement court.(99) Dans ce cas il est possible qu'une élévation des enzymes sériques soient constatées tout au plus. Le mécanisme entraînant les lésions hépatiques n'est pas bien connu mais il semblerait que de fortes concentrations de kétamine ou de son métabolite dans la bile entraînent des lésions toxiques de l'épithélium biliaire en cas d'exposition prolongée puisque la kétamine est majoritairement métabolisée au niveau hépatique *via* le CYP3A4. (8)

Lors d'une utilisation prolongée de kétamine, celle-ci peut provoquer des anomalies biliaires avec une dilatation des voies biliaires intra et extra-hépatiques. D'un point de vue clinique, les patients vont ressentir une douleur au niveau du quadrant supérieur et sur le plan biologique, on notera une élévation des PAL, des transaminases (ALAT/ASAT) et de la bilirubine conjuguée. L'imagerie peut montrer une dilatation des voies biliaires intra et extra-hépatique ainsi qu'une dilatation fusiforme du canal cholédoque qui peut s'apparenter à des kystes. On pourra aussi constater une obstruction hépatique ou encore une cholangite sclérosante.(8)

III.2.1. Mécanismes physiopathologiques de l'atteinte

Après administration la kétamine est métabolisée par le foie en métabolites qui sont ensuite excrétés dans les urines. La kétamine et ses métabolites causent des dommages au niveau des hépatocytes, ainsi qu'une modification du métabolisme des lipides. Au niveau biliaire, la kétamine agit sur le muscle lisse composant la vésicule biliaire provoquant sa dilation. Ces effets peuvent être constatés lors d'une utilisation prolongée de la kétamine, notamment lors de son utilisation dans les douleurs chroniques. (100)

Dans les cas de cholestases ou de cholangites, il semblerait que la kétamine, agissant en bloquant les récepteurs NMDA situés dans les cellules des muscles lisses, entraîne un dysfonctionnement et une dilatation des voies biliaires intra et extra-hépatiques ; ceci entraînant une accumulation de bile ; associée à une contraction du sphincter d'Oddi qui augmente également une dilatation des canaux biliaires et amplifie la stase biliaire.(94)

III.2.1.1. Effets directs sur les hépatocytes

Lors d'une étude portant sur les effets de la kétamine sur l'apoptose, le stress oxydatif ou encore la génotoxicité dans les cellules HepG2, il a été constaté, une accumulation de MDA (malondialdéhyde) après une administration de kétamine. Le MDA est un des produits terminaux de l'oxydation des acides gras polyinsaturés, formé lors de la décomposition des peroxydes lipidiques. Le MDA est donc un bon marqueur du stress oxydatif. La peroxydation lipidique affecte principalement les acides gras polyinsaturés des membranes cellulaires et les lipoprotéines (LDL), le MDA reflète ainsi les dommages subit sur ces structures. (101)

Le GSH (Glutathion), la SOD (Superoxyde dismutase) et la CAT (Catalase) sont des antioxydants agissant en synergie pour protéger l'organisme contre le stress oxydatif et les dommages cellulaires associés. Ainsi dans cette même étude, après exposition à la kétamine, il a été constaté une diminution des taux de GSH et une baisse de l'activité de SOD et *contrario* une augmentation de catalase, reflétant ainsi une altération de l'activité antioxydante.

On remarque également qu'un excès d'ERO (espèces réactives à l'oxygène) cellulaire entraîne une diminution des taux de GSH et une diminution de l'activité antioxydante de la SOD et de la catalase. Par conséquent, l'élimination d'ERO sera stoppée entraînant son accumulation ce qui provoque un stress oxydatif significatif au niveau des lipides membranaires, des protéines ou encore de l'ADN et qui finit par conduire à l'apoptose des cellules. De plus, lors de son passage hépatique, la kétamine est métabolisée et les produits qui en découlent participent au stress oxydatif et à l'hépatotoxicité qu'engendre l'ERO.(102)

Au cours d'une étude réalisée sur des souris traitées à la kétamine sur 6 semaines, il a été constaté que les cellules hépatiques subissent une dégénérescence graisseuse. A l'issue de 16 semaines, les lobes hépatiques présentaient une fibrose s'étendant par la suite dans le parenchyme hépatique.(103)

III.2.1.2. Mécanismes cellulaires impliqués

La kétamine diminue les concentrations de calcium intracellulaire. Or, dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes, on retrouve du calcium (Ca^{2+}) qui est impliqué dans de multiples fonctions cellulaires telles que des processus métaboliques ou encore des activités enzymatiques.

Le calcium tient également une place importante dans la mort cellulaire des hépatocytes. Il régule l'expression de la calcineurine (CN), une protéine présente dans de nombreux tissus. En cas d'activation, la CN a une action anti-apoptotique des cellules entraînant une protection des cellules hépatiques. Ainsi, l'action de la kétamine sur le calcium et la CN semble être impliquée dans l'hépatotoxicité de celle-ci.(100)

La kétamine est capable de moduler l'activité des neutrophiles et des leucocytes ainsi que l'expression des enzymes monooxygénases dépendantes du CYP450 du foie.

Une étude a été réalisée sur les cellules humaines HepG2 exposées à la kétamine sous forme racémique et sous forme de S (+) kétamine. Il ressort que la S (+) kétamine a plus d'effets toxiques que son mélange racémique. De plus, les cellules HepG2 exposées à la S(+) kétamine ont montré un rétrécissement cellulaire, une fragmentation de l'ADN et un arrêt du cycle cellulaire, signifiant par conséquent une apoptose cellulaire induite par l'exposition à la kétamine.(104)

La protéine Bax (association de la protéine X à Bcl-2) est une protéine assurant l'homéostasie tissulaire. En effet, il s'agit d'une protéine pro-apoptotique présente dans le cytosquelette et dans les mitochondries.(105)

Il a été montré que l'exposition à la S(+)kétamine augmente significativement les taux de protéines Bax dans les mitochondries et *a contrario* qu'elle les diminue dans le cytoplasme. De plus, plus l'exposition est importante plus le niveau d'ATP cellulaire diminue. Ainsi, la S(+)kétamine permet une translocation de la protéine Bax du cytoplasme vers les mitochondries entraînant des perturbations mitochondriales telles que l'arrêt de la synthèse d'ATP dans les cellules induisant une apoptose cellulaire.(104)

Au total, la kétamine, malgré sa demi-vie relativement courte, entraîne une apoptose cellulaire après une exposition de 6 à 24h, expliquant en partie son hépatotoxicité lors d'une utilisation prolongée (douleurs chroniques, douleurs post-opératoires ou encore en sédation en soins intensifs).

Une étude a été menée sur des rats chez lesquels la kétamine était administrée à faibles doses (5 mg/kg ou 10 mg/kg) à raison de deux fois par jour pendant 14 jours. A l'issue de l'étude, le groupe ayant reçu 10 mg/kg de kétamine a subi une diminution de son poids corporel, cela est expliqué par la perte d'appétit, les nausées et les vomissements eux-mêmes associés à des lésions hépatiques. On remarquait aussi une diminution de la concentration en glycogène dans les hépatocytes, induite par la diminution de la glycogénèse ou bien l'augmentation de la glycogénolyse. Ceci est généralement corrélé à une diminution de la production d'ATP.(106)

La kétamine inhibe l'activité du complexe I (la NADH déshydrogénase) de la chaîne respiratoire mitochondriale. Une modulation temporelle du remodelage du cytosquelette microtubulaire, couplée à une baisse des concentrations intracellulaires de calcium, entraîne une diminution de la production d'ATP. Ce phénomène est attribué à une altération du potentiel de membrane mitochondriale et une inhibition de l'activité du complexe I.(106)

Ainsi, à la suite d'une exposition prolongée de la kétamine, on observe une altération des mécanismes de récupération mitochondriale ayant des conséquences physiologiques. En effet, cela peut montrer une augmentation de la sensibilité aux anesthésiants expliquant, par conséquent, la susceptibilité accrue de certains patients traités par la kétamine lors de douleurs chroniques.(106)

III.2.2. Manifestations cliniques et pathologiques

Nous avons vu plus haut que si une utilisation à court terme en anesthésie ne comporte que peu de risque hépatique, des formes d'atteinte hépatobiliaire peuvent survenir lors d'un usage abusif ou prolongé, notamment dans un contexte récréatif mais aussi thérapeutique.(8,107)

D'un point de vue clinique, les patients exposés à la kétamine souffrent fréquemment de douleurs épigastriques, des douleurs au niveau de l'hypochondre droit, des nausées et des vomissements. Dans une revue systématique, quinze patients ont présenté des douleurs abdominales, associées ou non à des anomalies des bilans biologiques hépatiques et urinaires. Généralement, les bilans biologiques montrent une cytolysse modérée à importante avec des ALAT compris entre 75 et 521 UI/L et une cholestase représentée par une élévation significative des PAL et de la bilirubine.(108)

