

Direction de la Surveillance
Personne en charge : Nathalie RICHARD

Comité scientifique permanent « psychotropes, stupéfiants et addictions » N°11

Séance du 08 juillet 2022

Ordre du jour

	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour de la séance	Pour adoption
1.2	Adoption du compte-rendu de la séance du 07 avril 2022	Pour adoption
1.3	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Pour information
1.4	Retour d'information sur l'expérimentation du cannabis à usage médical	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Présentation des données de l'enquête nationale d'addictovigilance sur la kétamine (du 1er juillet 2017 au 30 juin 2020)	Pour discussion
2.2	Etude du réseau d'addictovigilance sur les dispensations par les pharmacies à usage intérieur (PUI) de kétamine, pour des patients ayant une administration en dehors de l'établissement de santé (Etude rétrocession) (du 1er janvier 2019 au 30 avril 2019)	Pour discussion
3.	Points divers	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, etc.)	Présent sur site	Visio conférence	Absent /excusé
Membres				
ALARCON Frédérique	membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
AUTHIER Nicolas	membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
COPEL Laure	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEBRUS Marie	membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DE HARO Luc	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DELILE Jean Michel	membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
JAUFFRET-ROUSTIDE Marie	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAUGEZ Marianne	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MICHEL Laurent	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOREAU Cédric	membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GILANTON Marie-Madeleine	Membre titulaire (asso. patients)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OLIVET Fabrice	Membre titulaire (asso. patients)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOUCHER Alexandra	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DAVELUY Amélie	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEHEUL Sylvie	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DJEZZAR Samira	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FOUILHE SAM-LAI Nathalie	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GIBAJA Valérie	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAPEYRE-MESTRE Maryse	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE BOISSELIER Reynald	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MICALLEF-ROLL Joëlle	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PAIN Stéphanie	Membre suppléant CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PEYRIERE Hélène	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VICTORRI-VIGNEAU Caroline	Membre titulaire CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experts invités				
FRAUGER Elisabeth	CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANSM**DIRECTION DE LA SURVEILLANCE**

MOUNIER Céline	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHARD Nathalie	Modératrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DOYEN Emmanuel	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PION Charlotte	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THERY Anne-Charlotte	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2

ABOU-TAAM Malak	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COROSINE Sonia	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FERNANDEZ Augusto	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour de la séance

L'ordre du jour a été adopté.

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 7 avril 2022

Les remarques reçues sur le compte-rendu ont été ajoutées. La version à adopter sera envoyée par mail et l'adoption se fera par voie électronique.

Note post-réunion : la version finale a été adoptée par voie électronique le 12 aout à 18h.

1.3. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, il est précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

1.4. Retour d'information sur l'expérimentation du cannabis à usage médical

Le sujet est présenté par Nathalie RICHARD, directrice du projet.

Pour rappel, l'expérimentation de l'usage médical du cannabis a débuté le 26 mars 2021.

Le dernier bilan a été réalisé à la date du 4 juillet 2022 : 1790 patients ont été inclus depuis le début de l'expérimentation, avec 1226 patients encore suivis.

Parmi les 1226 patients actuellement dans l'expérimentation, la répartition en fonction de l'indication est la suivante :

- 641 patients pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 192 patients pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 165 patients dans les épilepsies pharmaco résistantes ;
- 99 patients en situation palliative ;
- 81 patients en oncologie ;
- 48 patients sont inclus pour spasticité douloureuse dans les autres pathologies du SNC.

540 patients ont quitté l'expérimentation depuis son lancement, dont 186 pour effets indésirables et 200 pour inefficacité du traitement.

Concernant les tendances de formation des professionnels de santé, 1374 professionnels de santé sont formés dont 459 médecins de structure de référence, 337 pharmaciens de pharmacie à usage intérieur, 411 pharmaciens d'officine, 68 référents CEIP-A/CRPV et 99 médecins relais de ville.

Peu de médecins généralistes participent à l'expérimentation ; certains centres de référence volontaires saturés vont être amenés à refuser des patients. On note une forte implication des pharmaciens de ville qui se forment.

