



HAL
open science

Effets hépatobiliaires des substances utilisées par les usagers de drogues : revue de la littérature

Camille Florence Lucie Moulleron

► **To cite this version:**

Camille Florence Lucie Moulleron. Effets hépatobiliaires des substances utilisées par les usagers de drogues : revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03244429

HAL Id: dumas-03244429

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03244429>

Submitted on 1 Jun 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2021

Thèse n°45

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par MOUILLERON, Camille Florence Lucie

Née le 1^{er} juillet 1994 à Montpellier

Le 7 mai 2021

**EFFETS HÉPATOBIILIAIRES DES SUBSTANCES UTILISÉES
PAR LES USAGERS DE DROGUES : REVUE DE LA
LITTÉRATURE**

Sous la direction de : Amélie DAVELUY

Membres du jury :

Mme BAUMEVIEILLE Marie, MCU-HDR

Présidente de Thèse

Mme DAVELUY Amélie, PH

Directrice de Thèse

Mme CANAL-RAFFIN Mireille, MCU

Jury de Thèse

Mr COURTOIS Arnaud, MCU

Jury de Thèse

Mme FOUCHER Juliette, PH

Jury de Thèse

Remerciements

A ma directrice de thèse, Mme Amélie DAVELUY, merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir accompagné tout au long de la réalisation de cette thèse, merci pour votre disponibilité et le temps que vous m'avez consacré, et surtout pour vos précieux conseils qui m'ont permis de rédiger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères et de mon profond respect.

Au président de mon jury, Mme Marie BAUMEVIEILLE, de me faire l'honneur d'avoir accepté la présidence de mon jury de thèse, et vous remercie de votre disponibilité et réactivité.

Aux membres de mon jury :

Mme Mireille CANAL-RAFFIN, merci de m'avoir si bien accueilli lors de mon stage de master 1 de recherche, de m'avoir transmis votre savoir et votre expérience, et pour tous les bons moments que j'ai pu passer à vos côtés.

Mr Arnaud COURTOIS, merci d'être un professeur intéressant, abordable et sympathique pendant ces longues années d'études. Merci de m'avoir accompagné lors de mes UE Recherche et de mon stage d'externat au centre anti poison.

Mme Juliette FOUCHER, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, et je vous remercie de votre disponibilité.

A mes parents, merci de m'avoir soutenue depuis le début, d'avoir cru en moi, et encouragé quelles que soient les situations. Merci de votre implication dans mes études, de m'avoir donné les moyens de réussir, d'être toujours présents et de me soutenir dans tout ce que j'entreprends. Merci papa pour m'avoir enseigné la détermination et la persévérance. Merci maman de m'avoir transmis ta passion dès le plus jeune âge pour ce métier que nous aimons tant toute les deux. Je vous aime.

A Agnès et Nicolas, merci de votre soutien, de votre écoute et de votre bienveillance.

A mes grands-parents, merci pour tous les précieux moments, de joie, de complicité, de rire, d'amour que nous avons passé. Vous êtes les meilleurs grands-parents qu'un enfant puisse rêver, et vous me manquez beaucoup mais je sais que vous veillez sur moi.

A Camille, mon binôme, merci d'avoir été là dès le début. La fac n'aurait pas été la même chose sans toi, merci pour ces moments de complicité, de rire et cette franchise qui font notre amitié.

A Solène, mon double, similaire mais complémentaire. Merci pour tous ces moments partagés, de rire, de joie, de complicité. Merci pour ton soutien, ta confiance, et ta bienveillance.

A Mimi et Coco, mes super cops parisiennes, merci pour votre soutien et votre motivation, pour votre bonne humeur, cette relation si saine entre nous, nos confidences et tous ces beaux moments partagés.

A Pauline, Samantha, Manon, Marie, Fabien et toutes mes rencontres fabuleuses, merci pour tous ces moments passés ensemble, vous êtes des personnes exceptionnelles et je suis fière d'être votre amie.

A Bernie, Ouss, et Victor, merci pour tous ces agréables moments, de joie, de rire et de fêtes.

A mes amis et amies d'Arcachon, Pierre, Vincent, Jean-Louis, Claire, Marianne, Emma, Amélie, Caroline, Léa, Chloë,... Plus de 10 ans après, et rien ne change, merci d'être toujours là pour moi.

A ma famille, Mouilleron, Lago, Astorgis, Tudesq,

A tous mes copains de promotion,

A ceux qui ne sont plus de ce monde,

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à mon cursus universitaire,

Merci pour votre soutien, votre bienveillance, et d'avoir participé à forger la femme que je suis aujourd'hui.

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

Remerciements	3
Serment de Galien	5
Liste des abréviations	10
A. INTRODUCTION	11
1. Contexte	13
1.1 L'addictovigilance	13
2. Rappels sur le foie	15
2.1 Anatomie du foie	15
2.2 Anatomie des voies biliaires	16
2.3 Physiologie	17
3. Les principales pathologies hépatiques	17
3.1 Les hépatites	17
3.1.1 Définition et généralités	17
3.1.2 Hépatites cytolytiques	18
3.1.3 Les hépatites immunoallergiques	18
3.1.4 Hépatites cholestatiques	18
3.1.5 Hépatites mixtes	18
3.1.6 Hépatites fulminantes	19
3.2 Insuffisance hépatocellulaire	19
3.3 Cirrhose	19
3.4 Stéatose hépatique	20
4. Hépatotoxicité des xénobiotiques	20
4.1 Atteintes hépatiques des xénobiotiques	20
4.2 Le métabolisme hépatique des xénobiotiques	21
4.3 Diagnostic différentiel	21
B. MATERIEL ET METHODE	22
1. Objectif	22
2. Méthode	22
C. RESULTATS	24
1. Les principaux dérivés amphétaminiques	25
1.1 Amphétamine	25
1.2 Méthamphétamine	26

1.2.1	Données précliniques	26
1.3	MDMA / Ecstasy	27
1.3.1	Focus sur l'hépatotoxicité de la MDMA	28
1.3.1.1	Données précliniques	28
1.3.1.2	Mécanisme.....	28
1.3.1.3	Données cliniques / Synthèse	29
2.	Cannabis et cannabinoïdes de synthèse	34
2.1	Cannabis / Marijuana.....	34
2.1.1	Description.....	34
2.1.2	Mécanisme d'action des cannabinoïdes sur le foie	36
2.1.3	Données cliniques / Synthèse	36
2.2	Cannabinoïdes de synthèse	40
2.2.1	Description.....	40
2.2.2	Données précliniques	40
2.2.3	Données cliniques / Synthèse	41
3.	Cocaïne.....	43
3.1	Description	43
3.2	Données précliniques.....	44
3.3	Données cliniques / Synthèse.....	45
4.	Khat et cathinones de synthèse	50
4.1	Khat.....	50
4.1.1	Description.....	50
4.1.2	Données précliniques	51
4.1.3	Données cliniques / Synthèse	51
4.2	Cathinones de synthèse	55
4.2.1	Description.....	55
4.2.2	Mécanisme.....	56
4.2.3	Données cliniques / Synthèse	56
5.	<i>Mitragyna speciosa</i> / Kratom.....	58
5.1	Description	58
5.2	Données précliniques.....	59
5.3	Données cliniques / Synthèse.....	59
6.	Héroïne.....	63
6.1	Description	63

6.2	Données précliniques.....	64
6.3	Données cliniques / Synthèse.....	64
7.	LSD	66
7.1	Description	66
7.2	Données cliniques / Synthèse.....	67
8.	Gamma-hydroxybutyrate.....	69
8.1	Description	69
8.2	Données cliniques / Synthèse.....	70
9.	Protoxyde d'azote.....	72
9.1	Description	72
9.2	Données cliniques / Synthèse.....	73
10.	Autres substances : Amino-indane, arylcyclohexylamine, ethylphénidate, kétamine, methoxetamine, NBOMe, tryptamines, 6-APB, poppers.	75
D.	DISCUSSION / CONCLUSION	76
	Références bibliographiques	78

Table des illustrations

<i>Figure 1. Anatomie hépatique (11)</i>	16
Figure 2 Anatomie des voies biliaires (15).....	17
Figure 3.Illustration d'une cirrhose du foie (23).....	20
Figure 4. Flow chart des cas rapportés dans la Littérature	25
Figure 5. <u>Illustration du cannabis</u> (55).....	34
Figure 6. <u>Illustration de la cocaïne</u> (77)	43
Figure 7. <u>Description des zones du foie</u> (91)	46
Figure 8. <u>Illustration du khat</u> (102).....	50
Figure 9. <u>Illustration du kratom</u> (123)	58
Figure 10. <u>Illustration de l'héroïne</u> (134).....	63
Figure 11. <u>Illustration de la structure hépatique</u> (146)	65
Figure 12. <u>Illustration de buvards de LSD</u> (147)	66
Figure 13. <u>Illustration de cartouches de protoxyde d'azote</u> (160)	72

Table des tableaux

Table 1. Expérimentation des substances psychoactives suivant l'âge et le sexe parmi les personnes de 18-64 ans	11
Table 2 Enquêtes pharmacoépidémiologiques d'addictovigilance (6).....	14
Table 3. Substances étudiées dans le cadre de l'étude (ordre alphabétique)	22
Table 4 : Détail des publications pour la MDMA.....	30
Table 5. Détail des publications pour le cannabis/marijuana	39
Table 6. Détail des publications pour les cannabinoïdes de synthèse	42
Table 7. Détail des publications pour la cocaïne	47
Table 8. Détail des publications pour le Khat.....	53
Table 9. Détail d'une publication pour les cathinones de synthèse	57
Table 10. Détail des publications pour le kratom.....	61
Table 11 Détail de la publication pour le LSD.....	68
Table 12. Détail de la publication pour le GHB.....	71
Table 13. Détail de la publication pour le protoxyde d'azote	74

Liste des abréviations

ALAT : alanine aminotransférase

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARS : agence régionale de santé

ASAT : aspartate aminotransférase

CBD : cannabidiol

CS : cannabinoïdes de synthèse

CEIP-A : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance

CRP : protéine C réactive

DG : directeur général

GGT : gamma-glutamyl transférase

GHB : gamma-hydroxybutyrate

IHC : Insuffisance Hépatocellulaire

LSD : diéthylamide d'acide lysergique

MDMA : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine

MDPV : 3,4-méthylènedioxyprovalérone

MG : mitragynine

N : normale

NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease

NPS : nouveaux produits de synthèse

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAL : Phosphatases Alcalines

SPA : Substances Psycho Actives

THC : tétrahydrocannabinol

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VHC : Virus de l'Hépatite C

Δ 9-THC : Δ -9-tétrahydrocannabinol

7-OHMG : 7-hydroxymitragynine

A. INTRODUCTION

L'abus de substances illicites s'est diversifié depuis plusieurs années, avec une population de consommation hétérogène, et des produits consommés variés.

En France, le cannabis est de loin la substance la plus consommée, 10 fois plus que la cocaïne ou l'ecstasy, et 55 fois plus que l'héroïne pour les consommations annuelles.

