MISE AU POINT · AFEF 2026

Atteintes hépatobiliaires de la kétamine

Une cholangiopathie émergente

Concours de diaporamas AFEF 2026

La kétamine : histoire et pharmacologie



Pharmacologie

- Antagoniste des récepteurs NMDA
- Anesthésique dissociatif
- Maintien des réflexes protecteurs
- Métabolisme hépatique
- Demi-vie : 2–3h (IV)

Formes et voies d'administration

- IV / IM : usage médical et récréatif
- Intranasale : Spravato® (esketamine)
- Inhalée / sniffée : usage récréatif dominant

FDA Drug Label – Ketalar. 2026 / Regional Anesthesia and Pain Medicine. 2018

Usages médicaux actuels

Anesthésie

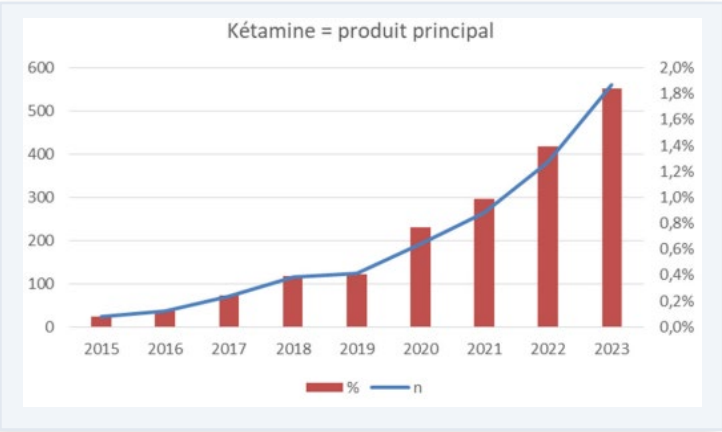
- Induction et entretien
- Instabilité hémodynamique
- Sédation aux urgences

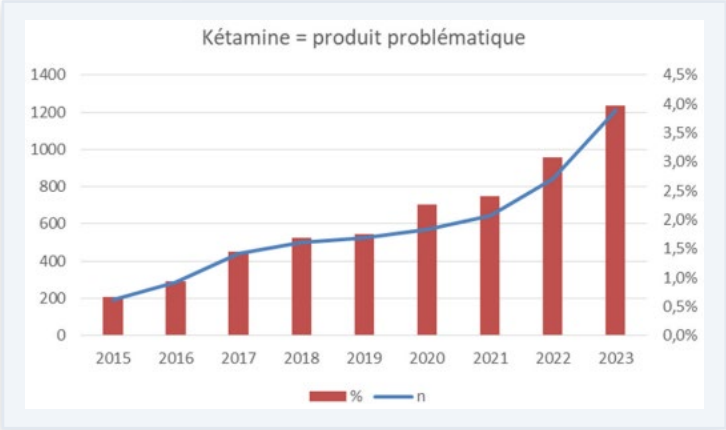
Douleur chronique

- Syndrome douloureux régional complexe
- Douleurs neuropathiques réfractaires
- Perfusions en HDJ

Psychiatrie

- Dépression résistante (ésketamine IV/IN)
- Spravato® nasal : 2x/sem
- Idéation suicidaire aiguë





Ketalar FDA Label 2026 / Lovell et al. Gen Hosp Psychiatry 2026 / Eurotox 2024 / Raingeard et al. Journal of psychiatry, 2026 / Keta-Cov Research Group, J Hepatol 2021

Usage récréatif : une épidémie silencieuse

1.2%

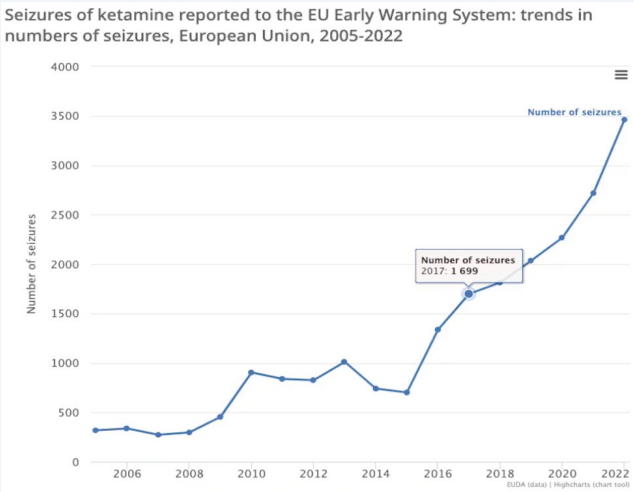
Prévalence lifetime
Europe (18-34 ans)