L'imagerie (échographie, CT-scan et cholangiopancreatographie par résonance magnétique (CRPM)) révèle systématiquement une dilatation fusiforme du canal biliaire principal avec une absence d'obstruction. Plusieurs séries de cas rapportent un taux élevé de dilatation du canal cholédoque (jusqu'à 69 % des sujets chroniques) avec ou sans atteinte intra-hépatique. Sur une large étude réalisée en Chine, il a été montré qu'environ 62 % des consommateurs chroniques de kétamine présentaient des anomalies biliaires sur CRPM, classées en dilatation extra-hépatique diffuse ou fusiforme, ou atteinte intra-hépatique isolée. Ces anomalies étaient corrélées à une élévation des PAL et se sont résorbées après l'arrêt de la consommation de kétamine.(8,107,109)

D'un point de vue histopathologique, la biopsie hépatique permet de révéler des lésions de cholangiopathie chronique, des fibroses portales, voire des sténoses biliaires évocatrices d'une forme de cholangite sclérosante secondaire.(8,108)

III.2.3. Données issues de la littérature

III.2.3.1. Rapports de cas : utilisations thérapeutiques

En mars 2024, il a été relevé un cas d'intoxication à la kétamine après une utilisation à des fins de sédation en unité de soins intensifs sur une femme de 27 ans présentant des signes d'encéphalomyélite auto-immune.

Elle a d'abord été traitée par propofol associé au fentanyl puis elle a présenté des signes d'hypotension donc le propofol a été remplacé par la kétamine.

Pendant 1 semaine, des quantités croissantes de kétamine lui ont été administrées. La kétamine a finalement été remplacée par la dexmédétomidine et le fentanyl mais de la fièvre est apparue au bout de 3 jours, et il a de nouveau été administré de la kétamine.

Après 5 jours d'administration de kétamine, on a constaté une nette augmentation des enzymes hépatiques avec une bilirubine normale. La kétamine a alors été remplacée par le propofol et le fentanyl et les analyses hépatiques se sont normalisées progressivement après 4 jours d'arrêt. Chez cette patiente, les lésions toxiques engendrées sont à la fois hépatique et cholestatique.

Toutes les autres pistes ayant été écartées, il semble bien que la kétamine soit responsable des lésions hépatiques engendrées, d'autant plus que celle-ci a été administrée rapidement et à doses élevées et cumulées.

Dans les cas de sédation brève, le risque de lésions hépatiques est infime, cependant, lors de sédation prolongée, les doses absorbées sont significativement plus importantes et cela nécessite alors une surveillance accrue de la fonction hépatique des patients concernés. Lorsque la prise de conscience de la lésion est rapide, l'arrêt de la kétamine permet une régression des lésions, cependant, sans surveillance, il y a potentiellement un risque de lésions irréversibles.(110)

D'autres publications mettent en évidence une toxicité hépatique lors d'usage prolongé de kétamine pour des syndromes douloureux chroniques (111).

III.2.3.2. Rapports de cas : usages récréatifs

La majorité des cas publiés concernent l'hépatotoxicité dans le cadre de l'usage récréatif. À titre d'exemple, une série de cas présentant une cholestase avec dilatation biliaire après une utilisation chronique et récréative de kétamine a été publiée en 2011.

Le premier cas présenté est un homme de 27 ans, consommateur de kétamine depuis 4 ans par voie nasale. Il s'est présenté aux urgences pour des douleurs abdominales, des troubles urinaires et une insuffisance rénale chronique.

Au bilan, il présente une anomalie des analyses hépatiques, une insuffisance rénale aiguë et une acidose métabolique sévère. Après une hospitalisation en unité de soins intensifs associée à une abstinence de kétamine, le bilan biologique et son état se sont normalisés.

Il s'est ensuite de nouveau présenté aux urgences pour les mêmes symptômes associés à une altération des fonctions rénale et hépatique avec également, une dilatation du canal cholédoque sur laquelle un stent a été posé.

Pendant les mois qui ont suivi, le patient a consulté aux urgences plusieurs fois pour des douleurs abdominales très importantes après sa consommation de kétamine, avec dilatation du canal cholédoque. Il lui a été systématiquement changé son stent, il a également présenté une dyskinésie au niveau biliaire.

Le second cas est un homme de 27 ans consommant de la kétamine à raison de 6 g par jour en différentes administrations durant deux ans. Il a été amené pour d'importants troubles urologiques telles qu'une augmentation de la fréquence urinaire et une hématurie. Il présentait également des douleurs abdominales importantes associées à des coliques dans les heures suivant ses prises de kétamine.

Après un sevrage de 3 semaines de kétamine, le volume vésical était normal et les analyses rénales et biliaires ne présentaient pas d'anomalie. Le suivi hépatique et biliaire n'a pas pu être fait car le patient a été perdu de vue.

Le dernier cas de ce rapport est un homme de 26 ans consommateur de kétamine depuis sept ans. Il a été admis pour troubles de la fonction urinaire, hématurie, nycturie, dôme vésical érythémateux. Les analyses de la fonction hépatique étaient anormales et il présentait une dyskinésie biliaire. La suite du suivi n'a pas pu être tenue non plus car le patient a également été perdu de vue.(112)

III.2.4. Facteurs de risque de l'hépatotoxicité à la kétamine

III.2.4.1. L'alcool

L'émergence de la kétamine dans les pays européens se fait sur les scènes de « *rave party* » où les consommateurs vont facilement l'associer à une consommation d'alcool. On suppose que l'action de l'alcool potentialise l'action de la kétamine et inversement avec pour conséquence une augmentation des cellules apoptotiques.(113)

Une étude a été réalisée sur des souris afin d'explorer les dommages sur le foie et les reins à la suite de l'administration de kétamine seule et de l'association kétamine et alcool. Après plusieurs semaines d'administration de kétamine et d'alcool, on remarque une fibrose hépatique significativement plus importante avec d'importantes fibres de collagènes s'étendant jusqu'au centre des lobules. On remarque également une nette prolifération nucléaire ainsi qu'une augmentation de l'enzyme hépatique ASAT (aspartate aminotransférase). On retrouve également une augmentation d'activité de la lactate déshydrogénase (LDH), qui est un marqueur des lésions tissulaires et de mort cellulaire, cette activité étant plus importante dans le groupe kétamine + alcool que dans le groupe kétamine seule.

Cette étude a permis de mettre en lumière l'augmentation des dommages et leur irréversibilité lorsque la kétamine est associée à l'alcool. L'augmentation des effets délétères de la kétamine avec l'alcool par rapport à la kétamine seule se font après une exposition de seulement 4 semaines d'alcool. La kétamine agit sur les récepteurs NMDA tout comme l'alcool, ce point pourrait expliquer l'augmentation des effets néfastes lors de leur association. Les lésions hépatiques se concluent par une cirrhose de foie. (103)

III.2.4.2. COVID 19

La cholangite sclérosante secondaire (SSC) est retrouvée en tant que complication de la COVID-19. Les patients présentant cette complication étaient suivis en unité de soins intensifs où il est parfois nécessaire d'avoir recours à une sédation profonde.

Dans ce cas, la kétamine est le sédatif majoritairement choisi, malgré son hépatotoxicité connue lors d'une utilisation prolongée et à des doses dépassant 1mg/kg/h. Dans ce rapport, il a été montré que des patients atteints de SSC après une contamination au COVID-19 été

liée à une utilisation de kétamine dans le cadre d'une sédation profonde. Les lésions entraînées sur ces 5 cas sont de type cholangite sclérosante associées à des sténoses, une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques. On a également mis en évidence une obstruction des voies biliaires avec, dans les cas les plus graves, une fibrose ou une cirrhose. Une hypothèse a été posée selon laquelle la COVID-19 entrainerait une SSC amplifiée par la kétamine. (94)

III.3. Surveillance de la toxicité liée à la kétamine

III.3.1. Pharmacovigilance et kétamine

La pharmacovigilance se définit comme ayant « pour objet la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. Elle constitue une garantie qui s'exerce tout au long de la vie d'un médicament. » Il s'agit de « recueillir des informations utiles à la surveillance des médicaments, y compris des informations sur les effets indésirables présumés, en cas d'utilisation d'un médicament : - conformément aux termes de son AMM – lors de toute autre utilisation : surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreurs médicamenteuses. »(114)

Après la mise sur le marché d'un médicament, les données issues des essais cliniques permettent d'établir un premier profil de sécurité et un rapport bénéfice/risque. Cependant, ce profil peut évoluer lorsque le médicament est utilisé sur une population plus large, plus hétérogène sur des durées plus longues. La pharmacovigilance a pour rôle de détecter, analyser et évaluer ces évolutions à partir des déclarations d'effets indésirables. En fonction des résultats, des mesures de gestion du risque peuvent être prises : ajout d'effets indésirables au RCP, modification des indications, ajout de mise en garde, voire retrait du marché.