Table 1. Expérimentation des substances psychoactives suivant l'âge et le sexe parmi les personnes de 18-64 ans

Tableau 2 - Expérimentation des substances psychoactives suivant l'âge et le sexe parmi les personnes de 18-64 ans (en %)

	Ensemble 2014	18-25 ans	26-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	Hommes	Femmes
Effectifs	n = 13 039	n = 1 809	n = 2 271	n = 3 021	n = 3 048	n = 2 890	n = 6 127	n = 6 912
Alcool	95	92	93	95	97	98	97	94
Tabac	82	79	82	81	83	83	86	78
Cannabis	42	54	59	47	35	19	50	33
Poppers	7,3	11,7	11,5	8,2	5,7	1,1	9,9	4,7
Cocaïne	5,6	7,1	10,2	6,4	4,2	1,4	8,3	3,1
Champignons hallucinogènes	4,8	6,6	8,4	5,4	3,2	1,3	6,8	2,8
MDMA/ecstasy	4,3	7,0	8,4	5,3	1,9	0,2	6,1	2,5
Colles et solvants	2,2	2,5	2,5	2,8	2,9	0,5	3,1	1,4
LSD	2,6	3,3	3,9	3,1	2,1	1,2	4,2	1,2
Amphétamines	2,3	2,9	3,6	2,2	1,8	1,3	3,4	1,3
Héroïne	1,5	1,3	1,8	1,7	2,2	0,6	2,5	0,6

Source : Baromètre santé 2014, INPES, exploitation OFDT

D'après la table 1 sur les expérimentations des substances psychoactives suivant l'âge et le sexe parmi les 18-64 ans, les hommes apparaissent toujours plus consommateurs que les femmes, ainsi que les plus jeunes générations. (1)

Si la dépendance, et les troubles psychiatriques liés à la consommation sont connus, les complications somatiques le sont moins. Ces complications peuvent être liées aux propriétés pharmacologiques des substances elles-mêmes, à leur mode d'administration, ou à la présence de produits de coupe.

De nombreuses complications cardiovasculaires, ont été observées chez les consommateurs de cannabis (2), cannabinoïdes de synthèse (3) et de cocaïne (4), ainsi que des complications infectieuses peuvent survenir suite à l'injection de substances psychoactives, ou encore des complications neurologiques (cannabis, GBL..).

Cependant, la littérature est encore pauvre concernant les effets hépatotoxiques des substances psychoactives, d'où l'idée de cette thèse afin de faire une synthèse sur les effets hépatotoxiques liées aux drogues dites classiques (Cannabis, Cocaïne, Ecstasy, LSD...) mais également aux nouveaux produits de synthèse (NPS). En effet, ces dernières années, il y a eu

une arrivée massive des NPS, substances qui correspondent le plus souvent à des analogues ou dérivés de drogues existants, dont les structures chimiques ont été modifiées à des degrés variables pour un effet plus puissant et plus sélectifs, à de plus faibles concentrations, et permettant de contourner les voies de la législation. Ces nouvelles drogues sont apparentées à de nombreuses classes chimiques (cannabinoïdes de synthèse, phénéthylamines, cathinones ...). (5)

L'objectif de cette thèse est de faire une revue des potentiels effets hépatobiliaires des différentes substances psychoactives les plus utilisées en France.

1. Contexte

1.1 L'addictovigilance

Sur les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un réseau national d'addictovigilance a été créé en 1990. Ce réseau français d'addictovigilance (addictovigilance : surveillance de la dépendance) est composé de 13 centres. Il s'agit d'une activité consistant à surveiller et évaluer le potentiel d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné résultant de l'utilisation de substances psychoactives (SPA), dont les médicaments et les substances non médicamenteuses (hors alcool et tabac).

Cette surveillance repose sur un réseau national de centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance.

Les missions des CEIP-A (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance) se déclinent en 3 grandes activités complémentaires et indissociables :

- a. Une approche clinique individuelle et personnalisée, incluant :
 - Une aide au diagnostic et à la gestion de complications et pathologies médicales (notamment les syndromes de sevrage) induites par ces substances psychoactives par des propositions adaptées
 - Une activité de Réponse aux questions d'Addictovigilance

- b. Une activité populationnelle de veille sanitaire incluant :
 - La surveillance et investigation de l'utilisation de substances psychoactives (médicamenteuses et non médicamenteuse, « les drogues ») et de leur risque d'abus, de détournement, de risque addictif et leurs conséquences cliniques
 - L'évaluation des risques pour la santé publique liés à la consommation de ces substances psychoactives
 - Une Expertise et appui en matière d'Addictovigilance et d'information, de formation sur ces substances au niveau local, régional et national (auprès des établissements de santé et des établissements et services médicosociaux de son territoire, du DG de l'ARS, du DG de l'ANSM, de toute autre structure institutionnelle)

c. Une activité de formation, d'information et de recherche, incluant :

- Une animation territoriale, d'accompagnement, de formation et d'information au sein de son territoire en matière d'Addictovigilance, de risque addictif et ses complications, de sa prévention, et de la promotion du bon usage des médicaments psychoactifs

Cette vigilance sanitaire s'appuie notamment sur la notification spontanée des professionnels de santé, au même titre que la pharmacovigilance. Afin de compléter cette activité, l'ensemble des CEIP-A a développé des outils complémentaires à la notification spontanée afin d'améliorer les connaissances sur les modalités réelles d'utilisation des substances psychoactives, leur détournement et leurs effets. Ces enquêtes reconduites chaque année, avec un recul pour certaines de plus de 20 ans, associent des partenaires très variés et permettent de caractériser l'exposition au sein de différentes typologies d'utilisateurs de substances psychoactives ainsi que leurs effets psychoactifs. (Table 2)(6)

Table 2 Enquêtes pharmacoépidémiologiques d'addictovigilance (6)

Outil	Mise en place	Objectifs	Interlocuteurs	Période de réalisation
OPPIDUM Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse	1995	Surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes, alerter sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration, et sur les associations de substances potentiellement dangereuses	CSAPA, CAARUD, ELSA, services d'urgences, milieu pénitentiaire, addictologie hospitalière	Octobre
OSIAP Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible	2001	Identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie, classer les médicaments les plus détournés sur les plans régional et national par rapport aux chiffres de vente	Pharmaciens d'officine	Mai et novembre
ASOS Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées	2001	Décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants, leurs modalités d'utilisation, évaluer le respect des règles de prescription	Pharmaciens d'officine	Juin
DRAMES Décès Relatifs à l'Abus de Médicaments Et de Substances	2002	Recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, identifier les substances impliquées (médicament ou drogue illicite), évaluer leur dangerosité et estimer l'évolution du nombre de décès	Toxicologues, Médecins légistes	Continue
Soumission Chimique	2003	Disposer de données exhaustives sur les cas de soumission chimique en France.	Toxicologues analystes, Médecins légistes, Urgences, tous professionnels de santé	Continue

2. Rappels sur le foie

2.1 Anatomie du foie

Le foie est le plus gros organe abdominal (2 % du poids corporel), et est situé dans la partie supérieure droite de la cavité abdominale, sous le diaphragme. Il appartient au système digestif et assure des fonctions nombreuses, vitales à l'organisme. Il est constitué de deux lobes principaux, droit et gauche séparé par un ligament. Entre ces deux lobes, on distingue le lobe carré et le lobe caudé. La vésicule biliaire est attachée au foie à la limite du lobe carré et du lobe hépatique droit. Chaque lobe du foie est divisé en segments, on compte 8 segments en tout.

Le foie est constitué en majorité de cellules épithéliales ou hépatocytes (environ 60 % des cellules du foie) qui sont des cellules parenchymateuses, et de cellules du système réticuloendothélial ou cellules de Kupffer. Il y a également d'autres types de cellules présents en très faible quantité comme les cellules stellaires, les lymphocytes hépatocytaires et les cellules ovales (qui permettent de régénérer les hépatocytes).

Les hépatocytes sont retrouvés sous forme de lobule hépatique, qui est l'unité fonctionnelle du foie (de configuration hexagonale). Les lobules sont des structures parenchymateuses, qui possèdent une veine centro-lobulaire. Ils sont séparés les uns des autres par des travées de tissus conjonctifs, où cheminent des vaisseaux issus de la veine porte et de l'artère hépatique, mais aussi des canaux biliaires intrahépatiques. On retrouve les capillaires sinusoides qui permettent de relier les vaisseaux issus de la veine porte et de l'artère hépatique, aux veines centro-lobulaires.

Les cellules de Kupffer sont des macrophages situés dans les capillaires sinusoides et leur fonction est de phagocyter certaines molécules afin d'éviter que ces substances atteignent la circulation générale. (7-12)(13)

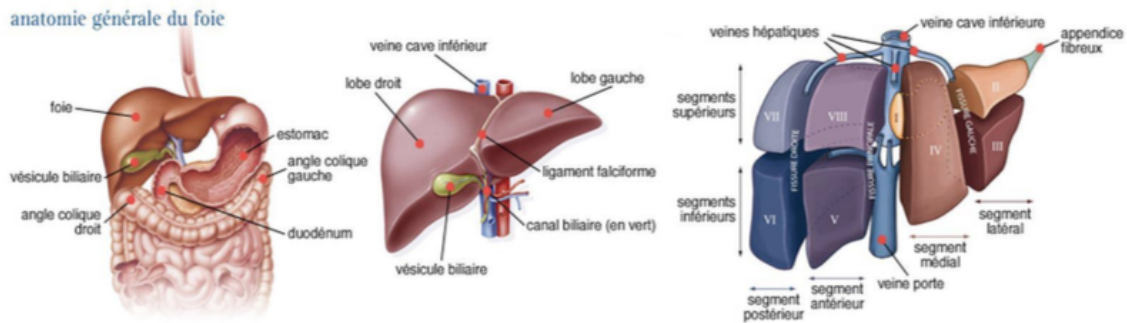


Figure 1. Anatomie hépatique (11)

2.2 Anatomie des voies biliaires

Les voies biliaires sont l'ensemble des canaux collectant la bile, intra-hépatiques ou extra-hépatiques.

Les voies biliaires intra-hépatiques collectent la bile sécrétée par les hépatocytes au niveau de chaque lobule hépatique. Elle est composée d'acides biliaires, de phospholipides, de cholestérol, de glutathion et de bilirubine. La bile sera ensuite conduite du foie au duodénum par les voies biliaires extra-hépatiques, formées d'une voie principale et d'une voie accessoire. Les canalicules intra-lobulaires, se réunissent en canaux péri-lobulaires qui eux-mêmes se regroupent et forment les canaux biliaires hépatiques droit et gauche. Ces canaux hépatiques quittent le foie et fusionnent pour former le canal hépatique commun.

Le canal cystique débouchant de la vésicule biliaire et le canal hépatique commun se réunissent pour former le canal cholédoque qui est la voie biliaire principale. Celle-ci va ensuite se jeter au niveau de l'ampoule de Vater dans le duodénum par le sphincter d'Oddi. La contraction ou le relâchement du sphincter d'Oddi permet la régulation du passage de la bile dans le duodénum.

La voie biliaire accessoire est formée de la vésicule biliaire et du canal cystique. Elle est utile lorsque la sécrétion de bile de la voie principale est trop importante. C'est un réservoir de stockage où la bile s'accumule entre les repas, est sous forme concentrée et la libération se fait de manière progressive dans le cholédoque. (14,15)

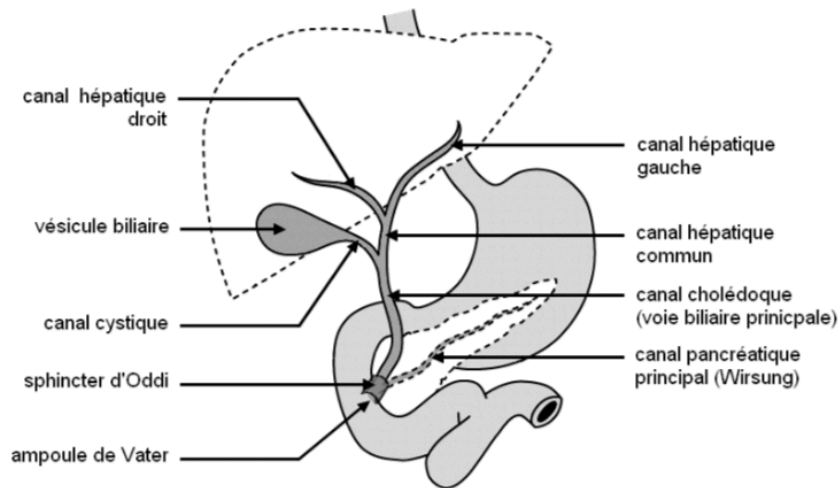


Figure 2 Anatomie des voies biliaires (15)

2.3 Physiologie

Le foie assure principalement des fonctions de synthèses : il permet la formation de la bile, qui aide à la digestion des graisses, lors de l'absorption de substances liposolubles (par le biais de sels biliaires) mais aussi, a un rôle dans l'élimination de certains produits du métabolisme hépatique (bilirubine, résidus de substances, déchets) ce qui permet de filtrer le sang avant de retrouver la circulation générale.