L'analyse comparative des tendances de prescription des médicaments de l'expérimentation montre que les prescriptions des huiles au ratio CBD dominant sont en baisse, alors que les prescriptions des huiles THC dominant augmentent. Les prescriptions de la forme « fleurs séchées » ont tendance à se stabiliser ou augmenter pour le ratio CBD dominant. Le ratio THC dominant et le ratio équilibré sont aussi en augmentation.

Environ 100 patients ont été inclus par mois depuis le début de l'expérimentation.
La limite d'inclusion des patients a été décalée au 26 décembre 2022 (initialement fixée en septembre 2022)

De nouveaux signalements d'addictovigilance sont rapportés (total de 7 depuis le début de l'expérimentation). Un cas de tolérance a été déclaré avec une augmentation de la consommation des fleurs par un patient restant dans une démarche de soins et étant soulagé par son traitement.

L'évaluation de l'expérimentation va être rendue en septembre 2022. Elle va se baser sur différents volets : sur l'analyse des données du registre RECANN¹, sur le rapport de pharmacovigilance et d'addictovigilance, sur une étude réalisée avec les données de l'Assurance maladie et également sur une étude réalisée directement auprès des patients qui participent à l'expérimentation.

Plus d'informations sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>

2. Dossiers

2.1. Présentation des données de l'enquête nationale d'addictovigilance sur la kétamine (du 1er juillet 2017 au 30 juin 2020)

Numéro/type/nom du dossier	Présentation des données de l'enquête nationale d'addictovigilance sur la kétamine (du 1er juillet 2017 au 30 juin 2020)
Laboratoire(s)	AGUETTANT, PANPHARMA, RENAUDIN,
Direction produit concernée	DMM2/SURV
Expert(s)	CEIP-A Marseille

Présentation du dossier

Le sujet est présenté par le CEIP-A de Marseille, rapporteur de l'enquête d'addictovigilance sur la kétamine.

Pour rappel, la kétamine est un anesthésique général dissociatif autorisé en France en anesthésie et en obstétrique. Elle est classée sur la liste des stupéfiants.

Deux usages thérapeutiques hors AMM sont encadrés par des recommandations :

- douleur post-opératoire (SFAR² 2016) ;
- douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte en association avec un opioïde (Afssaps 2010, mise à jour par l'HAS³ en 2020).

C'est une molécule pleïotropique, aux mécanismes d'actions complexes avec une action principale glutamatergique sur les récepteurs NMDA et également entraînant une inhibition de la recapture des catécholamines, une inhibition des récepteurs muscariniques, une action agoniste des récepteurs morphiniques de type mu et kappa notamment.

Le suivi en France des données relatives à l'abus, la dépendance, l'usage détourné et le trafic de kétamine par le réseau des CEIP-A remonte à 1997 avec des présentations régulières en comités techniques et/ou commissions, des mesures réglementaires nouvelles et des actions d'informations/sensibilisations notamment en 2018 via une DHPC⁴.

¹ Registre national électronique de suivi de l'expérimentation du cannabis à usage médical

² Société française d'anesthésie et de réanimation

³ Haute autorité de santé

⁴ Direct healthcare professional communications (lettre aux prescripteurs)

Des signalements marquants ont été rapportés ces dernières années, notamment avec des cas caractérisés par l'utilisation de kétamine par vapotage chez des mineurs, des tableaux cliniques graves hépato-biliaires et/ou urinaires ou encore une dépendance primaire avec *craving* chez une personne de 70 ans.

C'est dans la continuité du précédent rapport national d'addictovigilance et dans ce contexte de remontée de signalements marquants qu'a été programmée la mise à jour des données d'addictovigilance. Elle porte sur la période allant du 1er juillet 2017 au 30 juin 2020.

Les ventes de la kétamine pharmaceutique restent sur des niveaux élevés mais se stabilisent sur la période étudiée (environ 3 millions d'ampoules par an). L'année 2020 est difficile à interpréter dans le contexte de la pandémie de COVID-19.