La pharmacovigilance est retrouvée au niveau international avec notamment la base de données de l'OMS nommée Vigibase qui contient plus de 36 millions de déclarations provenant d'une centaine de pays.

Au niveau français, le système de pharmacovigilance est coordonné par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), en lien avec l'agence européenne du médicament (EMA) pour tout médicament commercialisé dans plus d'un pays de l'Union européenne. C'est un système décentralisé avec 30 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) qui fonctionnent en réseau.

Ainsi, les CRPV reçoivent, par les professionnels de santé ou directement par les patients, une déclaration d'effets indésirables survenus lors de l'administration d'un ou plusieurs médicaments.

Lorsqu'une déclaration d'effets indésirables est reçue par un CRPV, l'information est traitée et enregistrée au niveau national. Si plusieurs signalements similaires sont émis, le médicament pourra être soumis à une surveillance accrue et l'information sera transmise au niveau européen.(115)

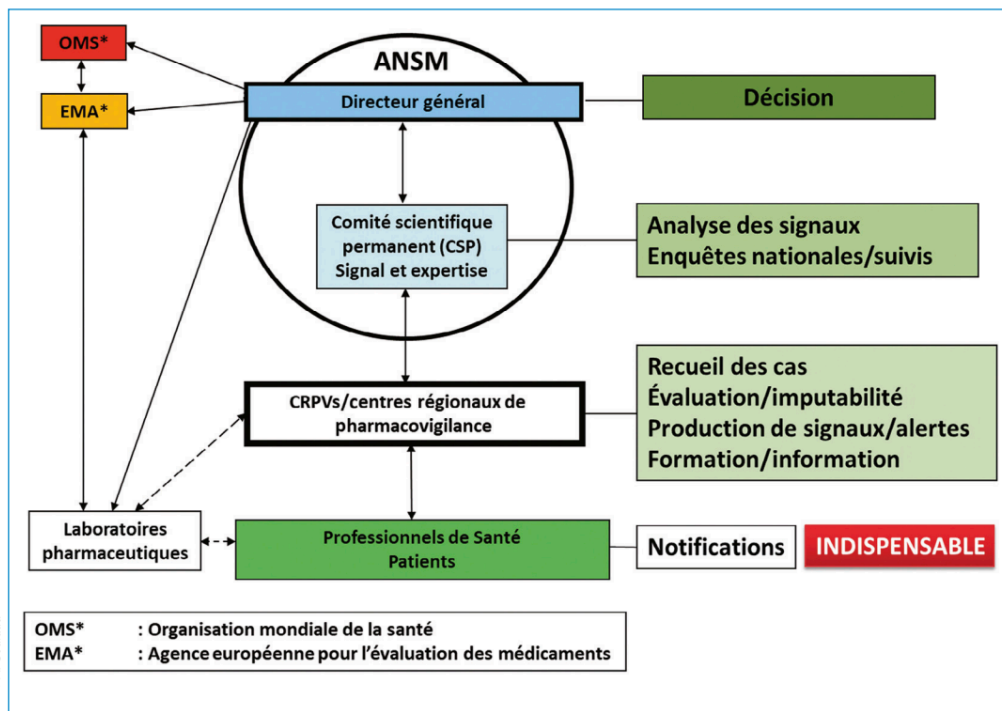


Figure 8 : Organisation de la pharmacovigilance (116)

Depuis 2017, l'ANSM surveille et informe sur l'usage de la kétamine puisque celle-ci est de plus en plus utilisée, dans la douleur chronique et pour les états dépressifs avec haut risque suicidaire, notamment avec la spécialité SPRAVATO® en solution pour pulvérisation nasale (70), mais également pour son usage récréatif en association avec d'autres substances.

En effet, en juillet 2017, l'ANSM a rédigé une lettre destinée aux professionnels de santé afin d'alerter sur les risques d'hépatotoxicité pouvant conduire à une transplantation hépatique comme cela a été le cas sur des cas rapportés au CRPV de Lille depuis 2014. Les atteintes hépatiques sont de type cholangite induites par une administration prolongée et/ou répétée de kétamine à doses élevées, environ 100 mg/j pour de fortes douleurs ou chez les grands brûlés de l'ordre de 200 à 400 mg/h sur 3 à 6 heures.(117)

En 2023, une nouvelle lettre est parue à destination des professionnels de santé afin de rappeler que l'utilisation prolongée et/ou répétée de kétamine peut entraîner des atteintes hépatiques et uro-néphrologiques graves. Cette lettre a été rédigée à l'issue d'une nouvelle augmentation des signalements aux CRPV et dans les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A).

Ainsi, il est recommandé aux professionnels de santé de respecter les doses à administrer de kétamine et de limiter son utilisation dans le temps. Il faut également réaliser des bilans hépatiques complets très régulièrement lors d'une utilisation répétée. Une surveillance accrue de la fonction rénale et la réalisation d'une cytologie urinaire seront également nécessaires.(118)

En janvier 2020, la haute autorité de santé (HAS) a publié une recommandation de bonnes pratiques pour l'utilisation de la kétamine en tant qu'antalgique sur les douleurs rebelles et la sédation en situations palliatives. Au cours de cette année, la HAS a également publié une

fiche outil « Antalgie des douleurs rebelles en situations palliatives chez l'adulte : en pratique pour le médecin généraliste. ». Dans cette fiche, on retrouve de nouveau un focus sur la kétamine et son utilisation comme antalgique en association avec les traitements opioïdes avec des préconisations sur les effets indésirables graves au niveau hépatique, cardiovasculaire, endocrinien et uro-néphrologique avec notamment des recommandations sur les suivis biologiques et une attention particulière sur l'augmentation du risque de développer ces effets en cas d'expositions prolongées à la kétamine. Il est également mentionné que l'utilisation prolongée de kétamine peut engendrer une dépendance à celle-ci.(119)

En 2022, il est proposé de mettre à jour les informations sur la kétamine particulièrement concernant son hépatotoxicité, ceci entraînant une DHPC (Direct Healthcare Professional Communications) – équivalent français à une lettre aux professionnels - sur les risques hépatiques publié en aout 2023. Une enquête d'addictovigilance complète également celle de pharmacovigilance débutée en mars 2021, sur les risques d'une utilisation prolongée ou répétée de la kétamine.

III.3.2. Addictovigilance et kétamine

L'addictovigilance « a pour objectif de surveiller toutes les substances psychoactives à potentiel d'abus, y compris les médicaments, les autres substances légales et illégales telles que les nouvelles substances psychoactives et leurs conséquences sanitaires chez l'homme. ».

Son fonctionnement est comparable au système de pharmacovigilance avec 13 centres d'addictovigilance répartis sur le territoire français, ayant pour tutelle l'ANSM. (69) C'est en 1990 que sont créés les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) puis en 2017, le CEIP devient le CEIP-Addictovigilance (CEIP-A).

L'enjeu principal de l'addictovigilance est d'analyser les abus et la dépendance envers les substances psychoactives mais aussi envers les troubles de l'usage de ces substances. Elle permet ainsi, grâce à la littérature et aux données recueillies de mettre en évidence le risque de trouble de l'usage des substances psychoactives. Les déclarations sont spontanées, tout comme en pharmacovigilance, par des professionnels de santé ou par les patients eux-mêmes. Les différents CEIP-A ont développé un certain nombre d'outils de surveillance en pluridisciplinarité avec les différents professionnels de santé. Certaines molécules sont particulièrement surveillées, c'est le cas des opioïdes, le méthylphénidate ou encore la prégabaline. De plus, dans les années 2000, il y a eu l'émergence de nouvelles substances tels que les nouveaux produits de synthèse (NPS) regroupant diverses substances chimiques avec divers effets psychotropes dont les premières déclarations au CEIP-A sont apparues vers 2009.(120)

Les premiers cas d'abus de kétamine ont été répertoriés dès 1992 mais le suivi des données concernant les abus, le détournement de son usage et la dépendance par les CEIP-A a commencé en 1997. C'est à la suite du recueil de ces données que la kétamine injectable est inscrite sur la liste des produits stupéfiants en 2017.(59)

D'après un bulletin d'addictovigilance datant de mai 2017, on note que la kétamine est relativement présente dans le milieu festif chez des personnes polyconsommatrices de drogues. Chez ces sujets, la kétamine est consommée de manière hebdomadaire voire dans certains cas quotidiennement. On retrouve une certaine forme de dépendance chez certains sujets, notamment dans le cadre de la prise des fortes douleurs.(121)

Une nette augmentation des cas d'addictovigilance a été enregistrée entre 2016 et 2017. Il est clair, pour les centres d'addictovigilance, que l'accessibilité facilite un mésusage de la molécule entraînant dans certains cas des abus. Avec l'augmentation de la consommation de kétamine, en dehors de ces recommandations, on retrouve un certain nombre de cas d'addiction à celle-ci avec, de plus en plus de prise en charge pour le sevrage de la kétamine.(59)

Une enquête d'addictovigilance sur la kétamine a été menée sur la période du 1^{er} juillet 2017 au 30 juin 2020. Cette enquête a été lancée à l'issue d'une augmentation importante du nombre de signalements avec notamment l'apparition de la consommation de kétamine chez les mineurs ou encore les graves effets secondaires liés à l'usage prolongé et/ou répété tels que les effets hépato-biliaires et uro-néphrologiques.