Le foie stocke aussi le glucose, les vitamines et les minéraux issus de la digestion. Il peut les libérer lorsque le corps en a besoin.

Il peut aussi fabriquer des protéines pour la coagulation du sang (I, II, V, VII et X) et des protéines de l'inflammation (CRP), et des protéines du métabolisme ferrique. (9,10)

3. Les principales pathologies hépatiques

3.1 Les hépatites

3.1.1 Définition et généralités

Une hépatite est un terme générique recouvrant toutes les atteintes inflammatoires du parenchyme hépatique, de nature infectieuse, toxique ou allergique. Un grand nombre de médicaments mais aussi de SPA peut provoquer des hépatites. Il n'existe pas de tests diagnostiques spécifiques afin de déceler si l'atteinte est due à une substance ou non. Les anomalies du bilan biologique hépatique permettent de classer les atteintes en hépatites cytolytiques, cholestatiques, mixtes ou fulminantes.

3.1.2 Hépatites cytolytiques

Une cytolyse se caractérise par l'ensemble des perturbations liées à la destruction des hépatocytes. Elle provoque une nécrose ou une apoptose et se manifeste par une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PAL).

Généralement, ces lésions sont réversibles (grâce à la fonction de régénération des hépatocytes), mais peuvent également évoluer jusqu'à la cirrhose si les mécanismes de réparation sont dépassés. (16)

Les causes d'une hépatite cytolytique sont très nombreuses, incluant notamment atteinte virale, médicament ou SPA, anoxie, ou agression immunitaire

3.1.3 Les hépatites immunoallergiques

Elles peuvent être dues à une réaction entre le médicament ou la SPA, ou leurs métabolites actifs et le système immunitaire. Ce sont des hépatites rares, sans relation effet-dose dont les délais d'apparition sont relativement longs.

3.1.4 Hépatites cholestatiques

La cholestase correspond à une perturbation de l'écoulement biliaire, par altération de la formation de la bile ou par obstacle à l'écoulement à travers l'arbre biliaire. Elle peut être isolée ou associée à une cytolyse hépatique. Certaines substances peuvent créer des lésions inflammatoires sur les canaux biliaires et conduire à une cholestase se manifestant par un ictère.(17)

3.1.5 Hépatites mixtes

Il s'agit d'une atteinte hépatique aiguë dans lesquelles les manifestations cliniques, biologiques, et histo-pathologiques comprennent celles observées au cours des hépatites cytolytiques et cholestatiques. On retrouve souvent un ictère dans les hépatites mixtes. Une évolution vers une hépatite fulminante est rare voie exceptionnelle. (18)

3.1.6 Hépatites fulminantes

L'hépatite aiguë grave ou fulminante est une nécrose massive du parenchyme hépatique. La conséquence directe de cette nécrose est l'impossibilité pour le foie d'assurer sa fonction de détoxification et de synthèse. Le tableau clinico-biologique est celui d'une insuffisance hépatocellulaire avec une cytolysse massive à l'origine d'une diminution de la synthèse des facteurs de la coagulation et d'une atteinte neurologique (encéphalopathie hépatique, coma). L'évolution peut se faire vers l'amélioration spontanée, avec ou non une phase d'aggravation, et une guérison complète. Cependant, l'hépatite fulminante est une atteinte d'évolution mortelle dans 90-95 % des cas ou mettant en jeu le pronostic vital (possibilité de greffe hépatique en urgence). (19,20)

3.2 Insuffisance hépatocellulaire

L'insuffisance hépatocellulaire (IHC) regroupe l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques secondaires à l'altération des fonctions hépatocytaires (synthèse, épuration, sécrétion biliaires). Les deux principales causes de l'IHC sont une hépatite cytolytique aiguë et une cirrhose. Le foie ayant diverses fonctions, les conséquences de l'IHC sont nombreuses, telles que l'hypoalbuminémie, la diminution des facteurs de la coagulation avec risque d'hémorragie, la diminution de la dégradation de l'ammoniac pouvant se compliquer en encéphalopathie hépatique. On retrouve aussi les troubles du métabolisme de la bilirubine avec l'apparition d'un ictère et d'une cholestase, la diminution de la fonction d'épuration et la sensibilité aux infections avec une diminution des défenses. (21)

3.3 Cirrhose

La cirrhose est la conséquence de lésions hépatiques diffuses et irréversibles. Elle se traduit par la régénération anarchique des hépatocytes restants, avec fibrose du tissu hépatique. La cirrhose provoque plusieurs conséquences sur les fonctions hépatiques, en effet, elle peut aboutir à une IHC, mais aussi à une hypertension portale. C'est une désorganisation de la micro-vascularisation ; la circulation sanguine du foie est gênée par la fibrose, ce qui entraîne une stase dans le système porte et une augmentation de la pression. La cirrhose ne peut pas régresser, et un cancer du foie peut survenir dans les 15 à 20 ans. (22)

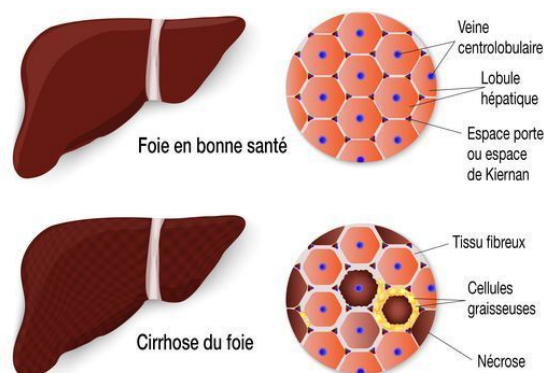


Figure 3. Illustration d'une cirrhose du foie (23)

3.4 Stéatose hépatique

On appelle aussi une stéatose hépatique, une maladie du foie gras non alcoolique (non alcoholic fatty liver disease NAFLD). Il s'agit de la première cause de maladie chronique du foie. Elle est définie par un excès de graisse dans les cellules hépatiques, qui habituellement n'en contiennent pas ou dans de très faibles proportions, et qui n'est pas dû à une consommation élevée d'alcool. Les personnes présentant une stéatose hépatique ne ressentent aucun symptôme particulier, plusieurs examens sont donc nécessaires pour aboutir au diagnostic. La modification du style de vie avec un régime alimentaire est le principal traitement. (24)

4. Hépatotoxicité des xénobiotiques

4.1 Atteintes hépatiques des xénobiotiques

Un xénobiotique est une substance étrangère à l'organisme qui est capable d'interagir avec la cellule vivante. Les principales catégories de xénobiotiques comprennent l'alcool, les médicaments et les SPA non médicamenteuses, les additifs alimentaires et les cosmétiques. (25)

Les atteintes hépatiques par xénobiotiques sont très variées et toutes les cellules du foie peuvent être touchées. L'hépatotoxicité induite par les xénobiotiques représente la première cause de mortalité iatrogénique et par conséquent leur retrait du marché ou la mise en place de règles de prescription plus stricte (26). Elle est notamment dû au rôle central du foie dans le métabolisme, celui-ci étant directement exposé aux substances psychoactives.

Le type d'atteinte dépend de la nature des molécules, du type de tissus touchés, du mécanisme de survenue et des modalités de l'exposition. (25)

Les métabolites réactifs toxiques ciblent principalement les hépatocytes mais également les cellules épithéliales des canaux biliaires, ainsi que les cellules endothéliales sinusoidales.

Les principales atteintes hépatiques se présentent sous forme d'hépatites aiguës (cytolytiques, cholestatiques, mixtes ou fulminantes) ou d'hépatites chroniques entraînant une stéatose hépatique ou une insuffisance hépatique. (17)

4.2 Le métabolisme hépatique des xénobiotiques

Le métabolisme est une transformation, par une réaction enzymatique d'une molécule en un ou plusieurs composés, actifs ou inactifs, du point de vue pharmacologique. Le foie a un rôle majeur dans le métabolisme des xénobiotiques. En effet, il permet d'éliminer les xénobiotiques pour prévenir leur accumulation, c'est un organe épurateur.

Le métabolisme hépatique se déroule en deux étapes. Les molécules subissent successivement le métabolisme de phase I puis celles de phase II. La principale réaction de phase I consiste en une oxydation de la molécule native ou aussi plusieurs biotransformations telles que l'hydrolyse ou la réduction. Cette phase est souvent assurée par les enzymes du groupe des cytochromes, et aboutit à une augmentation de la polarité du substrat qui permet leur élimination. La réaction de phase II se compose le plus souvent de réactions de glucuroconjugaison ou sulfoconjugaison ce qui permet de former des métabolites hydrosolubles, et généralement inactifs donc facilement éliminables dans l'urine et la bile. (27)

4.3 Diagnostic différentiel

Le diagnostic étiologique est souvent difficile, il faut déterminer si la cause la plus probable de l'atteinte est liée aux substances psychoactives ou à une autre étiologie. L'information sur la consommation est souvent dissimulée par le patient, en particulier dans le cadre de consommation de SPA, l'exposition est généralement méconnue et intermittente. L'atteinte hépatique peut n'être constatée que longtemps après l'exposition, ce qui augmente encore plus les difficultés d'identification. (25)

B. MATERIEL ET METHODE

1. Objectif

L'objectif de cette thèse est de faire une revue des potentiels effets hépatobiliaires des différentes substances psychoactives les plus utilisées en France.

2. Méthode

Nous avons réalisé une revue de la littérature sur Medline (28) à partir :

- du nom des principales substances psychoactives identifiées en addictovigilance. (Les substances étudiées sont détaillées dans la table 3)
- et du terme générique : « liver disease ».

Table 3. Substances étudiées dans le cadre de l'étude (ordre alphabétique)

Substances
Amino-indane
Amphétamines
- MDMA
- Méthamphétamine
6-APB
Arylcyclohexylamine
Cannabis et cannabinoïdes de synthèse
Cocaïne
Ethylphénidate
GHB/GBL
Héroïne
Kétamine
Khat, Cathinone et cathinones de synthèse
Kratom
LSD
Méthoxétamine

NBOMe
Poppers
Protoxyde d'azote
Tryptamine

Critères d'inclusion :

La stratégie de recherche a tenu compte des pluriels et des variations d'orthographe avec l'utilisation de caractères appropriés.

Les articles ont été sélectionnés pour un examen en texte intégral en fonction de leur titre et de leur résumé.

Le nombre d'articles total a été noté dans un fichier Excel avec les titres des articles, puis la sélection s'est effectuée sur la lecture des résumés des différents articles avec la cohérence du thème et la pertinence de ceux-ci.

Après avoir sélectionné les articles, la rédaction des résultats s'est effectuée de la manière suivante, substance par substance, en commençant par les substances les plus hépatotoxiques :

- Bref rappel de chaque substance avec son origine, mécanisme, effets psychoactifs et leur durée, données de consommation
- Partie sur les données précliniques et pharmacologiques
- Partie sur les données cliniques sur l'hépatotoxicité de la substance psychoactive : un tableau a été réalisé en parallèle avec les données des *case reports* pour chaque substance afin d'établir une synthèse de ces cas, permettant la description des atteintes hépatiques en termes de fréquence, délai d'apparition, gravité, délai de régression, les signes associés, les substances associées, l'évolution, le dosage de la SPA mais aussi sanguin et urinaire, la fréquence de prise et les examens complémentaires s'il y a.