↑ 300%

Hausse saisies
Europe 2015–2023

Profil des usagers

- Jeunes adultes (20–35 ans), milieu festif
- Usage fréquent : plurihebdomadaire voire quotidien
- Polyconsommation fréquente (alcool, MDMA...)
- Retard diagnostique important
- Non declaration des patients
- Atteinte hépatique asymptomatique



Schep et al. Clin Toxicol 2023 / Lo et al. Singapore Med J 2011 ; Turkish et al. Hepatology 2013 ; Lui et al. Hong Kong Med J 2014 / Wai et al. Hum Exp Toxicol 2012

Atteinte urinaire : le signe d'appel connu

La cystite à kétamine est souvent le premier signe reconnu

Clinique
Pollakiurie sévère, dysurie, douleurs sus-pubiennes
Parfois confondu avec une cystite infectieuse

Gravité
Jusqu'à la cystite contractée avec capacité vésicale < 30 mL, nécessitant parfois une cystectomie

Mécanisme
Toxicité directe de la kétamine et de ses métabolites sur l'urothélium — inflammation et fibrose vésicale progressive

Lien hépato-biliaire
62% des patients avec anomalies biliaires ont des antécédents de consultation pour symptômes urinaires

- Diminution de la capacité vésicale
- Sténose bilatérale des uretères
- Rétention urinaire chronique
- Hydronéphrose
- Insuffisance rénale
- Nécrose papillaire

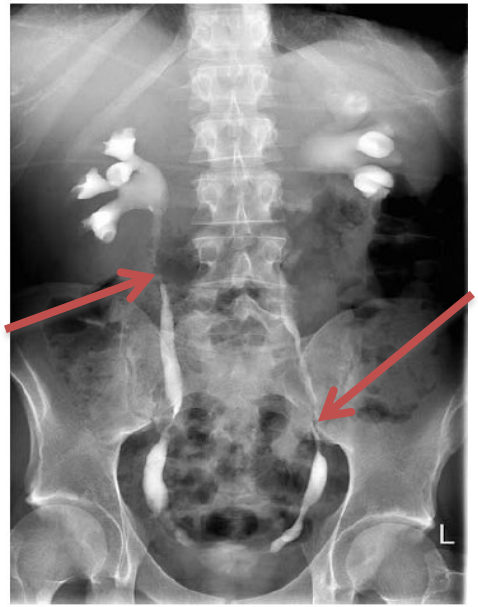


Figure 1 Intravenous urogram showing bilateral ureteric stricturing and a contracted bladder.

Gully et al, Nephrologie 2017 / Jhang et al, Neurourology & urodynamics 2017 / Rasion et al, BMJ, 2015 / Smith et al, Pain Physician 2015 / Vu et al. Am J Emerg Med 2021 / Seto, Jhep 2018

Présentation clinique hépatobiliaire

Profil biochimique

PAL	**Marqueur le plus sensible**
GGT	Souvent très élevée, proportionnelle à la durée d'exposition
AST/ALT	Cytolyse modérée ou absente
Bilirubine	Élévation tardive, gravité

Présentation clinique

- Asymptomatique, fortuite sur bilan hépatique
- Douleurs de l'hypochondre droit ou épigastriques
- Nausées, vomissements
- Ictère rare (formes avancées)
- Symptômes urinaires concomitants dans la majorité des cas

⚠ À ne pas manquer

- Toute cholestatique inexpliquée chez un jeune adulte doit faire évoquer une consummation de kétamine
- Interrogatoire toxicologique ciblé indispensable

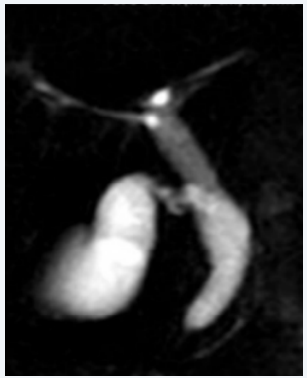
Seto et al. J Hepatol 2018 / Henrie et al. BMC Anesthesiol 2023 / Garkusha et al. AIM Clin Cases 2024

Anomalies cholangiographiques à la bili-IRM

Type 1
Dilatation extrahépatique diffuse

n = 73 (45%)