Les principaux éléments des données du réseau d'addictovigilance sont les suivants.

Le nombre global d'observations en lien avec la kétamine (NotS⁵ et DIVAS⁶) est en hausse avec un nombre de 262 sur 3 ans, ce qui est supérieur au nombre analysé sur une période de 15 ans (235 cas de 2002 à juin 2017).

Ainsi, par rapport à la situation en 2017, le nombre de notifications spontanées a été multiplié par 1,6 (passant de 98 à 159) et le nombre de DIVAS a été multiplié par 7,9 (passant de 13 à 103).

Parmi les notifications rapportées (n=159 dont 2 décès), la majorité des cas concernent des hommes (62%), mais le nombre de femmes a doublé entre 2017 et 2020 (28 *versus* 58). L'âge moyen est de 25 ans (allant de 11 à 71 ans). La moyenne d'âge des 15 mineurs est de 15,8 ans. Lorsque la forme est renseignée (n=32), on trouve 14 cas de poudre, 8 ampoules, 2 cristaux et 8 liquides dont 4 utilisés en vapotage. La voie d'administration est majoritairement par sniff, mais également injectable ou orale.

Parmi les 159 cas, 111 sujets ont nécessité une prise en charge via les urgences/hospitalisation. Les cas deTUS⁷ sont rapportés dans 29 cas, avec une ancienneté de prise de la kétamine en moyenne de 4,5 ans, et dont un tiers le consomme de façon quotidienne.

Le nombre de complications hépatobiliaires et uronéphrologiques a augmenté (8 et 9 cas respectivement, *versus* 3 et 1 dans le précédent rapport portant sur 2014 à juin 2017).

On retrouve d'ailleurs dans la littérature plusieurs articles récents sur les complications uronéphrologiques de la kétamine ((Lee et al, 2022 ; Li et al, 2019, Schifano et al, 2021).

La kétamine impliquée est majoritairement issue du trafic illégal.

Cet usage non marginal se retrouve dans la diversité des typologies d'usagers (usage festif, contexte de douleur, contexte *Chemsex*), point déjà souligné dans la précédente enquête, avec, fait nouveau de ce rapport, l'usage chez des mineurs, également retrouvé dans l'enquête OPPIDUM⁸ dans laquelle les mineurs représentent désormais 4% des usagers.

Les modalités d'usage de la kétamine se caractérisent par une augmentation du nombre d'usagers réguliers (quotidien/hebdomadaire) qui passe de 24 à 37 parmi les usagers. Cette tendance est également observée dans l'enquête OPPIDUM avec une part d'usagers quotidiens de kétamine qui a augmenté et qui est passé à 8%. Cette augmentation du nombre de cas est également observée dans l'enquête OPPIDUM puisque le nombre d'usagers de kétamine a augmenté de 44% (passant de 96 à 139, période de 3 ans). D'après l'étude OPPIDUM, on observe également une augmentation du nombre de cas avec la kétamine comme 1^{er} produit ayant entraîné une dépendance (n=7 en 2019 *versus* 3 en 2016). La polyconsommation reste toujours importante (en particulier avec la cocaïne, les drogues de synthèse) et on observe une augmentation de plusieurs indicateurs de détournement : prise concomitante d'alcool, augmentation des doses, consommation dans un contexte de dépendance.

⁵ NOTifications Spontanées

⁶ DIVers Autres Signaux

⁷ Troubles de l'usage de substance

⁸ Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

Conclusions du rapporteur

Le rapporteur propose :

- de faire une communication ciblée sur le potentiel d'abus et d'usage détourné de la kétamine et des risques associés à son usage, auprès des intervenants en milieu festif et des professionnels travaillant dans les CSAPA⁹, les CAARUD¹⁰ et les associations d'usagers ;
- de sensibiliser les urologues et néphrologues sur les complications urologiques induites par l'usage répété de kétamine ;
- de sensibiliser les hépato-gastro-entérologues sur les complications hépatiques et biliaires induites par l'usage répété de kétamine.