Au cours de l'enquête, le réseau des centres d'addictovigilance a constaté une augmentation d'un facteur 1,6 du nombre de notifications atteignant les 159. Sur ces 159 cas, 62 % sont des hommes mais le nombre de femmes a doublé entre 2017 et 2020. L'âge moyen des cas est de 25 ans. Pour 9,4 % des cas, il s'agit de mineurs avec un âge moyen de 15,8 ans. Pour ces personnes, la kétamine est consommée par voie injectable, orale ou encore sous forme sniffée. Sur les 159 cas, près de 70% ont été pris en charge par les urgences ou ont nécessité une hospitalisation. Un tiers des cas consomme la kétamine de manière quotidienne. Le nombre d'effets hépatobiliaires et uro-néphrologiques a par conséquent augmenté. Dans cette enquête, la kétamine utilisée provient en grande partie du trafic illégal, elle est utilisée à des fins festives, pour pallier la douleur ou encore lors de Chemsex. Ceci montre une certaine banalisation de la consommation de kétamine et un accès facilité.

Une autre enquête d'addictovigilance a été menée dans le courant de l'année 2019 sur la dispensation de la kétamine par les PUI pour un usage extrahospitalier. En effet, il est possible depuis le 20 décembre 2004 de se procurer, grâce à la rétrocession par les PUI de la kétamine dans le cadre de la prise en charge des douleurs rebelles et lors de soins palliatifs en HAD. Là encore, on retrouve une augmentation du nombre de cas et d'ampoules de kétamine dispensées en dehors d'un établissement. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une dispensation pour des douleurs type neuropathiques ou encore dans le cadre de fibromyalgies.

Lors de la délivrance et l'administration de kétamine en dehors d'un établissement de soins, il est essentiel de rappeler l'importance de la surveillance des patients avec des bilans biologiques complets réguliers et la surveillance des signes cliniques des potentiels effets indésirables.(122)

III.4. Prise en charge et prévention

III.4.1. Stratégies de surveillance et de diagnostic

Dans le cadre d'une suspicion de dommages hépatobiliaires induits par la kétamine, il est nécessaire de réaliser un bilan biologique complet comprenant, le dosage des transaminases (ALAT, ASAT), des PAL, des gamma-GT et de la bilirubine. Une imagerie de type échographie, IRM ou CRPM est nécessaire pour toute recherche de dilatation des voies biliaires ou de signes d'une cholangite sclérosante secondaire. (8)

Lorsqu'une maladie hépatobiliaire, à un stade avancé, est suspectée il convient de réaliser une biopsie hépatique afin de confirmer les lésions telles que la fibrose, l'inflammation portale et la prolifération des canaux biliaires que l'on retrouve fréquemment chez les patients sous perfusions prolongées de kétamine.(21)

Il est également important d'évaluer la dose administrée et la durée d'exposition, surtout lors de perfusions répétées et à doses importantes, comme c'est le cas pour l'utilisation de la kétamine lors de douleurs importantes. En effet, il a été observé que l'effet dose-durée a un lien avec l'augmentation du taux de bilirubine et des PAL exposant à un risque accru de développer une cholangiopathie.(123)

Enfin, il faut maintenir un suivi clinique régulier sur plusieurs semaines voire des mois afin de s'assurer de la normalisation des enzymes hépatiques et surveiller l'évolution des lésions hépatobiliaires.

III.4.2. Conduite à tenir face à une hépatotoxicité induite par la kétamine

La principale conduite à tenir face à un abus de kétamine et l'apparition de dommages hépatobiliaires est une diminution de la consommation allant vers un arrêt complet que ce soit dans le cadre d'un trouble de l'usage de kétamine ou bien lors d'une utilisation thérapeutique encadrée. Dans la grande majorité des cas, cet arrêt de kétamine entraîne une normalisation des enzymes hépatiques et des anomalies biliaires et évite une évolution défavorable comme une cirrhose ou l'insuffisance hépatique.(27)

III.4.3. Prévention et recommandations de bon usage

Face à une augmentation significative des cas d'abus ou de pharmacodépendance sur le territoire, l'ANSM rappelle dès août 2023 au bon usage de la kétamine. Ce point d'information vise à informer les professionnels de santé sur les conduites à tenir à la suite de la prescription de kétamine. Elle permet aussi de rappeler aux patients et autres usagers les risques encourus à une consommation prolongée et répétée de kétamine.

Aux professionnels de santé, il est rappelé que la prescription de kétamine doit se faire dans le respect des posologies recommandées et sur des périodes courtes et qu'une surveillance des fonctions rénales et hépatiques est primordiale avant, pendant et après l'administration. En cas de perturbation de bilan hépatique et uro-néphrologique, un arrêt du traitement est recommandé. Chez les personnes ayant des atteintes hépatiques et/ou uro-néphrologiques à la suite d'un usage répété dans le cadre festif et détourné, il sera nécessaire de faire appel à un addictologue. Le document précise aussi qu'à la suite de nombreuses erreurs de manipulation des ampoules de kétamine, il est impératif de bien lire les concentrations mentionnées sur les ampoules. Lors de l'usage d'ampoules de kétamine à domicile, les ampoules non utilisées doivent être ramener à la PUI ou dans une pharmacie d'officine pour une destruction sécurisée.

Aux patients, ce document informe et/ou rappelle les risques d'atteintes du foie, des reins et des voies urinaires lors d'une utilisation prolongée et/ ou répétée. Il incite à consulter un médecin en cas de sang dans les urines avec des douleurs abdominales et pelviennes. En cas de dépendance et d'accoutumance à la substance il est également recommandé de consulter un médecin. (124)

Enfin, parmi les mesures de prévention envisagées à l'issue de l'enquête nationale d'addictovigilance sur la kétamine réalisée sur la période de juillet 2020 à décembre 2023, il a non seulement été proposé de poursuivre cette enquête mais également de sensibiliser davantage les différents professionnels de santé et les pharmaciens au sein de la PUI. En effet, les pharmaciens de la PUI peuvent être confrontés à des personnes cherchant à tout prix de la kétamine. Le but était d'obtenir une vigilance accrue de tous les pouvoirs publics pour éviter l'émergence d'une « crise de kétamine ».(125)

III.5. Notification aux vigilances sanitaires concernées

La déclaration des effets indésirables liés à l'usage de kétamine constitue un enjeu majeur de santé publique, qu'il s'agisse de son emploi à visée thérapeutique ou de son usage détourné à des fins récréatives.

En cas d'utilisations médicale, anesthésique, antalgie ou en traitement de la dépression résistante, tout effet indésirable suspecté, y compris une hépatotoxicité, doit être signalé au système de pharmacovigilance afin de renforcer les connaissances sur la sécurité du médicament et d'actualiser les recommandations de bon usage. Par ailleurs, en situation de mésusage, d'abus ou de dépendance, la déclaration de tout effet indésirable suspecté d'être en lien, doit être réalisée auprès du réseau d'addictovigilance. Elle est essentielle pour identifier les signaux émergents, adapter les politiques de prévention et orienter la prise en charge des patients.

En pratique, le professionnel de santé ou le patient dispose de plusieurs moyens pour déclarer un effet indésirable suspecté lié à la kétamine. Il peut utiliser le portail national des signalements (www.signalement.social-sante.gouv.fr), envoyer un courriel directement au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou au Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A) selon le contexte, ou encore téléphoner au centre dont il dépend géographiquement. Le choix du canal de déclaration est libre : il s'agit avant tout de faciliter le signalement en l'adaptant aux préférences et aux contraintes du déclarant.