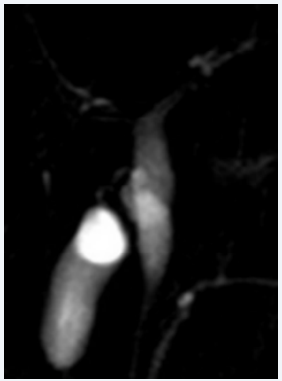
Dilatation homogène du cholédoque sans stenose



Type 2
Dilatation extrahépatique fusiforme

n = 64 (40%)

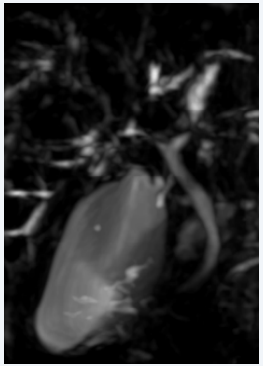
Aspect fusiforme ou kystique du cholédoque



Type 3
Atteinte intrahépatique isolée

n = 22 (14%)

- Sténoses et dilatations multiples des voies biliaires intrahépatiques
- Mime une CSP

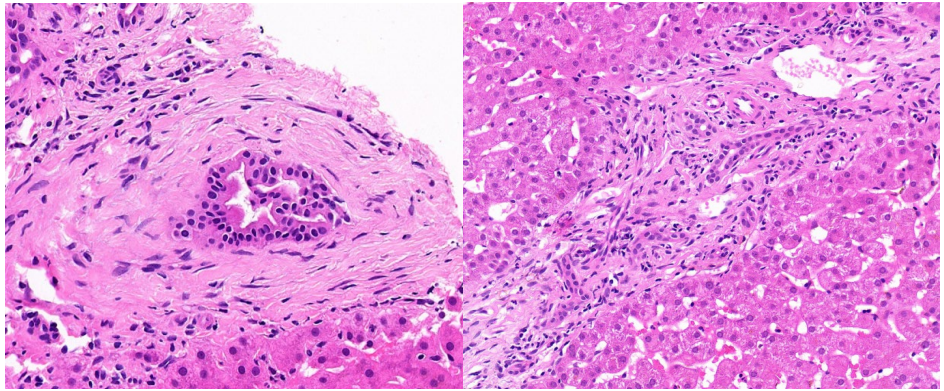


Seto et al. J Hepatol 2018 / Chun et al. Hepatology 2025 / Knooihuizen et al., Hepatology 2021

Histologie hépatique

Lésions observées

- Cholangiopathie chronique — pattern dominant
- Inflammation portale et lobulaire légère ou absente
- Fibrose périductale concentrique ou oblitération fibreuse des petits canaux
- Prolifération ductulaire



Comparaison avec la CSP

Critère	Kétamine	CSP
Fibrose périductale	Présente	Présente
Inflammation	Légère/absente	Modérée
Progression	Moins rapide	Progressive
Réversibilité	Partielle	Non
ANCA p	Négatif	Souvent +

Chun et al. Histopathology 2025, / Turkish et al. Hepatology 2013

Physiopathologie : mécanismes proposés

1

Toxicité directe sur les cholangiocytes

- Kétamine et norkétamine détectées dans la bile
- Altération des jonctions serrées
- Activation de voies apoptotiques

2

Ischémie biliaire

- Effet vasopresseur
- Micro-thromboses des artères péribiliaires
- Pattern histologique de cholangiopathies ischémiques

3

Dysfonction des récepteurs NMDA biliaires

- Récepteurs NMDA
- Altération de la sécrétion et de la motilité biliaire
- Cholestase fonctionnelle avec bile de mauvaise qualité

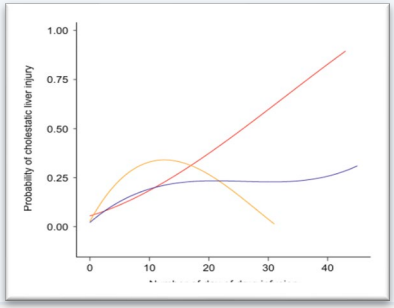
Chun et al. Histopathology 2025 / Schep et al. Clin Toxicol 2023 / Henrie et al. (BMC Anesthesiol 2023 Lo et al. (Singapore Med J 2011)

Kétamine médicale : un risque sous-estimé

Réanimation

- Relation dose-effet démontrée
- Décès liés à l'insuffisance hépatique
- Cirrhoses biliaires secondaires documentées

⚠ **Relation dose-effet démontrée**
Evoquer la ketamine devant une cholestase d'aggravation progressive inexpliquée en réa