Critères d'exclusion :

Des articles ont été écartés du fait de plusieurs facteurs.

- beaucoup d'articles concernaient les cas d'infections par virus des hépatites. La consommation de SPA associée à un partage généralisé de matériel augmentent le risque de contracter le VIH, l'hépatite B, C, D et d'autres maladies infectieuses transmises. Cette étude visait à évaluer l'effet de la SPA sur le foie, c'est pour cela que nous avons exclu tout articles en lien avec les hépatites infectieuses après injection de SPA. Ce risque existe avec toutes les substances administrées par voie injectable ou nasale (*sniff*).
- des articles concernaient des médicaments commercialisés, mais qui ont une utilisation détournée. Nous nous focalisons sur les substances illicites, donc nous n'avons pas travaillé ces articles (hormis la kétamine, dont la provenance est soit médicamenteuse, soit d'origine clandestine, ainsi que le protoxyde d'azote).
- certains articles n'étaient pas accessibles gratuitement, ou dans des langues étrangères (hors français et anglais), nous les avons donc écartés.

C. RESULTATS

J'ai identifié 85 cas rapportés dans la Littérature, pour lesquels j'en ai exclu 30 selon les critères présentés dans la méthode.

Cinquante-cinq cas rapportés ont été retenus, comme présenté dans le flow chart ci-dessous :

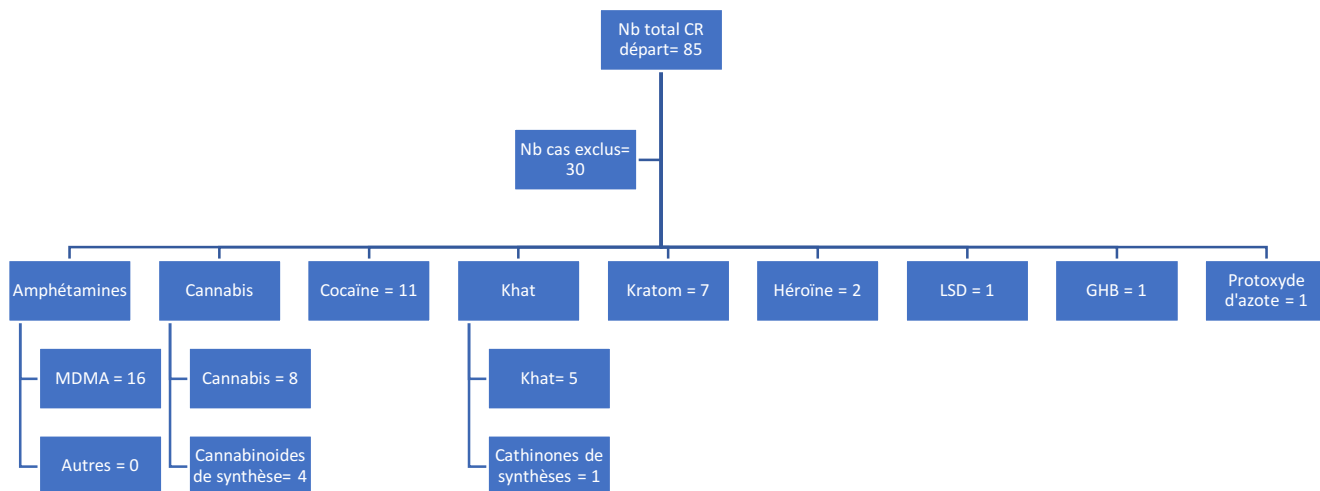


Figure 4. Flow chart des cas rapportés dans la Littérature

1. Les principaux dérivés amphétaminiques

1.1 Amphétamine

Les amphétamines sont des amines sympathomimétiques à action indirecte et de puissants stimulants du système nerveux central qui peuvent être utilisées en thérapeutique, notamment dans le traitement des troubles du déficit de l'attention, de l'hyperactivité et de la narcolepsie. Du fait de leur potentiel d'abus et de dépendance, elles sont répertoriées dans la Liste II de la Convention des Nations unies de 1971 sur les substances psychotropes. En France, elles sont inscrites sur la liste des substances classées comme stupéfiants.

L'amphétamine est le chef de file d'un groupe de molécules, les dérivés amphétaminiques.

La consommation d'amphétamine reste faible (2,2 %), avec une nette différence significative entre homme et femme (3,2 % vs 1,2 %).

L'amphétamine, aussi appelé « speed », est consommée essentiellement dans le milieu festif. Cette molécule est sous la forme d'une poudre et pâte, destinée à être sniffée ou injectée.

Elle est relativement populaire car son prix est moindre par rapport à la cocaïne alors que les effets sont relativement proches.

En 2017, les teneurs moyennes sont entre 13 et 28 %, très souvent coupé par de la caféine et l'amidon.(29)

Le foie est une cible vulnérable pour la toxicité des amphétamines, mais les mécanismes impliqués restent mal compris.

Je n'ai pas retrouvé de cas d'hépatite rapporté dans la littérature avec l'amphétamine.

1.2 Méthamphétamine

La méthamphétamine est un stimulant de la même famille que les amphétamines, mais avec des effets deux à cinq fois plus intenses et durables. Les durées d'effets de la méthamphétamine sont très variables, entre 6 et 30 heures, voire jusqu'à 70 heures. Il s'agit d'une drogue de synthèse, extrêmement addictive, qui provoque un état d'euphorie, de bien-être intense mais peut également avoir des effets néfastes tels que l'anxiété et de l'agitation, mais aussi un sentiment de persécution. La métamphétamine, est consommée sous forme de poudre qui peut être avalée, sniffée, fumée ou injectée. On la retrouve également sous forme de cristaux qui sont fumés. Communément, appelée « cristal meth », mais aussi « speed » (terme identique à celui utilisé pour l'amphétamine, ce qui est à l'origine de confusion sur la SPA réellement consommée), « ice », « meth » ou « tina ». (30,31)

Très peu consommée en France, elle est devenue populaire au sein de la population des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) qui la consomment en contexte sexuel, le chemsex ou en slam (lorsque les SPA sont injectées).(29)

1.2.1 Données précliniques

La cytotoxicité de la méthamphétamine a été étudiée sur des hépatocytes de rats et a été associée à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), à la peroxydation des lipides et à la déplétion rapide du glutathion (GSH), qui est un troisième marqueur du stress oxydatif cellulaire. L'action cytotoxique de la méthamphétamine est médiée par le stress oxydatif, et on retrouve aussi une modification de la conformation de la membrane mitochondriale. (32) Je n'ai pas retrouvé de cas d'hépatite rapporté dans la littérature avec la méthamphétamine.

1.3 MDMA / Ecstasy

La MDMA (pour méthylènedioxy-méthylamphétamine) est une molécule psychostimulante du système sérotoninergique de la classe des amphétamines. Elle se consomme essentiellement par voie orale, dans un contexte festif, sous forme de comprimés, de poudre, de gélule ou de cristaux. La MDMA ou « MD » est appelée « ecstasy » lorsqu'elle est sous forme de comprimé. Elle est le plus souvent avalée directement ou par l'intermédiaire d'un parachute (33) mais elle peut aussi être sniffée, fumée ou injectée. Les effets le plus souvent rencontrés sont des émotions ressenties de façon intense, un état d'euphorie, un désir de sociabiliser, une modification de la perception sensorielle. Sa consommation ne cesse d'augmenter chez les 18-35 ans, devenant la troisième drogue la plus consommée, après le cannabis, et la cocaïne.

En 2014, 4,3 % des 18-64 ans ont expérimenté la MDMA/Ecstasy, soit environ 1,6 million de personnes alors que l'expérimentation de l'amphétamine ne touche que 2,3 % des 18-64 ans et atteint ses niveaux les plus élevés chez les 26-34 ans et les 18-25 ans, avec respectivement 3,6 % et 2,9 %. C'est principalement dans les espaces festifs relevant du milieu techno que les usagers de MDMA/ecstasy sont le plus fréquemment rencontrés. (29) Mais sa consommation s'est démocratisée ces dernières années lors d'événements festifs privés, en particulier chez les étudiants.

En 2017, une légère augmentation de la consommation est notable, à savoir que 5,0 % des 18-64 ans ont expérimenté la MDMA/ecstasy dont 1 % sont des usagers actuels. Cependant, l'expérimentation à 17 ans est de 3,4 %, en recul par rapport à 2014. (34)

En 2017, les teneurs moyennes en MDMA sous forme de cristal/poudre étaient de 73 %, et pouvaient atteindre 128mg de MDMA dans un comprimé d'ecstasy. La dose toxique est estimée à 120mg en fonction des individus. Cependant, des comprimés de 300mg ont déjà été retrouvés, ce qui est bien au-dessus de la dose considérée comme toxique. En 2018, le prix moyen d'un comprimé d'ecstasy est à 10 euros, et le gramme de MDMA s'élève à 54 euros. (29,34)

Les effets nocifs de la MDMA sur la santé ont été largement étudiés et peuvent être évoqués par de multiples facteurs tels que l'hyperthermie, l'altération de la libération de

neurotransmetteurs, l'altération de la fonction mitochondriale et de l'apoptose, le métabolisme et les réponses immunitaires. (35)

Ces effets incluent des signes cliniques modérés tels que des sueurs, nausées, vomissement, sécheresse buccale, tachycardie. Mais aussi des effets sévères psychiatriques (agitation, attaque de panique, trouble de l'humeur), cardiovasculaire, neuromusculaire, hyperthermie, métabolique, respiratoire. Contrairement aux autres molécules de cette famille, la MDMA a une toxicité hépatique, en particulier en cas de consommation régulière.

L'hépatotoxicité après une exposition à la MDMA a été décrite pour la première fois en 1992. (36)

L'hépatotoxicité ne semble pas être dose-dépendante, même avec une seule prise, une hépatite fulminante peut survenir, ces atteintes sont imprévisibles. L'intervalle de l'exposition aux premiers signes de toxicité s'élève dans la plupart des cas à quelques jours, bien qu'elle puisse s'étendre jusqu'à deux ou trois semaines.(37)

1.3.1 Focus sur l'hépatotoxicité de la MDMA

1.3.1.1 Données précliniques

Une étude a évalué l'ampleur de la perte de viabilité cellulaire induite par la MDMA dans des hépatocytes de rats isolés dans des conditions normothermiques (37° C) et de comparer les résultats avec les effets obtenus dans des conditions hyperthermiques (41° C). Il a été conclu que l'hyperthermie pourrait potentialiser la toxicité hépatique induite par la MDMA, probablement par le biais d'un croisement toxique mitochondrial/lysosomal dans des hépatocytes de rat fraîchement isolés. (38)

1.3.1.2 Mécanisme

Les mécanismes sont encore mal connus et impliqueraient la bio activation métabolique de la substance et l'état hyperthermique du foie déclenché par son action thermogénique.(39)

La MDMA augmente la neurotransmission sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique, avec une très forte affinité au niveau des sites de recapture de la sérotonine, provoquant ainsi la libération massive de sérotonine dans les synapses et empêchant ensuite sa recapture par les neurones présynaptiques. (35)

Diverses hypothèses sont évoquées avec, entre autres, une hypersensibilité de type immuno-allergique, un phénomène d'apoptose, une carence en vitamine E, et le rôle de l'hyperthermie maligne parfois concomitante. Le rôle joué par les métabolites de la drogue de synthèse a également été suggéré ainsi que les variations individuelles d'origine génétique en ce qui concerne le risque de développer une hépatite aiguë après l'ingestion d'ecstasy. (40)

1.3.1.3 Données cliniques / Synthèse

Concernant les données cliniques, on retrouve 16 articles qui concernent 27 cas cliniques concernant majoritairement des hommes (16 vs 6 femmes pour les données que l'on dispose) d'âge moyen 23,5 ans (médiane : 22 ans, min : 17 ans, max : 39 ans). Parmi ces différents cas, il y a 7 hépatites fulminantes, 12 hépatites aiguës, 1 syndrome de Budd-Chiari.

