La Lettre d'addictovigilance – n°16, Janvier 2019

L'équipe du Centre d'addictovigilance de Bordeaux vous présente ses meilleurs vœux pour 2019 !

Kétamine : risques d'atteintes hépato-biliaires, uro-néphrologiques et endocriniennes

Qu'est ce que la kétamine ?

La kétamine est un anesthésique général dissociatif autorisé en France en anesthésie et en obstétrique. C'est une molécule aux mécanismes d'action complexes avec une action principale glutamatergique avec un effet antagoniste sur les récepteurs NMDA et également une inhibition de la recapture des catécholamines, une inhibition des récepteurs muscariniques, une action agoniste des récepteurs morphiniques de type mu et kappa notamment.

Deux utilisations hors-AMM à visée antihyperalgésique sont encadrées par des recommandations : la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte, englobant la réalisation de soins douloureux chez ces patients *(recommandation AFSSAPS de juin 2010)* ; la douleur post-opératoire *(recommandations de la SFAR actualisées en 2016)*.

Elle est également utilisée hors AMM, hors soins palliatifs et de façon très hétérogène (posologie, durée, voie d'administration, modalités de prise, voire même dans le cadre de pratiques d'auto-administration sans surveillance médicale).

Elle est en réserve hospitalière uniquement. **De 2001 à 2016 les ventes de kétamine à usage humain ont été multipliées par 17.** C'est également un médicament à usage vétérinaire : elle est alors disponible en officine, uniquement à usage professionnel pour les vétérinaires. Enfin, il existe en France de la kétamine, dont la provenance n'est pas toujours bien établie : médicament (à usage humain ou vétérinaire) et/ou de fabrication clandestine.

Suivi d'addictovigilance

Les premiers cas d'abus en France remontent à 1992 dans le milieu médical. Le suivi en France de ces données relatif à l'abus, la dépendance, l'usage détourné et le trafic de kétamine par le réseau des CEIP-Addictovigilance remonte à 1997 et des mesures réglementaires ont été mises en place dont la dernière porte sur l'inscription des préparations injectables de kétamine **sur la liste des stupéfiants en 2017**. *(cf. Lettre d'addictovigilance n°14)*

Depuis 2010, on observe une tendance à l'augmentation des cas d'addictovigilance impliquant la kétamine avec une **forte augmentation en 2016 et 2017**. (En Addictovigilance, la relation a été clairement établie entre accessibilité, mésusage et abus.) La kétamine est majoritairement sniffée, mais peut être prise par voie orale ou injectée. Elle est le plus souvent consommée dans le cadre d'une polyconsommation. On distingue trois types d'usage: 1/contexte récréatif ; 2/usage dans le cadre du Chemsex/Slam ; 3/usage dans un contexte thérapeutique (douleur). Il est également noté une augmentation des cas d'addiction et de demande de prise en charge pour sevrage. Il s'agit essentiellement d'hommes jeunes.

Trois risques identifiés récemment avec la kétamine, que ce soit dans un cadre thérapeutique ou dans un cadre de trouble de l'usage, ont fait l'objet d'une Lettre aux professionnels de santé en novembre 2018 :

- ***Risque de toxicité hépatique et biliaire*** : les atteintes hépatiques liées à la kétamine sont particulièrement rapportées et discutées lors de son usage récréatif répété, mais des cas sont également rapportés chez des sujets non abuseurs, mais ayant des usages prolongés ou répétés. Les pays d'Asie du Sud-Est y sont spécialement confrontés et ont été parmi les premiers à rapporter des cas d'atteinte des canaux biliaires, de cholangite et d'hépatite. Une dizaine de cas graves, dont quatre ayant conduit à une transplantation hépatique, avaient été signalés en France en 2017 et fait l'objet d'un point d'information de l'ANSM et d'une Lettre aux professionnels de santé en 2017. Un premier cas a été récemment signalé en Aquitaine dans un cadre d'abus.

- ***Risque de toxicité urinaire*** : des cas de complications uro-néphrologiques chez des abuseurs de kétamine ont été rapportés, en particulier au Canada et en Asie du Sud-Est, mais également chez des patients douloureux exposés à la kétamine. Les effets de la kétamine (dose-dépendants et durée-temps dépendants) sur l'épithélium vésical sont maintenant bien décrits dans la littérature scientifique et ont été décrits de façon expérimentale chez le Rat. Les atteintes du bas appareil urinaire et ses complications d'amont les plus décrites sont : la cystite interstitielle (dysurie, mictions fréquentes, douleur supra-pubienne, hématurie), la diminution de la capacité vésicale (avec lésions épithéliales similaires au carcinome in situ), la sténose bilatérale des uretères, la rétention urinaire chronique, l'hydronéphrose, l'insuffisance rénale, la nécrose papillaire.

Devant l'apparition de ces types d'atteinte sans autre étiologie retrouvée, il est important d'interroger sur la consommation de kétamine.