L'important est que tout effet suspecté soit transmis, pour contribuer à la surveillance et à la sécurité des usages de la kétamine.(126,127)

Conclusion

Utilisée depuis plusieurs décennies comme anesthésique dissociatif, la kétamine a vu ses indications s'élargir au cours des dernières années, notamment dans le traitement de la douleur chronique et de la dépression résistante. Cette évolution marque un tournant majeur dans son profil thérapeutique, transformant une molécule historiquement réservée au bloc opératoire en une option pharmacologique d'intérêt en psychiatrie et en médecine de la douleur.

Cependant, cette diversification des usages s'accompagne d'une exposition plus fréquente et prolongée à la molécule, rendant indispensable une réévaluation de son profil de sécurité, notamment sur le plan hépatobiliaire.

En effet, depuis une dizaine d'années, des cas de lésions hépatiques et biliaires ont été rapportés, allant de simples cytolyses à des cholangites sclérosantes induites par la kétamine. Si la majorité des observations initiales provenaient d'usages prolongés ou à fortes doses dans un contexte récréatif, des atteintes hépatiques ont également été décrites chez des patients traités à visée analgésique, parfois après des expositions relativement courtes.(110)

Ces données suggèrent que même dans un cadre thérapeutique, la prudence reste de mise, notamment lors d'administrations répétées ou continues, ou chez des patients présentant des comorbidités hépatiques.

En parallèle de ce cadre médical, la progression du mésusage récréatif de la kétamine constitue aujourd'hui un enjeu de santé publique majeur. L'usage détourné, souvent motivé par ses effets psychodysléptiques et dissociatifs, se traduit par des prises répétées à doses élevées, entraînant une hépatotoxicité cumulative parfois irréversible, fréquemment associée à des troubles urinaires sévères. La possible persistance de ces lésions malgré l'arrêt du produit témoigne du potentiel toxique marqué de la molécule. Les données actuelles mettent en évidence une corrélation entre la dose cumulée, la durée d'exposition et la gravité des atteintes, ainsi que la possible implication de facteurs individuels de susceptibilité métabolique ou immunologique.(123)

Face à ces constats, la reconnaissance des atteintes hépatiques liées à la kétamine impose un renforcement de la sensibilisation des prescripteurs et des usagers. La formation des cliniciens à la détection précoce des signes de toxicité, associée à la notification systématique des cas aux dispositifs de pharmacovigilance et d'addictovigilance, est essentielle non seulement pour prévenir l'installation de lésions irréversibles, mais aussi pour renforcer la connaissance et adapter les stratégies thérapeutiques.

Références bibliographiques

1. Bessaguet F, Desmoulière A. Le foie. *Actual Pharm.* 2021;60(605):57-61.
2. Atienzar FA, Blomme EA, Chen M, Hewitt P, Kenna JG, Labbe G, et al. Key challenges and opportunities associated with the use of in vitro models to detect human DILI: integrated risk assessment and mitigation plans. *BioMed Res Int.* 2016;2016:1-20.
3. Weber S, Gerbes AL. Challenges and future of drug-induced liver injury research—laboratory tests. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6049.
4. Megarbane B, Deye N, Baud F. Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation.* 2007;16(7-8):632-42.
5. Fromenty B. Toxicité mitochondriale et métabolique des médicaments : mécanismes et conséquences au niveau du foie. *Réanimation.* 2010;19(6):552-67.
6. Mion G. Histoire de la kétamine et du psychédélisme. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2017;175(7):661-4.
7. Larocque A, Gosselin S. Toxicité chronique de la kétamine. *Bull Inf Toxicol.* 2013;29(4):133-9.
8. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. 2012 [cité 13 nov 2024]. Ketamine. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ezproxy.unilim.fr/31643659/>
9. inca Institut National du Cancer [Internet]. 2022 [cité 16 mars 2024]. Anatomie du foie. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/foie/comprendre-la-maladie/anatomie>
10. Ciacio O, Castaing D. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. 2014 [cité 7 mars 2024]. Le foie et les voies biliaires : anatomie. Disponible sur: <https://www.centre-hepatobiliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>
11. AFEF [Internet]. 2023 [cité 19 mars 2024]. Anatomie de mon foie. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/anatomie-de-mon-foie/>
12. Chirurgie du Foie | CHL [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.chl.lu/fr/dossier/chirurgie-du-foie>
13. Ramirez JM. Université de Montpellier. [cité 7 mars 2024]. Histologie et pathologie des organes. Disponible sur: <https://histologieiv.umontpellier.fr//index.php?module=detail&subaction=desc&vue=4&itm=134&g=1&d=1>
14. Montpellier JMR& DU de. Histologie et pathologie des organes [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://doc-pedagogie.umontpellier.fr/medecine/histologieLV/index.php?module=detail&subaction=desc&vue=4&itm=134&g=1&d=1>
15. Feldmann G, Maurice M. Membrane plasmique de l'hépatocyte et pathologie hépatique. EMC-Hépatologie [Internet]. 1997 [cité 14 oct 2025]; Disponible sur: <https://www.emc-consulte.com/article/1396/membrane-plasmique-de-l-hepatocyte-et-pathologie-h>

16. Vienne A, Grigy C. CBIPPS. 2016 [cité 14 oct 2025]. Physiologie biliaire et Anatomie pancréatique. Disponible sur: <https://www.cbipps.fr/les-maladies/anatomie-physiologie-bilio-pancreatique/>
17. Physiologie biliaire et Anatomie pancréatique [Internet]. CBIPPS. [cité 14 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.cbipps.fr/les-maladies/anatomie-physiologie-bilio-pancreatique/>
18. Richard D. Le Moniteur des pharmacies. 2016 [cité 19 mars 2024]. Métabolisme hépatique. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/conseils/pathologies/metabolisme-hepatique>
19. Le J, Vivian EM. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2024 [cité 19 mars 2024]. Métabolisme des médicaments. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocinétique/metabolisme-des-medicaments>
20. Allard J. Mise en évidence de l'implication de différents mécanismes dans la survenue de la stéatose hépatique d'origine médicamenteuse en absence de dysfonction mitochondriale sévère [Thèse de doctorat : Toxicologie]. Université de Rennes 1; 2020.
21. Hoofnagle JH, Björnsson E. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;(381):264-73.
22. Immunological Features. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 15 oct 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548549/>
23. Bonierbale E. Mécanisme des hépatites immunoallergiques induites par l'acide tiénilique : activation métabolique de ce médicament et fixation covalente sur les cytochromes P4502C chez l'homme et le rat [Thèse de doctorat : Toxicologie]. Université René Descartes - Paris V; 1996.
24. Acute Hepatic Necrosis. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 17 juin 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548560/>
25. Acute Hepatitis. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 17 juin 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548606/>
26. Chronic Hepatitis. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 17 juin 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547983/>
27. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222-61.

28. Burban A. Mécanismes impliqués dans la cholestase d'origine médicamenteuse: perturbations de la voie ROCK/MLCK et du profil intracellulaire des acides biliaires [Thèse de doctorat : Biologie et sciences de la santé]. Université de Rennes 1; 2017.
29. Bland Cholestasis. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 17 juin 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548511/>
30. Bebawi E, Takla M, Leonard J. Stéatose hépatique non alcoolique. CMAJ Can Med Assoc J. 2023;195(40):E1388.
31. Bernsmeier C, Heim M. Stéatose hépatique non alcoolique et stéatohépatite non alcoolique. Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum. 2011;11(04).
32. Meunier L, Larrey D. Stéatohépatite induite par la chimiothérapie. Hépatogastro Oncol Dig. 2019;26(3):302-9.
33. PHARMACOMédicale.org Site du Collège National de Pharmacologie Médicale [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Biotransformations. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/72-biotransformations>
34. Gaschignard M, Lamireau T, Enaud R. Quand évoquer une hépatite médicamenteuse chez l'enfant ? Perfect En Pédiatrie. 2022;5(1):39-46.
35. Lindenmeyer C, Nguyen M. Manuels MSD pour le grand public. 2022 [cité 29 juill 2025]. Effets du vieillissement sur le foie - Troubles du foie et de la vésicule biliaire. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-foie-et-de-la-vesicule-biliaire/biologie-du-foie-et-de-la-vesicule-biliaire/effets-du-vieillissement-sur-le-foie>
36. Larrey D. Hépatites médicamenteuses: aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et physiopathologiques en 1995. Rev Médecine Interne. 1995;16(10):752-8.
37. Fromenty B. Mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse. EMC - Hépatologie. 2010;5(3):1-12.
38. Daré BL, Ferron PJ, Gicquel T. Il était une fois l'hépatotoxicité.... médecine/sciences. 2021;37(3):235-41.
39. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. Lancet Lond Engl. 2014;383(9930):1749-61.
40. Stickel F, Moreno C, Hampe J, Morgan MY. The genetics of alcohol dependence and alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2017;66(1):195-211.
41. Hernández-Évole H, Jiménez-Esquível N, Pose E, Bataller R. Alcohol-associated liver disease: Epidemiology and management. Ann Hepatol. 2024;29(1):101162.
42. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. Br J Cancer. 2015;112(3):580-93.
43. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. N Engl J Med. 2009;360(26):2758-69.