Les signes associés les plus rencontrés sont des nausées, vomissements, douleurs abdominales, ictère, urines foncées et selles liquides, une augmentation de la température corporelle et du pouls, et un amaigrissement, mais également une anémie, une élévation des transaminases (ASAT, ALAT) et du taux de bilirubine ainsi que des anomalies du bilan hépatique. Le délai d'apparition des symptômes s'étend de deux jours après la dernière consommation à trois semaines après. Le délai de régression des symptômes est de 4 jours à 12 mois, avec une moyenne de 1 mois. Il y a eu six décès, deux transplantations hépatiques et un patient en soin intensif, d'après les données que nous disposons. Les patients consommaient de l'ecstasy associé ou non à d'autres substances (cocaïne) depuis 4 à 9 mois avant l'apparition de l'hépatotoxicité, à une dose de 1,08mg/L de MDMA à 4,27 mg/L de MDMA dans le sang de la veine fémorale.(37,40–54) (cf. Table 4)

Table 4 : Détail des publications pour la MDMA

Réf	Nb	Sexe	Age	ATCD	Type d'atteinte	Signes associés	Délai d'apparition	Evolution	Quantités et fréquence de prise	Examen complémentaires	Dosage sanguin/urinaire	Commentaires
41	1	H	19 ans	-	Hépatite fulminante	Nécrose aigue du foie + hémorragie parenchymateux	-	Décès	-	-	MDMA : 4,27mg/L (sang veine fémorale)	-
	1	H	39 ans	-	Hépatite fulminante	Malaise sur lieu de travail	-	Décès	-	-	DMA : 1,08 mg/L (sang veine fémorale)	Sachet contenant 1,6g de MDMA retrouvé dans son sac à dos
37	1	H	Jeune	Non	Hépatite fulminante	Nausées, vomissements, douleurs abdominales puis ↑ ALAT, ASAT, bilirubine	Une semaine avant l'hospitalisation	Décès	-	Marqueurs sérologiques VHA, VHB, VHC, VHE, VIH, CMV, EBV, HS1, HS2, VZV négatifs ; Ac (antinucléaires, antimitochondriaux, musculaires anti-lisse, microsomaux hépato-reins type 1,) négatifs ; alpha-1-antitrypsine céruloplasmine, CK, immunoglobulines normales ou négatives.	-	-
42	1	H	19 ans	Non	Ictère puis hépatite aigue.	Anémie, anomalie du profil hépatique au cours des derniers mois Fièvre, cholestase	Deux semaines après l'ingestion de MDMA	Guérison en deux mois	-	Echographie hépatique : hypertrophie foie, rate ; perméabilité normale veine porte. Histopathologie : modifications graisseuses macrovésicales, foyers de nécrose cellulaire, voies porteuses agrandies par œdème et cellules inflammatoires.	-	-
40	1	H	21 ans	-	Anomalie du profil hépatique	Anémie	-	Guérison un mois après arrêt	-	Marqueurs des hépatites virales négatifs	-	-
43	1	F	23 ans	Consommatrice de MDMA dans le passé	Hépatite fulminante	TP très bas	6 jours après	Décès	8 cp mois précédent	-	-	-

44	1	H	20 ans	-	-	Pouls de 130 bpm, PA 60/35mmHg, T : 43°C, tachycardie, allongement QRS	-	Décès par arrêt cardiaque	-	-	2,4mg/L MDMA dans le sérum	-
	1	H	22 ans	-	Hépatite aiguë	PA : 80/40 mm Hg, tachycardie sinusale, allongement QRS, urine rouge,	1 ^{ère} 24h après hospitalisation	Décès 58h après admission	-	↑ ASAT, ALAT, PAL, créatine kinase,	0,93 mg/L MDMA dans le sérum	-
	1	H	18 ans	-	Dysfonctionnement hépatique transitoire	Pouls de 170 bpm, vomissement, TA 105/40 mm Hg, T: 41,6°C	-	32 jours	5 cp MDMA	↑ ASAT, ALAT, PAL	0,33 mg/L MDMA	Substance associée : 1g de speed
	4	3 H / 1 F	23 / 18 / 18 / 17 ans	-	Non	↑ pouls	6h	8h	-	-	0,25 mg/L, 0,23mg/l; 0,13mg/L, <0,10mg/L	-
45	1	F	17 ans	-	Hépatite fulminante	Nausées, vomissements, douleurs abdominales, ictère	2 jours	Favorable après transplantation hépatique	Consommation régulière pendant 6 mois	Hépatite fulminante toxique à l'examen histologique	-	-
46	1	F	18 ans	-	Hépatite fulminante aiguë / Nécrose hépatique	Fatigue, vomissement, douleurs abdominales, d'ictère. Diminution facteurs de coagulation hépatique ; encéphalopathie grade IV	2 jours	Transplantation hépatique	Consommation régulière le weekend pendant 2 mois	-	-	-
47	1	H	18 ans	-	Hépatite et hépatomégalie ↑ ASAT, ALAT, PAL, bilirubine	Ictère sans douleur, bon état général	-	Favorable	2 cp tous les 14 jours depuis 4 mois	Tests négatifs pour : la leptospira, VZV, virus ourlien, VIH, picornavirus, CMV, VHA, VHB, VHC et hépatite, A, B et C.	-	-
48	1	F	27 ans	-	Insuffisance hépatique	Œdème et ascite	-	Guérison	Consommation ecstasy et cocaïne au cours des 9 mois précédents	Biopsie foie : distorsion architecturale causée par une fibrose de pontage, une prolifération ductulaire et des lésions d'hépatite d'interface active.	-	-

49	1	H	27 ans	Abus SPA en IV	Hépatite fulminante	Coma, hypothermie, tachycardie, rhabdomyolyse sévère, infarctus du myocarde Hyperammonémie	-	Guérison en 12 h (Hémodialyse à haut flux d'absorption)	3 cp (soit 300mg)	-	Analyse toxicologique urinaire : opiacés, cocaïne (> 5000 ng/ml), MDMA (> 1000 ng/ml), benzodiazépine excessive	Consommation associée : 1g de Cocaïne + 0,5g d'héroïne Transplantation hépatique refusée
50	5		-	-	Hépatite aiguë	Ictère, taux élevé de transaminases, hypoglycémie	-	Guérison en 3 et 12 mois	-	-	-	-
51	1	H	25 ans	-	Syndrome Budd-Chiari avec ictère et insuffisance hépatique aiguë	Nausées, douleurs abdominales, distension abdominale, hépatomégalie, splénomégalie, ascite	-	Guérison avec pose d'un shunt intrahépatique portosystémique transjugulaire	Consommation depuis 3 mois	Ag HBs ; IgMa nti-HBc; anti-HAV, anti-HCV , anti-CMV, EBV-VCA ; Ac antinucléaires fluorescents, muscles lisses, antimicrosomaux, mutation Jak2 v617 F négatifs Echographie Doppler : thrombose des veines hépatiques droite et moyenne et des veines collatérales veineuses intrahépatiques en forme de virgule	-	-
52	1	H	21 ans	-	Hépatite aigue	Asthénie persistante depuis plusieurs mois avec anomalies du bilan hépatique	-	Guérison avec normalisation des transaminases un mois après l'arrêt de MDMA	5 joints par jour de cannabis Depuis ses 19,5 ans 1 à 2 prise puis augmentation à 3 prises par semaine	-	Cytolyse sans signes de cholestase, (ALAT 5N, ASAT 6N, GGT normales)	Echographie hépato-biliaire sans anomalie
53	1	F	29 ans	-	Hépatite aigue	Nausées, fièvre, fatigue, ictère	-	Guérison sans séquelles après arrêt	Consommation depuis d'un an	Marqueurs hépatites virales et VIH négatifs	-	-

54	1	H	27 ans	RAS	Hépatite aigue	Amaigrissement de 6 kg, ictère	-	Guérison sans séquelles après arrêt	-	-	-	-
----	---	---	--------	-----	----------------	--------------------------------	---	-------------------------------------	---	---	---	---

Abréviations : Réf : Référence, ATCD : Antécédents, Nb : Nombre de cas, H : Homme, F : Femme, ↑ : augmentation, ALAT : Alanine aminotransférase, ASAT : Aspartate aminotransférase, PAL : phosphatases alcalines, VIH : Virus de l'immunodéficience humaine, VHA : Virus de l'Hépatite A, VHB : Virus de l'Hépatite B, VHC : Virus de l'Hépatite C, VHE : Virus de l'Hépatite E, CMV : Cytomégalovirus, EBV : Virus d'Epstein-Barr, HS1/2 : herpès simplex 1/2, Qd : quand, Cp : comprimé, GGT : gamma glutamyl transférase, PAL : phosphatase alcaline, N : normal, RAS : rien à signaler, NA : Non applicable, bpm : battement par minute, T : température corporelle, DM : données manquantes, ng : nanogramme, mL : millilitre, MDMA : 3,4-méthyl énedioxy méthamphétamine, kg : kilogramme, mmHG : millimètre de Mercure, VZV : virus varicelle zona, Ac : anticorps, Ag : antigène, CK : créatine kinase, TA : tension artérielle

2. Cannabis et cannabinoïdes de synthèse

2.1 Cannabis / Marijuana



Figure 5. Illustration du cannabis (55)

2.1.1 Description

Le *Cannabis sativa* L. (*C. sativa*) est une plante annuelle de la famille des Cannabaceae, famille du chanvre, qui partage ses origines avec la création des premières sociétés humaines agricoles en Asie. Au fur et à mesure, différentes parties de la plante ont été utilisées à des fins thérapeutiques et récréatives.

Le cannabis (aussi appelé marijuana lorsqu'il s'agit du produit final) est la substance illicite la plus utilisée dans le monde avec environ 200 millions d'utilisateurs.

Le *Cannabis sativa* contient plus de 400 composés chimiques, dont environ 60 sont des cannabinoïdes. Le principal cannabinoïde de *C. sativa* est le Δ -9-tétrahydrocannabinol (Δ -9-THC ou THC) ; sont également retrouvés d'autres cannabinoïdes dont le cannabidiol (CBD). La teneur relative peut varier en fonction de la variété du cannabis, des conditions et des techniques de culture. Le cannabis utilisé en tant que drogue, peut être consommé sous trois formes différentes : marijuana (herbe), résine (haschich) et huile. Ces trois formes se différencient par leur teneur en THC, qui dépend de leur méthode de préparation à partir des plantes femelles du chanvre.

Mura *et al.* (56) ont montré que la teneur moyenne en THC dans les saisies de résine de cannabis en France a doublé pour passer de 4,4 % à 8,8 % entre 1993 et 2004. En 2019, un rapport européen sur les drogues a été publié pour évaluer les tendances et évolutions. On y retrouve une augmentation des teneurs en principe actif, à savoir 15-22 % de THC pour la résine de cannabis, et 9-12 % de THC pour l'herbe. Le prix est d'environ 10 euros pour un gramme d'herbe et 5-7 euros pour un gramme de résine. (34,57)

En Europe, 24,7 millions des adultes de 15 à 64 ans disent en avoir consommé au cours de l'année écoulée ; 91,2 millions en ont déjà consommée au cours de la vie.

En France en 2019, 45 % des adultes âgés de 18 à 64 ans déclaraient avoir déjà consommé du cannabis au cours de leur vie et il y a 11% d'usagers actuels. On retrouve un usage problématique ou une dépendance pour 3% des 18-64 ans et 7% des 17ans. (58) Les effets recherchés sont une sensation d'un état de détente et de bien-être, une euphorie et une modification des perceptions.