Douleur chronique

- Bilan pré-perfusion
- Bilan quotidien si perfusion > 24h
- Bilan à 1 semaine de la perfusion
- Eloigner les perfusions de 3 mois
- **10% des patients ont des perturbations du bilan hépatique**

⚠ **Délai d'apparition rapide**

Risque dépend de la durée et du rythme des perfusions

Psychiatrie

Revue systématique (1017 patients sous ketamine) :
- 75 événements hépatiques
- Majoritairement transitoires et bénins

- **Bilan hépatique trimestriel recommandé si > 3 mois**

⚠ **Moins de cas décrits**

Suivi biologique régulier

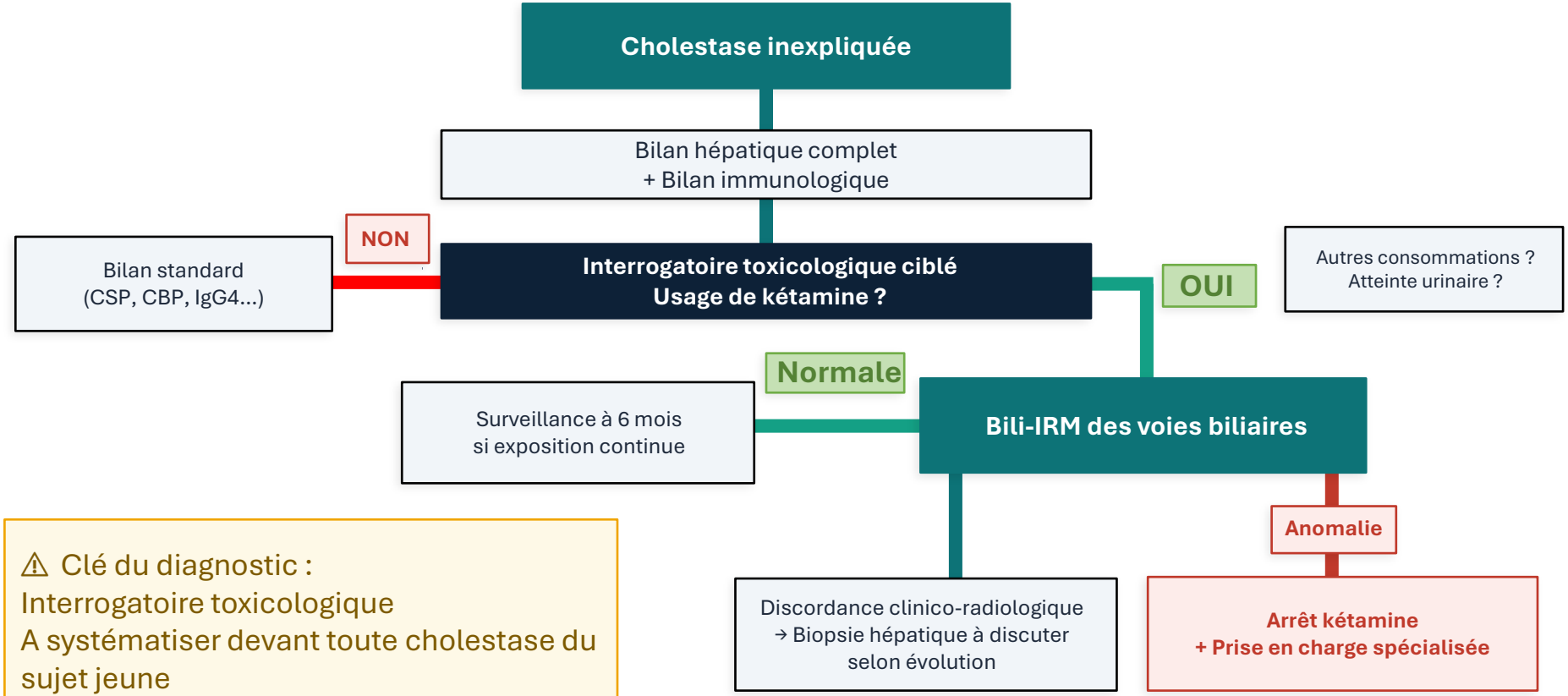
Mallet, Jhep, 2021 / Cotter et al. Drug Safety 2021 / Wendel-Garcia et al. Crit Care 2022 / Lovell et al. Gen Hosp Psychiatry 2026 / De Tymwoski et al, Jhep Reports, 2023