44. Lhermitte M, Allorge D, Broly F. Académie nationale de médecine. 2006 [cité 15 oct 2025]. Le polymorphisme génétique des enzymes du métabolisme des médicaments. Une opportunité pour un traitement individualisé. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-polymorphisme-genetique-des-enzymes-du-metabolisme-des-medicaments-une-opportunite-pour-un-traitement-individualise/>
45. Définition et causes de la stéatose hépatique métabolique : MASLD et MASH [Internet]. [cité 16 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-normandie/assure/sante/themes/steatose-hepatique/definition-facteurs-risque>
46. Fromenty B. Aggravation des hépatopathies liées à l'obésité par les xénobiotiques. *Nutr Clin Métabolisme*. 2014;28(2):95-101.
47. Roche B. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2016 [cité 20 mars 2024]. Les Dosages sanguins liés aux maladies hépatiques. Disponible sur: <https://www.centre-hepatobiliaire.org/soin-traitement/examens/dosage-sanguin.html>
48. Berthélémy S. Le bilan hépatique. *Actual Pharm*. 2015;54(544):59-61.
49. Le Daré B, Ferron PJ, Gicquel T. Il était une fois l'hépatotoxicité. *Médecine/Sciences*. 2021;37(3):235-41.
50. Aupetit A, Dermine S, Joly F. Complications hépatiques de la nutrition artificielle parentérale chez l'adulte en 2022 : de la surveillance au traitement. *Nutr Clin Métabolisme*. 2022;36(4):256-60.
51. Saiman Y. Manuels MSD pour le grand public. 2023 [cité 17 juin 2025]. Bilan hépatique sanguin - Troubles du foie et de la vésicule biliaire. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-foie-et-de-la-vesicule-biliaire/diagnostic-des-maladies-du-foie-de-la-vesicule-biliaire-et-des-voies-biliaires/bilan-hepatique-sanguin>
52. Severity Grading In Drug Induced Liver Injury. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 17 juin 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548241/>
53. Clinical Course and Diagnosis of Drug Induced Liver Disease. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 17 juin 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548733/>
54. Berlioux P, Bureau C. Association française de formation médicale continue en Hépatogastro-Entérologie. 2014 [cité 20 mars 2024]. Encéphalopathie hépatique. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2014/31_Bureau_1_625_v1.pdf
55. Le Daré B, Pelletier R, Morel I, Gicquel T. Histoire de la kétamine : une molécule ancienne qui a toujours la cote. *Ann Pharm Fr*. 2022;80(1):1-8.
56. PubChem. PubChem. 2021 [cité 4 nov 2024]. Phencyclidine. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6468>
57. Leclerc-Darras C. Effets de la kétamine dans la douleur totale [Thèse d'exercice : Médecine]. Université de Rouen Normandie; 2013.

58. PubChem. PubChem. 2017 [cité 4 nov 2024]. ketamine. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/341139350>
59. Daveluy A. PharmacoBx. 2019 [cité 20 mars 2024]. Kétamine : risques d'atteintes hépatobiliaires, uro-néphrologiques et endocriniennes. Disponible sur: https://www.pharmacobx.fr/documents/addictovigilance/LettreAV/016_LettreAddicto_2019-01.pdf
60. Richebé P, Rivat C, Rivalan B, Maurette P, Simonnet G. Kétamine à faibles doses : antihyperalgésique, non analgésique. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2005;24(11):1349-59.
61. Santé Publique France. Drogues Info Service. 2025 [cité 13 mai 2025]. Le dico des drogues - Kétamine. Disponible sur: <http://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Ketamine>
62. Fletcher D. Kétamine. *EMC - Anesth Réanimation*. 2002;1-7.
63. Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (*pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings*). *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):370-80.
64. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Oikkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(9):1059-77.
65. Potter DE, Choudhury M. Ketamine: repurposing and redefining a multifaceted drug. *Drug Discov Today*. 2014;19(12):1848-54.
66. Mion G. Effets encéphaliques de la kétamine. *Urgence Prat*. 2004;(67):5-8.
67. Academy K. Ketamine Academy. 2021 [cité 19 oct 2025]. Ketamine's Mechanisms of Action: The Secrets Explaining an Old Drug's New Tricks. Disponible sur: <https://www.ketamineacademy.com/post/ketamine-s-mechanisms-of-action-the-secrets-explaining-an-old-drug-s-new-tricks>
68. Fitzgibbon EJ, Hall P, Schroder C, Seely J, Viola R. Low Dose Ketamine as an Analgesic Adjuvant in Difficult Pain Syndromes: A Strategy for Conversion from Parenteral to Oral Ketamine. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23(2):165-70.
69. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. 2022 [cité 5 nov 2024]. KETAMINE PANPHARMA 50 mg/mL, solution injectable (I.V.-I.M.). Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/69278297/extrait#tab-notice>
70. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. 2025 [cité 11 mars 2025]. SPRAVATO 28 mg, solution pour pulvérisation nasale. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67355371/extrait>
71. VIDAL [Internet]. [cité 6 nov 2024]. À propos de Kétamine. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ketamine-6970.html>
72. Ma X, Yan J, Jiang H. Application of Ketamine in Pain Management and the Underlying Mechanism. *Pain Res Manag*. 2023;2023:1928969.
73. Nowacka A, Borczyk M. Ketamine applications beyond anesthesia – A literature review. *Eur J Pharmacol*. 2019;860:172547.

74. Carrillo P, Petit AC, Gaillard R, Vincker F. Psychotropes du futur : de l'imipramine à la kétamine. Bull Acad Nantional Med. 2020;(204):1034-42.
75. Laforgue E, Sauvaget A, Bulteau S, Vanelle JM. Intérêts de la kétamine : de l'effet antidépresseur à l'effet anti-suicide ? Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2016;174(1):60-3.
76. Kung J, Meisner RC, Berg S, Ellis DB. Anesthesia Patient Safety Foundation. 2020 [cité 7 nov 2024]. La kétamine : étude d'un médicament connu mais sous-estimé. Disponible sur: <https://www.apsf.org/fr/article/la-ketamine-etude-dun-medicament-connu-mais-sous-estime/>
77. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2025 [cité 11 juill 2025]. SPRAVATO (eskétamine) - Dépression. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538219/fr/spravato-esketamine-depression
78. Spravato, INN-esketamine [Internet]. [cité 11 juill 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/spravato-epar-product-information_fr.pdf
79. Bowden-Jones O, Sahai A, Dargan P. Responding to medicinal and non-medicinal ketamine use. Addiction. 2025;120(8):1494-6.
80. Chauvin M. 30è Journées Lilloises d'Anesthésie Réanimation et de Médecine d'Urgence. 2008 [cité 20 mars 2024]. La kétamine dans la douleur aiguë. Disponible sur: https://jlar.com/Congres_anterieurs/JLAR2008/ketamine_dans_douleur_aiguë.pdf
81. Salas S, Tuzzolino V, Duffaud F, Mercier C, Dudoit E, Favre R. Utilisation de la kétamine en soins palliatifs : revue de la littérature. Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique. 2004;3(6):277-84.
82. Grangier F, Ducasse-Hourdièr C, Bassez A, Dupont X. Société Française des Infirmier(e)s Anesthésistes. [cité 3 nov 2024]. Place de la kétamine au cours de la période per-opératoire. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Place_de_la_ketamine_en_post-operatoire_Grangier-Ducasse_Hourdièr-Dupont-Bassez-afisar_2006_.pdf
83. AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique : douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique. 2011;10(2):90-105.
84. Sleigh J, Harvey M, Voss L, Denny B. Ketamine – More mechanisms of action than just NMDA blockade. Trends Anaesth Crit Care. 2014;4(2):76-81.
85. Potter DE, Choudhury M. Ketamine: repurposing and redefining a multifaceted drug. Drug Discov Today. 1 déc 2014;19(12):1848-54.
86. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 29 juill 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67355371/extrait>
87. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 11 juill 2025]. SPRAVATO (eskétamine) - Dépression. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538219/fr/spravato-esketamine-depression
88. ANSM [Internet]. 2021 [cité 8 nov 2024]. Kétamine : risque d'atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/ketamine-risque-datteintes->

uro-néphrologiques-endocriniennes-et-hepatiques-graves-lors-dutilisations-prolongees-et-ou-a-doses-elevees