En ce sens, un rapprochement avec les Sociétés Savantes (Société Française d'Urologie via Association Française d'Urologie ; Société Française d'Hépatologie via L'AFEF Association Française pour l'Étude du Foie) est souhaitable afin d'optimiser cette communication ciblée.

Note post-CSP : un rapprochement avec la Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (SFNDT) est également souhaitable.

Ce rapport insiste sur l'importance de sensibiliser, dans le contexte de ces complications cliniques, les professionnels de santé (médecins et pharmaciens) sur la prescription hors AMM de la kétamine.

Compte tenu des tendances mises en évidence dans ce rapport, la poursuite de cette enquête nationale d'addictovigilance de la kétamine est indispensable.

Discussion

Suite à un usage répété de kétamine, la prise en charge des patients ayant des lésions consiste notamment en une diminution et un arrêt des consommations. Certaines lésions peuvent cependant être irréversibles.

On note une augmentation de la part des femmes dans les cas déclarés et une banalisation de cette consommation (milieu festif).

Il est rapporté 29 cas de dépendance avérée ; les 130 autres cas sont liés à des complications sanitaires, notamment d'ordre psychiatrique ou liées au système nerveux central, sans notion de dépendance.

La « qualité » de la kétamine consommée est parfois connue. Des variations de la concentration de kétamine sont rapportées. Certains produits de coupe sont également retrouvés et d'autres substances sont parfois vendues pour de la kétamine.

Des troubles de l'usage ont été rapportés après 5 expositions thérapeutiques.

Conclusions du CSP

Cf. conclusion commune des 2 présentations sur les données d'addictovigilance et sur l'étude rétrocession (2.1 et 2.2)

2.2. Etude du réseau d'addictovigilance sur les dispensations par les pharmacies à usage intérieur (PUI) de kétamine, pour des patients ayant une administration en dehors de l'établissement de santé

Numéro/type/nom du dossier

Etude du réseau d'addictovigilance sur les dispensations par les pharmacies à usage intérieur (PUI) de **kétamine**, pour des patients ayant une administration en dehors de l'établissement de santé

⁹ Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

¹⁰ Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogues

	Période étudiée du 1er janvier 2019 au 30 avril 2019
Laboratoire(s)	AGUETTANT, PANPHARMA, RENAUDIN
Direction produit concernée	DMM2/SURV
Expert(s)	CEIP-A Marseille

Présentation du dossier

Le sujet est présenté par le CEIP-A de Marseille, rapporteur de l'étude sur les dispensations par les pharmacies à usage intérieur (PUI) de kétamine, pour des patients ayant une administration en dehors de l'établissement de santé.

Elle porte sur la période allant du 1er janvier 2019 au 30 avril 2019.

Rappel

La kétamine est un anesthésique dissociatif qui agit principalement par blocage des récepteurs NMDA impliqués dans les phénomènes de sensibilisation des voies nociceptives et de l'hyperalgésie.

Elle est classée sur la liste des stupéfiants. Les spécialités en contenant sont de plus réservées à l'usage hospitalier.

Deux usages thérapeutiques hors AMM sont encadrés par des recommandations :

- douleur post-opératoire (SFAR 2016) ;
- douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte en association avec un opioïde (Afssaps 2010, mise à jour par l'HAS en 2020).

La dispensation au public par les PUI (rétrocession) des spécialités contenant de la kétamine est possible à titre dérogatoire dans le cadre de la prise en charge de la douleur chronique rebelle et des soins palliatifs en application de la décision ministérielle du 20 décembre 2004.

Depuis plusieurs années, la kétamine est utilisée dans des pathologies très diverses, dont des douleurs chroniques (douleur neuropathique, fibromyalgie, algoneurodystrophie, etc.) et la dépression.

La prise répétée de kétamine expose à un risque de pharmacodépendance, à des complications hépatobiliaires et uro-néphrologiques. Par conséquent, il a été mis en place une étude par le réseau d'addictovigilance auprès des PUI afin d'actualiser les données d'utilisation de certains médicaments (kétamine, midazolam, méthadone) concernés par les recommandations de bonne pratique dans la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. Les données présentées ci-dessous ne concerneront que la kétamine.