- ***Risque d'atteintes endocriniennes*** : des augmentations de la cortisolémie ou de la prolactinémie ont été rapportées. Un suivi biologique peut être nécessaire.

Amélie Daveluy

Pour en savoir plus sur les effets uro-néphrologiques des substances psychoactives :

Un article très intéressant faisant la **synthèse sur les risques uro-néphrologiques** des substances psychoactives a été publié par nos collègues marseillais et le service de néphrologie et transplantation rénale de l'AP-HM.
Si vous n'arrivez pas à obtenir cet article et qu'il vous intéresse, n'hésitez pas à nous contacter.

1- Gully M et al. Effets uro-néphrologiques des produits utilisés par les usagers de drogues : revue de la littérature et enquête pharmaco-épidémiologique en France et dans la région de Marseille. Nephrol Ther 2017 ; 13 : 429-438.

AD

Mydriaticum® 0,5 % (tropicamide) : Modifications des conditions de prescription et de délivrance du collyre, flacon de 10 mL

Nous vous avions alertés en mars 2017, sur la présentation **d'ordonnances falsifiées** pour un collyre mydriatique, le Mydriaticum® (tropicamide) auprès de plusieurs pharmacies d'officine. Seul le flacon de 10 mL était concerné par ces demandes. Devant l'augmentation des signalements, les conditions de prescription et de délivrance de cette spécialité ont été modifiées : depuis le 1er janvier 2019, **sa prescription est réservée aux spécialistes en ophtalmologie** pour un usage professionnel.

AD

Il faut informer sur le risque d'intoxications pédiatriques au cannabis en France !

Nous vous rapportions en 2010 (cf. *Lettre d'Addictovigilance n°2)*, **deux cas d'ingestion accidentelle de cannabis**, ayant entraîné une hospitalisation chez des nourrissons d'un an, en soulignant la nécessité d'informer les parents ou l'entourage de jeunes enfants de moins de 2 ans et de l'importance de tenir hors de leur portée toute substance psycho-active. Devant les risques mal connus et sous-notifiés, la *Commission des stupéfiants et psychotropes* avait proposé qu'une information sur le risque d'intoxication pédiatrique au cannabis soit réalisée. **En 2015, un point d'information avait été publié** sur le site de l'ANSM, après une enquête du réseau des centres d'addictovigilance. En parallèle, un **Message d'Alerte Rapide Sanitaire (MARS)** avait été lancé par la Direction générale de la santé (DGS) à destination des services d'urgence, de réanimation pédiatrique, de pédiatrie et des laboratoires de biologie. **En 2017, la réactualisation de l'enquête** a montré que le problème s'est accentué, par rapport à l'enquête précédente :

- **2,5 fois plus d'intoxications**
- **2 fois plus d'hospitalisations**
- **5 fois plus de cas graves** (dont mise en jeu du pronostic vital et admission en service de réanimation)

Les principaux symptômes étaient : somnolence, agitation, mydriase, hypotonie, tachycardie, coma, bradypnée, convulsion. **Aucun décès n'a été rapporté**. Ces intoxications surviennent le plus souvent dans un cadre familial, avec une recrudescence au cours de la période estivale et lors des fêtes de fin d'année. **Une recherche systématique de cannabis doit être faite en cas d'apparition de signes cliniques compatibles avec une telle intoxication.**

1. *https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Augmentation-du-nombre-d-intoxications-au-cannabis-par-ingestion-accidentelle-chez-les-enfants-Point-d-Information*

AD

10èmes Ateliers de la pharmacodépendance et addictovigilance

Les 10èmes Ateliers de la pharmacodépendance et addictovigilance ont eu lieu à Biarritz en Octobre 2018 : vous pouvez retrouver les résumés des communications orales et affichées dans la **revue Therapie**[1].

Pour les consulter gratuitement : https://www.em-consulte.com/revue/THERAP/73/6/table-des-matieres/

1. *10èmes Ateliers de pharmacodépendance et addictovigilance, Biarritz 15-16 octobre 2018. Therapie 2018 ; 73 : 557-592*

AD

Suivez-nous sur Twitter @AddicVigiBX
Le Centre d'addictovigilance est désormais sur Twitter, n'hésitez pas à nous suivre !

Pour tout renseignement sur les substances psychoactives (hors tabac et alcool) et notification de cas d'abus, pharmacodépendance, usage détourné :
Centre d'addictovigilance
Département de pharmacologie – Hôpital Pellegrin, CHU, 33076 Bordeaux cedex
Tel : 05 56 98 16 09 - 05 56 7(9 55 08) – mail : ceip.addictovigilance @u-bordeaux.fr
Directrice de la publication – rédactrice en chef : Amélie Daveluy ; ISSN 2495-1854.
La lettre d'addictovigilance est disponible sur www.pharmacoepi.eu/