89. Saby RC, Mardelle V, Gil C, Petrognani R, Mion G, Carpentier JP, et al. La kétamine : Rappels pharmacologiques, utilisations en anesthésie et nouveautés pour l'analgésie - Ketamine : Drug facts, uses in anesthesia, and new applications for analgesia. *Med Trop (Mars)*. 2006;66(2):125-9.
90. Mion G. Pharmacologie de la kétamine. *Douleur Analgésie*. 2021;34(1):3-15.
91. Andrine P, Gibaja V, Maire JP, Gillet P, Tournebize J. Usage récréatif de la kétamine : 7 cas d'atteintes urinaires et rénales. *Thérapies*. 2022;77(6):777.
92. Nuit blanche [Internet]. 2024 [cité 8 nov 2024]. La kétamine. Disponible sur: <https://nuit-blanche.ch/ketamine/>
93. Frauger E, CEIP-A PACA Corse. Mésusage et abus de Kétamine : Ici et/ou ailleurs ? [Internet]. 2014 [cité 15 oct 2025]. Disponible sur: https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/Mesusage_et_abus_de_Ketamine_E_FRAUGER.pdf
94. Bartoli A, Cursaro C, Seferi H, Andreone P. Secondary Sclerosing Cholangitis After SARS-CoV2: ICU Ketamine Use or Virus-Specific Biliary Tropism and Injury in the Context of Biliary Ischemia in Critically Ill Patients? *Hepatic Med Evid Res*. 2023;15:93-112.
95. Gahlinger PM. Club Drugs: MDMA, Gamma-Hydroxybutyrate (GHB), Rohypnol, and Ketamine. *Am Fam Physician*. 2004;69(11):2619-27.
96. Gérome C, Milhet M, Tissot N, Madesclaire T. OFDT. 2024 [cité 15 oct 2025]. Chemsex, retour sur 15 ans d'usages de drogues en contexte sexuel. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publication/2024/chemsex-retour-sur-15-ans-d-usages-de-drogues-en-contexte-sexuel-2421>
97. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism and Metabolomics of Ketamine: A Toxicological Approach. *Forensic Sci Res*. 2017;2(1):2-10.
98. Nègre I. Kétamine : quoi de neuf en France ? *Douleurs Éval - Diagn - Trait*. 2025;26(2):65-74.
99. Martinez V, Aubrun F. La kétamine est-elle dangereuse pour le foie ? *Prat En Anesth Réanimation*. 2018;22(1):1-3.
100. Kalkan Y, Tomak Y, Altuner D, Tumkaya L, Bostan H, Yilmaz A, et al. Hepatic effects of ketamine administration for 2 weeks in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2014;33(1):32-40.
101. Synlab Belgique [Internet]. 2014 [cité 15 oct 2025]. Les marqueurs biologiques du stress oxydant. Disponible sur: https://synlab.be/images/cwattachments/14_1d3979e8dc921c2395dc7cfc725c65a8.pdf
102. Liang Z, Yin P, Zhao L. Effects of combined toxicity of methamphetamine and ketamine on apoptosis, oxidative stress and genotoxicity in HepG2 cells. *Food Chem Toxicol*. 2019;132:110653.
103. Wai M, Chan W, Zhang A, Wu Y, Yew D. Long-term ketamine and ketamine plus alcohol treatments produced damages in liver and kidney. *Hum Exp Toxicol*. 2012;31(9):877-86.

104. Lee ST, Wu TT, Yu PY, Chen RM. Apoptotic insults to human HepG2 cells induced by S-(+)-ketamine occurs through activation of a Bax-mitochondria-caspase protease pathway. *Br J Anaesth.* 2009;102(1):80-9.
105. Spitz AZ, Gavathiotis E. Physiological and pharmacological modulation of BAX. *Trends Pharmacol Sci.* 2022;43(3):206-20.
106. Venâncio C, Antunes L, Félix L, Rodrigues P, Summavielle T, Peixoto F. Chronic ketamine administration impairs mitochondrial complex I in the rat liver. *Life Sci.* 2013;93(12):464-70.
107. Wong GLH, Tam YH, Ng CF, Chan AWH, Choi PCL, Chu WCW, et al. Liver Injury Is Common Among Chronic Abusers of Ketamine. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(10):1759-1762.e1.
108. Teymouri A, Nasoori H, Fakheri M, Nasiri A. Features of biliary tract diseases in ketamine abusers: a systematic review of case reports. *J Med Case Reports.* 2024;18:84.
109. Seto WK, Mak SK, Chiu K, Vardhanabhuti V, Wong HF, Leong HT, et al. Magnetic resonance cholangiogram patterns and clinical profiles of ketamine-related cholangiopathy in drug users. *J Hepatol.* 2018;69(1):121-8.
110. Yoo N, Thomas S, Bender M, Cheng XJC. A Case of Hepatotoxicity Induced by Therapeutic Ketamine Use for Sedation. Waxman KS, éditeur. *Case Rep Crit Care.* 2024;2024(1):8366034.
111. Noppers IM, Niesters M, Aarts LPHJ, Bauer MCR, Drewes AM, Dahan A, et al. Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: A report of 3 cases. *PAIN.* 2011;152(9):2173-8.
112. Lo RSC, Krishnamoorthy R, Freeman JG, Austin AS. Cholestasis and biliary dilatation associated with chronic ketamine abuse: a case series. *Singapore Med J.* 2011;52(3):e52-55.
113. Chan WM, Xu J, Fan M, Jiang Y, Tsui TYM, Wai MSM, et al. Downregulation in the human and mice cerebella after ketamine versus ketamine plus ethanol treatment. *Microsc Res Tech.* 2012;75(3):258-64.
114. Ministère de la Santé, de la Famille, de l'Autonomie et des Personnes handicapées [Internet]. 2024 [cité 12 nov 2024]. La pharmacovigilance. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>
115. Gouraud A. La pharmacovigilance, principes et fonctionnement. *Sages-Femmes.* 2024;23(2):40-3.
116. Gouraud A. La pharmacovigilance, principes et fonctionnement. *Sages-Femmes.* 1 mars 2024;23(2):40-3.
117. Auffret M, Béné J, Bordet R, De Graff M, Dekemp J, Gaboriau L, et al. Centre Régional de Pharmacovigilance Nord – Pas de Calais. 2017 [cité 15 oct 2025]. Brèves en Pharmacovigilance n°56. Disponible sur: https://pharmacovigilance-npdc.fr/wp-content/uploads/dlm_uploads/2017/10/Br%C3%A8ves-n%C2%B056.pdf
118. ANSM [Internet]. 2023 [cité 15 oct 2025]. Kétamine : une utilisation prolongée entraîne des atteintes graves hépatiques et uronéphrologiques. Disponible sur:

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/ketamine-une-utilisation-prolongee-entraîne-des-atteintes-graves-hepatiques-et-uronephrologiques>

119. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2020 [cité 15 oct 2025]. Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/p_3150631/fr/antalgie-des-douleurs-rebelles-et-pratiques-sedatives-chez-l-adulte-prise-en-charge-medicamenteuse-en-situations-palliatives-jusqu-en-fin-de-vie
120. Djezzar S. Le dispositif français d'addictovigilance. *Sages-Femmes*. 2024;23(1):34-7.
121. Addictovigilance [Internet]. 2017 [cité 11 mars 2024]. Actualités : nouvelles législations, pourquoi ? Disponible sur: https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/bulletin_addictovigilance_zolpidem_et_ketamine_centre_addictovigilance_paca_corse.pdf
122. ANSM [Internet]. 2022 [cité 15 oct 2025]. Comité scientifique permanent « Psychotropes, stupéfiants et addictions » N°11. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/04/06/20220407-odj-csp-psa.pdf>
123. Wendel-Garcia PD, Erlebach R, Hofmaenner DA, Camen G, Schuepbach RA, Jüngst C, et al. Long-term ketamine infusion-induced cholestatic liver injury in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2022;26(1):148.
124. ANSM [Internet]. 2025 [cité 24 juill 2025]. Actualité - L'ANSM rappelle le bon usage de la kétamine. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-rappelle-le-bon-usage-de-la-ketamine>
125. Pion C. ANSM. 2024 [cité 29 juill 2025]. Comité Scientifique Permanent PSYCHOTROPES, STUPEFIANTS ET ADDICTIONS (PSA) Formation restreinte EXPERTISE. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2025/02/20/20241210-cr-csp-psaex.pdf>
126. RFCRPV [Internet]. 2025 [cité 30 juill 2025]. Je déclare. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/je-declare/>
127. Addictovigilance [Internet]. [cité 15 oct 2025]. Addictovigilance. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/>

Annexes

Annexe 1. Lettre destinée aux professionnels de santé de 2017 publiée en 2018.....	73
Annexe 2. Lettres destinées aux professionnels de santé de 2023.....	74

Annexe 1. Lettre destinée aux professionnels de santé de 2017 publiée en 2018



RISQUES MEDICAMENTEUX - MÉDICAMENTS - PUBLIÉ LE 07/11/2018 - MIS À JOUR LE 23/04/2021

Kétamine : risque d'atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées

Information destinée aux anesthésistes réanimateurs, aux centres de prise en charge de la douleur, aux centres de prise en charge de brûlés, aux néphrologues, aux centres de transplantation hépatique, aux HAD et aux pharmaciens hospitaliers.