Diagnostic différentiel

Diagnostic	Similitudes	Différences clés	Examen clé
Cholangite sclérosante primitive (CSP)	Anomalies biliaires intra/extrahépatiques, fibrose périductale, cholestase	p-ANCA+, MICI associée, inflammation marquée, CSP non réversible.	Interrogatoire p-ANCA Coloscopie Cystite
Cholangiopathie ischémique	Sténoses biliaires diffuses, atteinte des petits canaux, pattern histologique similaire Cholangite de réanimation	Contexte : état de choc, chirurgie aortique, transplantation. Apparition pouvant être brutale Pas d'exposition à la kétamine.	Contexte clinique Imagerie vasculaire
Cholangiopathie à IgG4	Dilatation biliaire, atteinte extrahépatique, cholestase	IgG4 sériques élevés, atteinte pancréatique fréquente, réponse aux corticoïdes	IgG4 sériques Biopsie
Cholangite biliaire primitive (CBP)	Cholestase, atteinte des petits canaux biliaires	Anti-mitochondries positifs, prédominance féminine, pas d'atteinte extrahépatique	Anti-M2 Anti-Sp100 Anti-gp210 Biopsie

Seto et al. J Hepatol 2018 / Chun et al. Histopathology 2025 / Gudnason et al. Dig Liver Dis 2015

Algorithme diagnostique proposé



⚠ Clé du diagnostic :
Interrogatoire toxicologique
A systématiser devant toute cholestase du sujet jeune

Traitement et réversibilité

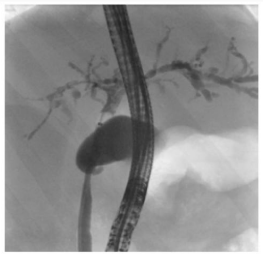
ARRÊT DE LA KÉTAMINE
Pierre angulaire du traitement

Acide ursodésoxycholique

- Utilisé empiriquement
- Données limitées
- Améliorations biologiques rapportées
- 8-10mg/kg/j utilisés en pratique

Stents biliaires (CPRE)

- Indication : obstruction biliaire symptomatique
- **Discuter si sténose serrée avec ictère ou sepsis biliaire**





Transplantation hépatique

- Indication : cirrhose biliaire secondaire décompensée
- Condition préalable : abstinence documentée
- 1 cas de décès sur liste mais pas de transplantation documentée.

Réversibilité : les anomalies cholangiographiques sont réversibles après abstinence si le diagnostic est précoce — une exposition prolongée peut conduire à une cirrhose biliaire secondaire et au décès

Seto et al. J Hepatol 2018 / Chun et al. Histopathology 2025 / Wendel-Garcia et al. Crit Care 2022 / Mallet et al., Jhep 2021

Perspectives et questions ouvertes

1

Eskétamine et surveillance

- Spravato® : utilisation bi-hebdomadaire prolongée
- Aucun cas de cholangiopathie sous eskétamine intranasale publié — mais recul insuffisant
- Proposition pratique : bilan hépatique trimestriel si traitement > 3 mois

2

Données manquantes

- Absence de registre prospectif dédié aux cholangiopathies à kétamine
- Seuil de dose-durée à risque non défini précisément — 1 g/j pour l'usage récréatif mais données médicales variables
- Rôle exact de la norkétamine retrouvée dans la bile humaine en post-mortem

3

Besoins de recherche

- Cohortes prospectives : usagers récréatifs + patients médicaux
- Études mécanistiques sur les cholangiocytes humains : toxicité directe vs ischémie vs récepteurs NMDA
- Essais évaluant l'AUDC dans la cholangiopathie à kétamine
- Sensibilisation ciblée : addictologues, psychiatres, réanimateurs, urologues

Cotter et al. Drug Safety 2021 / Lovell et al. Gen Hosp Psychiatry 2026 / Micallef et al. Addictovigilance PACA 2025

Messages clés

1. La cholangiopathie à kétamine est une entité émergente, potentiellement sévère, et partiellement réversible si le diagnostic est précoce
2. 61,9% des usagers récréatifs réguliers ont des anomalies biliaires à la bili-IRM — l'entité est largement sous-diagnostiquée
3. La cholestase est le marqueur le plus sensible à ce jour
4. **L'interrogatoire toxicologique est la clé du diagnostic — à systématiser devant toute cholestase inexpliquée notamment chez le sujet jeune et en cas de cystite**
5. Le risque existe aussi sous kétamine médicale (réanimation, douleur chronique, psychiatrie) — même aux doses recommandées
6. L'arrêt est le seul traitement validé — une surveillance hépatique doit accompagner tout traitement prolongé par kétamine