Le cannabis peut être consommé :

- par voie respiratoire par inhalation de fumée (cigarette, pipe, bang, narguilé),
- par voie respiratoire par inhalation de vapeurs de chanvre avec un vaporisateur,
- par voie orale en les incorporant dans diverses préparations (*space cake*, ...).

Après inhalation, le Δ 9-THC est rapidement absorbé et distribué dans la circulation. Le métabolisme initial a lieu dans les poumons et le foie, avec une conversion en 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol, qui est plus puissant et traverse plus facilement la barrière hémato-encéphalique.

Le métabolisme va plus loin dans le foie, où le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol est converti en de nombreux métabolites inactifs. Parmi ceux-ci, le 11-nor-carboxy-delta-9-tétrahydrocannabinol, que l'on peut détecter quelques minutes après avoir fumé, est abondant dans le plasma et l'urine. Les doses de Δ 9-THC nécessaires pour produire des effets chez l'homme varient de 2 à 22 mg par inhalation. Les consommateurs de cannabis peuvent développer une tolérance au Δ 9-THC, ainsi on peut trouver des symptômes de sevrage tels que l'anxiété, l'insomnie, les troubles de l'appétit et la dépression. (59)

2.1.2 Mécanisme d'action des cannabinoïdes sur le foie

Les cannabinoïdes présents dans le cannabis agissent par l'intermédiaire de deux récepteurs, CB1 et CB2, qui sont également activés par des molécules lipidiques endogènes, les endocannabinoïdes. Contrairement aux effets neurologiques et vasculaires des endocannabinoïdes qui ont été largement étudiés, leurs effets hépatiques sont longtemps restés méconnus, probablement en raison de la faible expression des récepteurs CB1 et CB2 dans le foie sain. Cependant, de nombreux rapports ont montré une régulation positive de l'expression des récepteurs CB1 et CB2 dans les myofibroblastes hépatiques et les cellules endothéliales vasculaires, ainsi qu'une concentration accrue d'endocannabinoïdes dans le foie au cours de maladies hépatiques chroniques progressives. (60)

Il a été montré que le système endocannabinoïde joue un rôle majeur dans la régulation de la fibrogenèse hépatique. Les récepteurs CB1 et CB2 sont surexprimés au cours des hépatopathies chroniques, notamment dans les cellules fibrogéniques. Ces deux récepteurs exercent des effets opposés sur la fibrogenèse hépatique. Les récepteurs CB1 sont profibrogéniques et des auteurs ont montré qu'un antagoniste du récepteur CB1 (le rimonabant) exerce un effet anti-fibrosant dans plusieurs modèles expérimentaux. La stimulation des récepteurs CB1 contribue à la progression de la stéatose hépatique, à l'inverse, les récepteurs CB2 s'opposent à la progression de la fibrose en inhibant l'accumulation des cellules fibrogéniques.(61)

Cependant, des études récentes ont montré la contribution du cannabis à la progression de la fibrose hépatique et de la stéatose. De plus, le contrôle de la signalisation CB1 ou CB2 semble être une cible intéressante dans la gestion des maladies du foie. (60,61)

Un système endocannabinoïde hyperactif semble contribuer à la pathogenèse de plusieurs maladies, y compris les maladies du foie. (62)

2.1.3 Données cliniques / Synthèse

Jusqu'à présent, les preuves disponibles sont basées sur des cultures cellulaires ou des modèles animaux. Les données cliniques sur les effets des cannabinoïdes dans les maladies chroniques du foie sont limitées.

Quelques articles font état d'anomalies modérées des enzymes hépatiques chez des fumeurs de cannabis.

Dans l'enquête nationale d'addictovigilance, les complications hépatobiliaires concernaient 0,1 % des effets rapportés.

Une étude brésilienne a été publiée en 2004 sur la possible hépatotoxicité du cannabis consommé de façon chronique. Dans cette étude, les sujets avaient été séparés en 3 groupes : les consommateurs de cannabis seul (n=26), les consommateurs de cannabis et crack (n=83) et les consommateurs de cannabis et alcool (n=10). Dans le groupe de consommateurs de cannabis seul, une hépatomégalie, une splénomégalie et une hépatosplénomégalie ont été retrouvées chez respectivement 57,7 %, 73,1 % et 46,2 % des sujets avec une augmentation des ASAT et ALAT et PAL (respectivement en moyenne chez 42,3 %, 34,6 %, 53,8 %).

Les auteurs discutaient de la diversité de composition et de concentration du cannabis utilisé, de la durée de consommation et de la quantité consommée quotidiennement. Dans l'étude, les sujets avaient en moyenne 13,6 ans lors du début de la consommation et consommaient depuis en moyenne 5 ans. Au moment de l'étude, ils consommaient en moyenne $4,3 \pm 3,6$ joints par jour. Devant l'absence de signes cliniques visibles, comme un ictère, les auteurs faisaient l'hypothèse qu'une exploration du bilan hépatique était rarement faite chez les consommateurs de cannabis, ce qui expliquait peut-être aussi l'absence de publication de cas cliniques. Enfin, une consommation de cannabis n'est pas toujours isolée mais souvent associée à une consommation d'alcool ou d'autres substances psychoactives et il est souvent difficile d'incriminer le cannabis de façon isolée.(63)

Swarnalatha G *et al.* décrivent le cas d'un homme de 23 ans ayant présenté une hépatite fulminante. Aucune étiologie n'avait été retrouvée à part une consommation abusive de cannabis dans les mois précédant la survenue de l'hépatite, mais sans plus de détail sur cette consommation. (64) (Table 5).

On retrouve également des articles concernant des patients atteints d'hépatite C, des patients ayant un trouble de l'usage de l'alcool, ou encore des articles évoquant un effet bénéfique du cannabis.

- **PATIENTS VHC :**

Plusieurs publications (64–65) ont montré que le cannabis était un facteur de risque, chez les malades atteints d'hépatite chronique C, de progression plus rapide et de sévérité de la fibrose ainsi que de sévérité de la stéatose.

A contrario, une méta-analyse et une revue systématique ont été réalisées afin d'évaluer l'impact du cannabis sur la prévalence et la progression de la fibrose hépatique chez des patients présentant une NAFLD, le virus de l'hépatite C et une co-infection hépatite C et VIH. Celles-ci ont montré que la consommation de cannabis n'augmentait pas la prévalence ou la progression de la fibrose hépatique chez les patients infectés par le VHC et le VHC-VIH, mais qu'il était constaté une réduction de la prévalence de la NAFLD chez les consommateurs de cannabis. (67)

- **PATIENTS AYANT UN TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL :**

Adejumo AC *et al* ont étudié l'impact de la consommation de cannabis sur l'apparition de maladies du foie chez les personnes qui abusent de l'alcool.

Cette étude a montré que parmi les consommateurs d'alcool, les individus qui consomment également du cannabis (avec ou sans trouble de l'usage) ont moins de risques que ceux qui ne consomment pas de cannabis de développer une stéatose alcoolique, stéato-hépatite, cirrhose, et carcinome hépatocellulaire. En outre, les utilisateurs dépendants avaient des risques nettement plus faibles que les utilisateurs non dépendants de développer une maladie du foie. (68)

- **BENEFIQUE :**

Certains auteurs ont découvert un effet bénéfique du cannabis sur la fonction hépatique. En effet, des études ont montré que les consommateurs de cannabis (dépendants ou non dépendants) présentaient une prévalence de NAFLD significativement plus faible que les non consommateurs, mais aussi que l'inhalation chronique de cannabis n'a pas d'impact sur la fonction hépatique. (69,70)

Table 5. Détail des publications pour le cannabis/marijuana

Réf	Nb	Sexe	Age	Type d'atteinte	Signes associés	Délai d'apparition	Evolution	Quantité et fréquence de prise	Examen complémentaires	Dosage sanguin/urinaire	Commentaires
63	23	-	Moyenne de 19 ans	57,7% : hépatomégalie - 73,1% splénomégalie - 46,2% hépatosplénomégalie	-	-	-	4,3 +/- 3,6 joints par jour Moyenne d'âge du début de la consommation : 13,6 ans.	-	-	-
64	1	H	23 ans	Hépatite fulminante	Malaise, fatigue, vomissement, essoufflement, ictère	1 semaine	Dégradation rapide avec détresse respiratoire, intubation Favorable en 3 semaines après purification extra corporelle du foie	Consommation au cours des derniers mois	Sérologies VHA, VHB, VHC, VHE négatives	Urine positive au cannabis.	-

Abréviations : Réf : Référence, ATCD : Antécédents, Nb : Nombre de cas, H : Homme, VHA : Virus de l'Hépatite A, VHB : Virus de l'Hépatite B, VHC : Virus de l'Hépatite C, VHE : Virus de l'Hépatite

2.2 Cannabinoïdes de synthèse

2.2.1 Description

Les cannabinoïdes de synthèse (CS) sont des substances psychotropes, créées chimiquement en laboratoire pour imiter l'activité cannabiniergique du THC.

Les CS se présentent sous forme d'un mélange de plantes séchées sur lesquelles une solution de cannabinoïdes de synthèse a été pulvérisée (Spice/K2 est l'un des nombreux noms de rue de ce cannabis synthétique), ou aussi sous forme de poudre, destinées à être fumées, vaporisées, ou ingérées.

Il ne s'agit donc pas d'une plante mais d'une substance chimique, dont les effets néfastes sont similaires à ceux du THC mais qui est plus puissante, dangereuse et addictive que le cannabis naturel.

Les CS sont des agonistes des récepteurs cannabinoïdes (CB1 principalement présent dans le système nerveux central et CB2 principalement distribué dans les tissus périphériques) avec des liaisons d'affinité supérieures à celles du Δ 9-THC. (71)

Ces cannabinoïdes de synthèse présentent un risque physique et psychique avec un potentiel d'abus et de dépendance et de risques pour la santé publique. C'est pourquoi, 12 familles ont été inscrites dans le classement des stupéfiants.

Depuis 2013, un nouveau mode de consommation voit le jour avec des e-liquides destinés à être utilisés dans les cigarettes électroniques, en particulier chez des jeunes lycéens. Un autre mode de consommation est également apparu dans l'océan indien *via* des cigarettes classique, sur lesquelles est vaporisée une solution contenant des CS et vendues sous le nom de « chimique » et est en train d'apparaître en métropole par l'intermédiaire de cannabis frelaté, c'est à dire, vendu comme du cannabis mais contenant des CS en plus ou en remplacement du THC. (72)

2.2.2 Données précliniques

Une étude animale a montré que le JWH-133, un agoniste CB2 de la famille des dibenzopyranes (une des familles de cannabinoïdes de synthèse), potentialisait l'inflammation des tissus adipeux chez des souris sauvages nourries par un régime alimentaire riche en

graisses et contribuait modérément à l'inflammation du foie. La stéatose hépatique induite par le régime alimentaire riche en graisses a augmenté chez les souris traitées avec JWH-133 (et a été atténuée chez les souris knockout pour les récepteurs CB2). (73)

2.2.3 Données cliniques / Synthèse

La littérature est encore pauvre concernant les effets hépatotoxiques des CS, malgré une utilisation de plus en plus commune.

Ainsi, on retrouve 4 articles qui ont rapporté 4 cas de patients ayant présenté une atteinte hépatique à la suite d'une consommation de cannabinoïdes de synthèse. Il s'agissait uniquement d'hommes, d'âge moyen 30 ans (médiane : 29 ; min : 18, max : 45 ans). Deux patients avaient des antécédents médicaux tels que des troubles bipolaires et d'épilepsie ainsi qu'une toxicomanie traitée par méthadone (90mg/j depuis 9ans), et un autre présentait un trouble de l'usage des CS (Bonzaï) et traité par rispéridone (1mg/j).