Dans des contextes d'utilisation prolongée et/ou répétée de kétamine (dont utilisation dans des indications hors-AMM) et en cas d'abus ou de mésusage les effets suivants ont été rapportés :

- Atteintes uro-néphrologiques telles que hématurie, insuffisance rénale aiguë, cystite non infectieuse, cystite interstitielle (syndrome de la vessie douloureuse) et atteinte rénale liée à une obstruction haute (hydronéphrose).
- Atteintes endocriniennes telles que des augmentations de la cortisolémie ou de la prolactinémie. Un suivi biologique peut être nécessaire.
- Atteintes hépatiques, notamment cholestatiques de type cholangite, pouvant être sévères. Dans certains cas ces atteintes ont conduit à des transplantations hépatiques.
- L'arrêt du traitement devra être envisagé en cas de perturbation du bilan hépatique

Kétamine : risque d'atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées - Lettre aux professionnels de santé

Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte - Recommandations de bonne pratique/argumentaire

Annexe 2. Lettres destinées aux professionnels de santé de 2023



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Août 2023

Kétamine : une utilisation prolongée entraîne des atteintes graves hépatiques et uro-néphrologiques

Information destinée aux anesthésistes réanimateurs, aux centres de prise en charge de la douleur, aux centres de prise en charge de brûlés, aux urologues, hépatologues et néphrologues, rhumatologues urgentistes, pédiatres, addictologues, aux centres de transplantation hépatique, aux HAD et aux pharmaciens hospitaliers.

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires Aguettant, Panpharma et Renaudin souhaitent vous partager une information importante de sécurité concernant la kétamine.

Résumé

Les données de vigilance des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - addictovigilance (CEIP-A) montrent :

- une augmentation globale du recours à la kétamine ;
- une augmentation du nombre d'atteintes hépatobiliaires (à type de cholestase ou cholangite) et uro-néphrologiques (cystite non infectieuse, cystite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hydronéphrose), le plus souvent graves, après utilisation prolongée ou répétée de kétamine ;
- une utilisation hors-AMM, fréquemment dans le cadre d'utilisations prolongées, principalement dans la prise en charge des douleurs chroniques dont la fibromyalgie.

Suite à ces signalements ainsi que la remontée croissante de cas de dépendance liés à l'utilisation prolongée et/ou répétée, de cas d'abus ou de mésusage de la kétamine, il est rappelé :

- de respecter les posologies préconisées et de limiter l'exposition dans le temps ;
- de surveiller la fonction hépatique de façon rapprochée (bilan hépatique complet transaminases, GGT, PAL et bilirubine) en cas de prise répétée ou prolongée ;
- de surveiller la fonction rénale et la cytologie urinaire de façon rapprochée en cas de prise répétée ou prolongée. La survenue d'une hématurie constitue un symptôme d'appel pour le dépistage d'une atteinte du tractus urinaire ;
- la survenue d'atteintes hépatobiliaires et/ou uro-néphrologiques doit faire évoquer un usage répété de kétamine dans un cadre médical ou non médical (usage festif ou sexuel – pratique chemsex).

Rappel des conditions actuelles de prescription et de délivrance :

La kétamine :

- est un stupéfiant dont la prescription est limitée à 28 jours, rédigée en toutes lettres sur ordonnance sécurisée
- est réservée à l'usage hospitalier
- peut être administrée par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où ils interviennent en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la santé publique)

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

En cas de traitement à domicile, compte-tenu du potentiel risque d'abus et d'usage détourné de la kétamine, les patients et le personnel soignant doivent être informés de la nécessité :

- de conserver les ampoules dans un lieu fermé à clé, sûr et sécurisé, auquel d'autres personnes ne peuvent accéder ;
- de retourner à la pharmacie toutes les ampoules non utilisées.

Informations complémentaires

Les spécialités à base de kétamine sont indiquées comme agent anesthésique, seules ou en association avec d'autres anesthésiques.

Il existe aussi un usage hors AMM de la kétamine encadré par une recommandation de la HAS dans le traitement de la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre centre régional de pharmacovigilance ou sur signalement.social-sante.gouv.fr



Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

Addictovigilance

Déclarez les cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné auprès de votre Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) ou sur signalement.social-sante.gouv.fr

Information médicale

Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter les laboratoires concernés

Dénomination	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
KETAMINE AGUETTANT 10 mg/mL, solution injectable	LABORATOIRE AGUETTANT Tél : 0800 749 974 Mail : infoscientifique@aguettant.fr
KETAMINE AGUETTANT 50 mg/mL, solution injectable	LABORATOIRE AGUETTANT Tél : 0800 749 974 Mail : infoscientifique@aguettant.fr
KETAMINE PANPHARMA 10 mg/ml, solution injectable (IV – IM)	PANPHARMA SA Tél : + 33 (0)2 99 97 92 12 Mail : pharmacovigilance@panpharma.fr
KETAMINE PANPHARMA 50 mg/ml, solution injectable (IV – IM)	PANPHARMA SA Tél : + 33 (0)2 99 97 92 12 Mail : pharmacovigilance@panpharma.fr
KETAMINE RENAUDIN 10 mg/ml, solution injectable	LABORATOIRE RENAUDIN Tél : +33 (0)5 59 29 74 90 Mail : infomed@labo-renaudin.com
KETAMINE RENAUDIN 50 mg/ml, solution injectable	LABORATOIRE RENAUDIN Tél : +33 (0)5 59 29 74 90 Mail : infomed@labo-renaudin.com

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Toxicité hépatique des médicaments – Focus sur la kétamine

Les atteintes hépatiques induites par les médicaments constituent un défi clinique et pharmacologique majeur, encore plus complexe lorsque le médicament est détourné de son usage thérapeutique, en dehors de tout encadrement médical, avec des doses, fréquences et voies d'administration variables. La kétamine, anesthésique dissociatif, également employée comme antalgique dans certains contextes cliniques spécifiques, mais aussi détournée à des fins récréatives, en est un exemple emblématique. Son métabolisme hépatique génère des métabolites toxiques responsables de lésions hépatiques (stéatose, élévation des transaminases, cholangite, cholestase) et uro-néphrologiques par stress oxydatif, apoptose ou inflammation, surtout lors d'exposition répétée, prolongée et à des doses importantes.

Le diagnostic repose sur l'exclusion d'autres causes et une anamnèse détaillée, souvent difficile lorsque l'usage récréatif est méconnu. La prise en charge repose avant tout sur l'arrêt du produit et la surveillance des fonctions hépatiques.

Ainsi, la kétamine, médicament d'intérêt thérapeutique mais aussi substance de détournement, illustre la nécessité d'une double vigilance sanitaire — pharmacovigilance pour le suivi des effets indésirables lors d'usages prolongés, et addictovigilance pour la surveillance des usages détournés — afin de mieux caractériser ses risques et d'optimiser sa sécurité d'emploi.

Mots-clés : foie, hépatotoxicité, kétamine, mésusage, pharmacovigilance, addictovigilance

Drug-Induced hepatotoxicity – Focus on ketamine

Drug-induced liver injury constitutes a major clinical and pharmacological challenge, made even more complex when the drug is misused outside its therapeutic context, without medical supervision, and with variable doses, frequencies, and routes of administration. Ketamine — a dissociative anesthetic also used as an analgesic in certain specific clinical contexts, but often diverted for recreational purposes — is a prime example. Its hepatic metabolism generates toxic metabolites responsible for liver damage (steatosis, elevated transaminases, cholangitis, cholestasis) and uro-nephrological injury through oxidative stress, apoptosis, or inflammation, particularly during repeated, prolonged, or high-dose exposure. Diagnosis relies on the exclusion of other causes and on a detailed medical history, which is often difficult to obtain when recreational use is unrecognized. Management is primarily based on discontinuation of the substance and monitoring of liver function. Thus, ketamine — both a therapeutically valuable drug and a substance of abuse — illustrates the need for dual public health vigilance: pharmacovigilance, to monitor adverse effects during prolonged therapeutic use, and addictovigilance, to track cases of misuse. This dual approach is essential to better characterize its risks and optimize its safety profile.

Keywords : liver, hepatotoxicity, ketamine, misuse, pharmacovigilance, addictovigilance