L'objectif de cette étude était de caractériser l'usage de kétamine par des patients ayant une administration en dehors de l'établissement de santé.

Méthodologie de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective. Elle concerne les dispensations de kétamine effectuées sur la période du 1^{er} janvier 2019 au 30 avril 2019 pour des patients ayant une administration en dehors de l'établissement (c'est-à-dire dans le cadre d'une dispensation par le biais d'une rétrocession OU dans le cadre de l'hospitalisation à domicile (HAD) rattachée à l'établissement OU d'un autre contexte de dispensation), selon deux approches différentes :

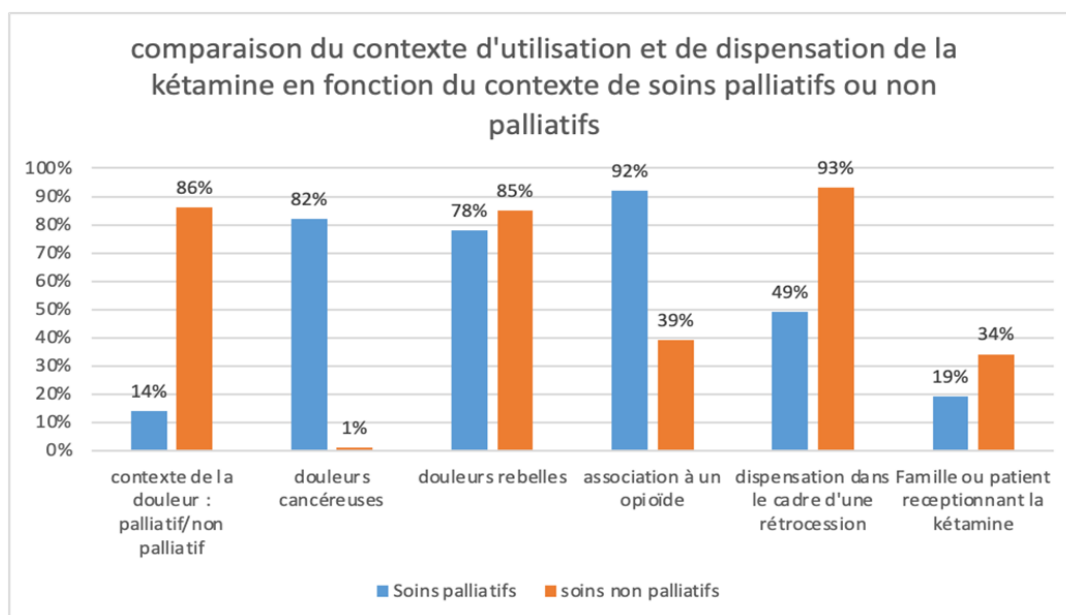
- une « approche individuelle » pour chaque patient ayant eu une dispensation ;
- une « approche globale » sur le volume global des unités dispensées en fonction du contexte de dispensation