Ils ont présenté des atteintes différentes, en effet on retrouve un cas d'hépatite fulminante aiguë, un cas d'hépatomégalie congestive, deux cas d'hépatites toxiques. Le deuxième cas d'hépatite toxique, cependant, semble plutôt induit par la rispéridone plutôt que par les cannabinoïdes de synthèse. Les signes associés sont une fatigue, une somnolence, et des nausées mais aussi une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PAL) et de la bilirubine. Le délai de régression est variable, parmi ces patients il y a eu deux décès (après l'hépatite fulminante aiguë et à l'hépatomégalie congestive), pour les autres le retour à la normale est survenu à peu près 10 jours après la consommation (Table 6). (71,74–76)

Table 6. Détail des publications pour les cannabinoïdes de synthèse

Réf	Nb	Sexe	Age	ATCD	Type d'atteinte	Signes associés	Délai d'apparition	Evolution	Quantités et Fréquence de prise	Examen complémentaire s	Dosage sanguin/urinaire	Commentaires
71-75	1	H	45 ans	Trouble de l'usage, traité par méthadone Trouble bipolaire, épilepsie	Insuffisance hépatique	Nécrose hépatocellulaire, somnolence, fatigue, ↑ ASAT, ALAT, PAL, bilirubine	-	Favorable après administration de N-acétylcystéine	2g de Spice/K2 pendant 7 jours	Sérologies virales : immunité VHA, VHB. VHC négatif.	Analyses toxicologiques négatives	Substance associée : héroïne et méthadone
74	1	H	27 ans	RAS	Hépatite fulminante aiguë	Lésions hépatiques et rénales, coagulopathie, insuffisance respiratoire aiguë	-	Décès	-	-	5F-PB-22 (sang : 1,3 ng/mL), THC (sang : 246ng/mL)	-
	1	H	18 ans	-	Congestion du foie	Vasocongestion pulmonaire bilatérale, congestion rein, rate	-	Décès	-	-	5F-PB-22 (sang iliaque 1,5ng/mL)	-
76	1	H	31 ans	Dépendant aux cannabinoïdes synthétiques (Bonzai)	Hépatotoxicité à la rispéridone	Fatigue, nausées, ↑ ASAT, ALAT, PAL, GGT, bilirubine	-	Retour à la normale en 2 semaines	Rispéridone 1mg/j	-	-	-

Abréviations : Réf : Référence, ATCD : Antécédents, Nb : Nombre de cas, H : Homme, ↑ : augmentation, ALAT : Alanine aminotransférase, ASAT : Aspartate aminotransférase, PAL : phosphatases alcalines, g : gramme, VHA : virus de l'hépatite A, VHB : virus de l'hépatite B, VHC : virus de l'hépatite C, ng : nanogramme, mL : millilitre, THC : Tétrahydrocannabinol, RAS : rien à signaler

3. Cocaïne

3.1 Description



Figure 6. *Illustration de la cocaïne*(77)

La cocaïne est un ester méthylique de la benzoylecgonine, à l'origine utilisé comme anesthésique local, mais qui n'est plus utilisé en raison de ses puissantes propriétés de dépendance. Elle provient des feuilles du cocaïer, un arbuste cultivé en Amérique du Sud (Colombie, Pérou, Bolivie). Il faut plusieurs étapes afin d'obtenir le chlorhydrate de cocaïne, qui peut ensuite être sniffé ou injecté. En revanche, le crack ou *free base*, est obtenu à partir du sel de cocaïne à l'aide du bicarbonate de soude ou d'ammoniaque. Sous cette forme, la cocaïne est principalement fumée.

La cocaïne est une SPA recherchée pour ses effets stimulants, physiques, cognitifs et désinhibants. (78)

L'abus de cocaïne est lié à des sentiments intenses d'euphorie, de convivialité, d'empathie et d'hyperactivité, qui résultent de ses puissants effets inhibiteurs sur la recapture présynaptique de la dopamine et de la noradrénaline.

Une consommation abusive peut induire des effets toxiques graves, notamment une hyperthermie, une rhabdomyolyse, une neurotoxicité, une cardiotoxicité, et des lésions hépatiques aiguës qui peuvent être graves et mêmes mortelles. (79)

La cocaïne est un agent sympathomimétique indirect, qui provoque des altérations des systèmes nerveux central et périphérique, principalement en bloquant le transporteur de la dopamine et les récepteurs de la sérotonine et de la noradrénaline.

Cette inhibition déclenche une augmentation des niveaux extracellulaires de dopamine, principalement dans le système de compensation dopaminergique. Cette augmentation réduit le nombre de neurones nécessaires pour recevoir des stimuli et générer une réaction, ce qui augmente la sensibilité du système. La cocaïne inhibe également les canaux sodiques, ce qui génère des effets anesthésiants locaux. (80)

En ce qui concerne les données de consommation, il s'agit de la deuxième substance illicite la plus consommée en France, derrière le cannabis, mais toutefois moins répandue. En 2017, 2,8 % des adolescents de 17 ans déclaraient avoir consommé de la cocaïne au moins une fois dans leur vie, et 5,6 % des adultes de 18-64 ans dont 1,6 % sont des usagers actuels, avec une différence significative entre les hommes et les femmes (8,0 % pour les hommes vs 3,2 % pour les femmes). Du fait de la présence de territoires français (Guadeloupe, Guyane et Martinique) en Amérique du Sud, la France est particulièrement touchée par le développement du trafic international, notamment par le trafic maritime mais également par voie aérienne. La proximité avec le Pays Bas et l'Espagne est aussi une porte d'entrée à la cocaïne.

La pureté moyenne de la cocaïne étudiée en 2017 était de 60 %, avec un prix compris entre 70 et 80 euros le gramme.(34,81)

Il existe un certain nombre de données, tant expérimentales que cliniques, concernant ses effets hépatotoxiques.

3.2 [Données précliniques](#)

La cocaïne est connue pour induire une hépatotoxicité par le biais de dommages oxydatifs et de proapoptose. En effet, il a été démontré qu'une consommation régulière de cocaïne augmente les paramètres oxydatifs (c'est-à-dire les espèces réactives à l'oxygène) dans le foie d'une souris de type sauvage (WT), mais aussi les enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) dans le sérum des souris. (79,82)

Le gène suppresseur de tumeur P53 est aussi lié à cette hépatotoxicité car une étude constate que l'inhibition de ce gène dans le foie de souris WT permet d'atténuer les augmentations des espèces réactives et des enzymes hépatiques ce qui implique une protection contre les dommages hépatiques induits par la cocaïne. (83,84)

Il a été démontré que l'endotoxine inflammatoire bactérienne (lipopolysaccharide, LPS) augmente l'hépatotoxicité de la cocaïne. Il semble que le métabolisme oxydatif de la cocaïne sensibilise les hépatocytes. Une exposition ultérieure à de petites doses non nocives de l'endotoxine augmente la toxicité de la cocaïne. (85,86)

On retrouve enfin une étude qui a étudié l'influence du sexe sur l'hépatotoxicité de la cocaïne chez des souris. Les enzymes hépatiques ASAT et ALAT du plasma ont été étudiés comme indices de lésions hépatiques, ainsi que les activités du glutathion sanguin et hépatique (GSH), de la glutathion réductase (GRx) et de la catalase (CAT) pour étudier l'ampleur du stress oxydatif. Les résultats montrent que les signes d'hépatotoxicité sont influencés par le sexe (degré élevé de nécrose hépatique chez les mâles contrairement aux femelles qui ne présentaient aucun dommage résultant de la cocaïne) et les hormones sexuelles, notamment la testostérone. (87)

3.3 Données cliniques / Synthèse

Les complications reconnues d'une intoxication à la cocaïne comprennent l'hyperthermie, l'infarctus du myocarde, les arythmies cardiaques, l'hémorragie sous-arachnoïdienne, l'ischémie intestinale, l'hémolyse intravasculaire disséminée, la rhabdomyolyse et l'insuffisance rénale.

Un grand nombre d'études animales ont clairement démontré que l'hépatotoxicité peut survenir dans le cadre d'une exposition aiguë ou chronique à la cocaïne.(88)

L'hépatotoxicité chez l'homme a été suggérée pour la première fois en 1967 par Marks et Chapple, dont l'étude sur 89 consommateurs d'héroïne et de cocaïne a montré des résultats anormaux des tests hépatiques chez environ les deux tiers du groupe. Dans certains cas, le bilan hépatique s'est normalisé au moment de l'hospitalisation des patients, et était à nouveau perturbé après leur sortie, en relation avec un probable retour à la consommation de substance. (89)

L'hépatotoxicité de la cocaïne a été reconnue chez l'homme, notamment avec des signes de dysfonctionnement hépatocellulaire (ictère, temps de prothrombine prolongé avec ou sans encéphalopathie hépatique). (90)

On retrouve dans la littérature, 11 articles qui rapportent 35 cas de patients ayant présenté une atteinte hépatique à la suite d'une consommation de cocaïne. D'après les données que nous disposons, il s'agit majoritairement d'hommes (25 vs 10 femmes), d'âge moyen 29 ans (médiane : 25,5 ; min : 23, max : 56 ans). Trois patients avaient des antécédents d'abus de cocaïne dont un patient avec un antécédent d'héroïne également, et un autre patient avec une hépatite C datant d'un an. Ils ont présenté des atteintes différentes mais on retrouve une nécrose hépatocellulaire induite par la cocaïne, dans la zone 3 du foie (cf Figure 7) pour deux patients, accompagnée d'une infiltration graisseuse diffuse, ainsi que 3 cas d'hépatites fulminantes, 2 cas d'hépatites aiguës, 1 cas d'insuffisance hépatique aiguë et 23 patients avec une atteinte hépatique.

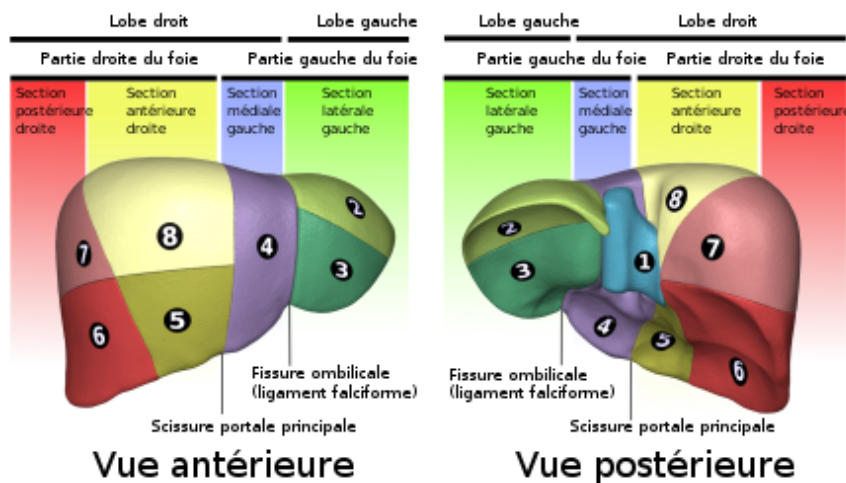


Figure 7. Description des zones du foie (91)

Les signes associés sont nombreux tels que confusion, tremblement, agitation, somnolence, encéphalopathie, fièvre, ictère, diarrhée et vomissement, hypoglycémie aiguë, mais aussi des urines foncées, œdème, et ascite. Le délai d'apparition va de quelques heures à 4 jours après la consommation de cocaïne et le délai de régression est de 4 à 15 jours. Toutes les données ne sont pas disponibles mais nous avons retrouvé 3 décès secondaires aux lésions hépatiques. Dans la majorité des cas, il est stipulé une augmentation des enzymes hépatiques telles que l'ALAT, ASAT, PAL mais aussi la créatine phosphokinase (CPK), la bilirubine, et le temps de prothrombine. Ces perturbations biologiques reviennent à la normale après l'arrêt de la consommation de cocaïne. Les patients consommaient entre 1 et 3,5g de cocaïne par voie nasale ou intraveineuse. Un patient a eu une insuffisance hépatique aiguë après une utilisation concomitante de bêtabloquant et de cocaïne (Table 7). (48,92–101)