Résultats

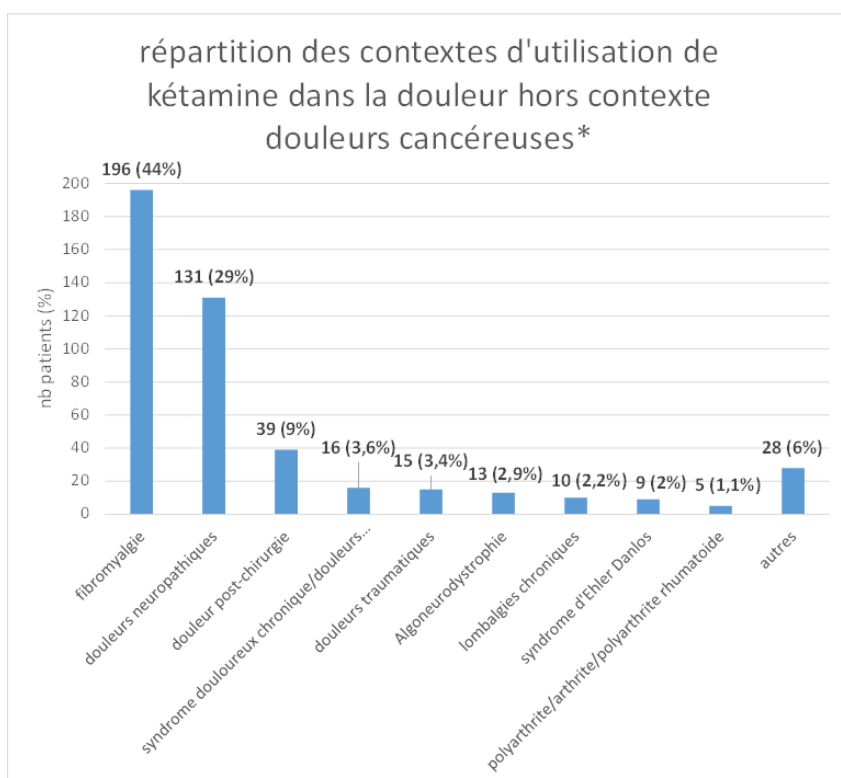
On note une augmentation de l'utilisation de kétamine en dehors de l'établissement (553 patients inclus par 65 PUI sur 4 mois en 2019 *versus* 546 patients inclus par 68 PUI sur 1 an durant l'étude de 2011). Les PUI ont dispensé en médiane à 2 patients (intervalle-interquartile : 1-5 ; de 1 à 112 patients). La majorité des PUI ont dispensé la kétamine à moins de 5 patients (72 % des PUI), quelques PUI ont dispensé à un nombre important de patients (9 % des PUI ont inclus 69 % des patients).

L'âge moyen est de 52±12 ans (de 4 à 99 ans); 71% sont des femmes.

On retrouve une majorité d'utilisations de la kétamine dans un contexte hors soins palliatifs pour 86 % des patients : douleurs rebelles dans la majorité des cas (85%), association à un opioïde dans moins de la moitié des cas (39%), dispensation à la famille/patient dans 1/3 des cas (34%).



La kétamine est le plus souvent utilisée dans un contexte de fibromyalgie (44 % des patients), pour des douleurs neuropathiques (29 %) et dans une grande diversité d'autres types de douleurs (27 %).



Concernant les dispensations, on trouve en moyenne $2,8 \pm 1,7$ dispensations par patient sur 4 mois (de 1 à 17 dispensations). Un nombre important d'ampoules de kétamine a été dispensé dans certains cas (nombre d'ampoules > à 30 pour 10% des dispensations).

Une grande hétérogénéité est rapportée au niveau des pratiques et des modalités d'utilisation (dose, fréquence des administrations et voie d'administration), notamment pour la fibromyalgie pour laquelle on trouve 17 fréquences d'administration différentes.

La voie intraveineuse est principalement utilisée dans les soins palliatifs (42%). Hors soins palliatifs, la voie sous-cutanée (44%) est la plus utilisée, suivie de la voie orale (32%).

Conclusion du rapporteur

Les principaux faits marquants de l'étude sont :

- une augmentation du nombre de patients concernés par rapport à 2011 ;
- une minorité d'utilisations en soins palliatifs mais avec une utilisation qui respecte les recommandations ;
- une majorité d'utilisations de la kétamine dans un contexte hors soins palliatifs avec des pratiques d'usage et des modalités d'utilisation très hétérogènes (diversification des pathologies prises en charge) ;
- un nombre important d'ampoules de kétamine dispensées aux patients ambulatoires. A cet égard, il n'existe pas à ce jour de contrainte particulière relative au retour par les patients des médicaments rétrocedés n'ayant pas fait l'objet d'utilisation ;

En 2020, la HAS¹¹ a publié une mise à jour des recommandations dans les douleurs rebelles en situation palliative, elle reste prudente sur son utilisation.

Au moment de l'étude, en 2019, aucune recommandation n'encadrerait l'usage de kétamine pour des douleurs hors soins palliatifs.

En novembre 2019, la SFETD¹² a publié un cadre visant à sécuriser l'usage dans la douleur chronique en situations palliatives et non palliatives dans certaines douleurs réfractaires avec une administration réservée au cadre de l'hôpital (pas de preuve d'efficacité dans la fibromyalgie).

Ainsi, il est nécessaire de sécuriser l'usage de kétamine par rapport aux risques de complications uro-néphrologiques et hépatiques, par rapport aux risques de syndromes de sevrage, dépendance et d'abus a fortiori chez des patients avec un terrain à risque (sujet douloureux chronique, comorbidité anxio-dépressive, etc.).

En raison du risque de troubles liés à l'usage et le risque urologique, hépatique et biliaire :

- il est impératif de surveiller régulièrement le patient (surveillance biologique et surveillance clinique des effets indésirables) ; il serait intéressant de connaître les modalités de surveillance mise en place au domicile du patient ;
- une information sur certaines utilisations hors AMM (dont la fibromyalgie) serait à mettre en place rapidement ;
- Il y a peu de données sur le devenir des ampoules après la dispensation. Les quantités délivrées sont importantes : il faudrait définir le circuit de sécurisation de ce médicament. Il est de plus nécessaire de sensibiliser les professionnels de santé, les patients et leur entourage sur la nécessité de conserver les ampoules dans un lieu sécurisé et de retourner les ampoules non utilisées à la PUI ou dans une pharmacie d'officine.

Discussion commune sur les points 2.1 et 2.2 (données d'addictovigilance et étude rétrocession)

Le rappel sur les complications uro-néphrologiques et hépatiques est nécessaire car parfois méconnues.

Il est rassurant de voir que les médecins de médecine palliative respectent les protocoles.

Il est précisé que certains pharmaciens de PUI sont en difficulté lorsqu'ils doivent délivrer de fortes quantités de kétamine en rétrocession dans le cadre de la fibromyalgie (indication non validée, non recommandée).

L'ANSM précise qu'une communication est déjà prévue car le dernier rapport de pharmacovigilance rapporte également des usages hors AMM. Des parties prenantes vont être sensibilisées à l'automne 2022 afin de préparer la communication, notamment avec la SFETD.

¹¹ Haute Autorité de Santé

¹² Société Française d'Etude et Traitement de la Douleur

Par rapport à l'usage hors AMM, Il convient que les laboratoires commercialisant la kétamine soumettent une extension d'indication pour certaines indications supplémentaires.

Il est précisé que le rapport de PV rapporte également des complications hépatiques. Dans la mesure où la France est « en avance » dans ses libellés (RCP¹³, notice et étiquetage) sur les risques, l'ANSM a contacté cet été ses homologues européens. Le comité européen de PV a validé la proposition de la France et le laboratoire princeps devra soumettre une variation d'AMM¹³ afin qu'une évaluation européenne statue sur le renforcement des informations sur les risques hépatiques.

Conclusions du CSP (points 2.1 Données d'addictovigilance et 2.2 Etude rétrocession)

Il est proposé qu'une communication ciblée rappelle le potentiel d'abus et d'usage détourné de la kétamine, ainsi que les risques uro-néphrologiques et hépatiques induits par ces consommations.

Le respect des recommandations de l'usage de la kétamine dans un usage thérapeutique devra également être mentionné.

De même, cette communication pourrait prévoir des recommandations concernant les modalités de stockage à domicile des spécialités contenant de la kétamine dispensées par les PUI aux patients ambulatoires et de retour en pharmacies des unités non utilisées par les patients.

Les professionnels de santé destinataires de cette information sont nombreux, avec notamment les médecins des centres de la douleur, les urologues, néphrologues et hépatologues, mais aussi l'ensemble des médecins et pharmaciens par rapport à son bon usage (risque d'addiction mais pas uniquement).

Une mise à jour de l'enquête d'addictovigilance sur la kétamine est prévue.

¹³ Résumé des Caractéristiques du Produit