Table 7. Détail des publications pour la cocaïne

Réf	Nb	Sexe	Age	ATCD	Type d'atteinte	Signes associés	Délai d'apparition	Evolution	Quantités et Fréquence de prise	Examen complémentaires	Dosage sanguin/urinaire	Commentaires
91	1	F	23 ans	-	Hépatite aiguë	Confusion, tremblements, Nécrose centrolobulaire	-	-	-	-	-	-
92	1	H	24 ans	-	Hépatite fulminante	Agitation, diaphorétique, FC 148, PA 140/50, rhabdomyolyse avec déséquilibre acido basique puis 3 jours après a eu un arrêt cardiaque, n'a pas répondu à l'adrénaline et est décédé ↑ CPK, ALAT ; ASAT	-	Décès	-	-	Analyses toxicologiques positives pour cocaïne, négatives pour alcool, barbiturique, héroïne, hypnotique, phénothiazines	-
93	1	F	24 ans	-	Nécrose hépatocellulaire hépatocytes avec gouttelettes de graisse micro vésiculaire	Agitation, trace d'aiguilles sur les bras, température de 41°C, FC de 180, comateuse ↑ ASAT, ALAT, bilirubine, CPK	4 jours	Décès (autopsie)	Prise en IV depuis longtemps	-	Analyses toxicologiques positives pour cocaïne, mais négatif pour les amphétamines, barbituriques, morphines et autre SPA	-
	1	H	26 ans	-	Nécrose hépatocellulaire zone 3	Agitation, tachycardie ↑ ALAT, ASAT, bilirubine, PAL, TP, CPK hypoglycémie	8h	Guérison 12 jours	3,5g de cocaïne par voie intranasale	Sérologies VHA, VHB négatives	Analyses toxicologiques positives pour cocaïne	-

	1	F	25 ans	-	Nécrose hépatocellulaire zone 3	Somnolence, encéphalopathie, ictère, ↑ ALAT, ASAT, CPK, créatine	-	Guérison en 7 jours	Consommateur connu cocaïne et héroïne	-	Analyses toxicologiques positives pour cocaïne, mais négatif pour barbituriques, morphine et autres SPA	-
	1	F	28 ans	2 surdoses de cocaïne	↑ ASAT, PAL, CPK	Douleurs poitrine et abdomen	Le jour même	Favorable en 4 jours	2g de cocaïne par voie IV	Echocardiographie : dysfonction ventriculaire gauche diffuse marquée	-	-
94	1	F	35 ans	-	Ictère, hépatomégalie	Myalgie, fièvre, frissons, douleurs abdominales diffuses, diarrhée, vomissement ↑ bilirubine, ASAT, ALAT, PAL, CPK	4 jours	Favorable en 15 jours	-	-	-	-
96	1	H	-	-	Nécrose hépatique fulgurante	-	4 jours	Décès	-	-	-	-
97	23	20 H/ 3 F	Moyenne d'âge de 30,8 ans	-	↑ ASAT, ALAT	-	-	-	Intoxication aiguë à la cocaïne	-	-	Sur 39 patients ayant fait une intoxication aiguë 23 ont présenté une atteinte hépatique
98	1	H	-	-	Nécrose périportale avec infiltration graisseuse diffuse	-	-	-	-	-	-	-

48	1	F	27 ans	-	Insuffisance hépatique	Œdème, ascite	-	Favorable après arrêt	-	Biopsie du foie : distorsion architecturale, lésion d'hépatite IRM : fibrose hépatique marquée	-	-
99	1	F	22 ans	VHC positif	Hépatite aigue	Vomissement, fièvre, ictère ↑ ASAT, ALAT, PAL, GGT, bilirubine totale	-	-	Cocaïne 1-2g/semaine depuis 3 ans	-	-	-
100	1	H	56 ans	Insuffisance cardiaque systolique et diastolique BPCO, VIH, hypertension	Hépatite fulminante, Insuffisance hépatique aigue	Mal nourri, anxieux, agité, fébrile, tachycarde, hypertendu ↑ ASAT, ALAT, PAL, bilirubine totale,	Le jour même	8ième jour	Le jour même sniffé	Sérologies négatives pour de nombreuses pathologies infectieuses	Analyses toxicologiques positives pour cocaïne (urine)	-

Abréviations : Réf : Référence, ATCD : Antécédents, Nb : Nombre de cas, H : Homme, F : Femme, ↑ : augmentation, ALAT : Alanine aminotransférase, ASAT : Aspartate aminotransférase, CPK : Créatine phosphokinase, GGT : Gamma-glutamyl transférase, PAL : phosphatases alcalines, IV : intraveineux, TP : temps de prothrombine, g : gramme, VHA : virus de l'hépatite A, VHB : virus de l'hépatite B, VHC : virus de l'hépatite C, IRM : Imagerie par résonance magnétique, VIH : virus de l'immunodéficience humaine, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, SPA : substances psychoactive

4. Khat et cathinones de synthèse



Figure 8. Illustration du khat (102)

4.1 Khat

4.1.1 Description

Le khat est un stimulant dérivé des feuilles fraîches de l'arbuste à feuilles persistantes *Catha edulis*, qui est originaire de certaines régions d'Afrique de l'Est et de la péninsule arabique. Dans ces régions (plus particulièrement en Éthiopie, en Somalie, au Yémen, à Djibouti, au Kenya), il est l'objet d'un usage rituel ancestral qui consiste à en mâcher les feuilles fraîches, en raison de leur effet stimulant et euphorisant. Le khat permet aussi de soulager la fatigue, la faim, renforce l'estime de soi et facilite la communication. Les feuilles peuvent être mâchées pendant une durée variable, entre 10 minutes et quelques heures. (103)

Les feuilles de khat, généralement 100 à 300g, sont mastiquées et ont un goût astringent et une odeur aromatique. La mastication des feuilles colore les dents en brun et la langue en vert.

Les feuilles de khat contiennent trois principes actifs dont le plus puissant est la cathinone (S-(-)- α -aminopropiophénone). La cathinone est un alcaloïde et est métabolisée en une substance chimique moins puissante, la R,S-(-)-noréphédrine. Les feuilles de khat doivent être consommées fraîches car la cathinone se dimérise plusieurs jours après la récolte, ce qui inactive ses effets psychoactifs.

La cathinone est métabolisée de façon prédominante par le foie et est complètement éliminée après environ 5 heures.(104)

La consommation chronique de khat est associée à des effets psychologiques néfastes, notamment un risque de psychose et l'exacerbation de troubles psychotiques préexistants. (105)

Les consommateurs de khat peuvent également présenter une addiction ; cependant, chez la majorité des consommateurs, le degré de dépendance physique associé est faible, bien que les niveaux de dépendance psychologique puissent être importants. (106)

La prévalence mondiale de la mastication du khat est inconnue ; il est avancé par certains auteurs en 2015 un nombre de 20 millions d'utilisateurs quotidiens, nombre probablement sous-estimé. (107)

En effet, l'usage du khat est maintenant répandu dans plusieurs pays, avec une saisie de 4,5 tonnes de khat en 2012 par les douanes françaises. (108) Cependant, les feuilles de khat sont généralement consommées sur place, car elles s'abiment très rapidement, une fois coupées.

4.1.2 Données précliniques

Chez l'animal, il est rapporté des cas de fibrose et de lésions hépatiques en cas d'utilisation chronique. Le mécanisme de l'hépatotoxicité associé au khat n'est pas bien élucidé. (109)

L'administration d'extraits de *Catha edulis* a montré une capacité systémique à traiter les radicaux oxydatifs et induit des effets cytotoxiques dans les cellules du foie et du rein. (110)

4.1.3 Données cliniques / Synthèse

Des troubles hépatiques ont été rapportés chez des consommateurs de khat.

Stian Magnus Staurung *O et al* retrouvent une association significative entre la consommation de khat et les maladies chroniques du foie. Cette association serait dose-dépendante et ce risque serait augmenté chez les hommes par rapport aux femmes. Dans cette étude, les facteurs de risques qui ressortaient étaient l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (18 %) contrairement à la consommation d'alcool (3 %) et à l'âge (2 %) qui restent minimes. (111)

Par ailleurs, des cas individuels ou des petites séries de cas d'atteintes hépatiques aiguës ou chroniques graves ont été publiés (Table 8).

Ainsi, on retrouve 5 articles qui ont rapporté 15 cas de patients ayant présenté une atteinte hépatique à la suite d'une consommation de khat. Il s'agissait principalement d'hommes (12 hommes vs 3 femmes) d'âge moyen 33,9 ans (médiane : 35, min :17, max : 47 ans). Certains patients n'avaient pas d'antécédents particuliers, tandis que d'autres (5 cas) avaient des antécédents d'hépatite inexplicée.

Ils ont présenté essentiellement des hépatites aiguës sévères, parfois fatales (dont 1 décédé suite à l'exposition de khat, 2 décédés après une transplantation hépatique, 1 décédé après une péritonite bactérienne, 1 décédé après une septicémie) ou ayant nécessité une transplantation hépatique (5 cas). Un patient a présenté une hépatite auto-immune induite par le khat associé à un anticorps nucléaire et un autre une hépatite cholestatique aiguë. Tous les sujets étaient des consommateurs réguliers de khat (majoritairement quotidienne, depuis plusieurs années). Ces atteintes peuvent survenir quelques semaines à plusieurs années après le début de la consommation, mais certains cas ne sont survenus après que le patient ait consommé pendant quelques semaines seulement. Les lésions hépatiques liées à la consommation de khat peuvent être graves et progressives, cependant elles peuvent régresser à l'arrêt de la consommation (délai de régression de 9 à 15 jours pour certains cas). D'autres signes tels que des nausées, malaises, ictère, urines foncées, jaunisse, mais aussi des signes plus inquiétants tels qu'une nécrose multilobulaire, une fibrose grave, et une encéphalopathie hépatique pouvaient être associés. On retrouve également une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PAL, GGT) et de la bilirubine dans la majorité des cas (Table 8). (112–116)

Table 8. Détail des publications pour le Khat

Réf	Nb	Sexe	Age	ATCD	Type d'atteinte	Signes associés	Délai d'apparition	Evolution	Quantités et fréquence de prise	Examen complémentaire	Dosage sanguin/urinaire	Commentaires
111	1	H	24 ans	Aucun	Hépatite cholestatique aiguë ↑ ASAT ALAT et bilirubine	Nausées, malaises, urines foncées, selles pâles, douleurs abdominales. Ictère scléral	-	9 jours	Consommation toutes les semaines depuis 3 ans	-	-	Originaire de Somalie
112	1	H	25 ans	Aucun	Hépatite auto-immune	Nausées, vomissement, ictère	Récent	-	Consommation quotidienne	Anticorps nucléaire	-	Somalien
113	6	4 H / 2 F	36/36/32 /28/34/40	5 ATCD hépatite inexpliquée	Hépatite aiguë sévère	Nécrose multilobulaire ↑ bilirubine, ASAT, ALAT, PAL, albumine	-	5 transplantations dont 1 décès après transplantation/ 1 mort	Consommation régulière	-	Concentration élevée de cathinone	Originaire de Somalie
114	1	H	32 ans	Aucun	Hépatite aiguë	Ictère : urines foncées, prurit ↑ bilirubine totale, ASAT, ALAT, GGT, PAL	-	15 jours	Mâchait régulièrement des feuilles de khat depuis 7 ans, 80-100g 2/semaine	Sérologies virales VHA, VHB, VHC, VHE négatives	-	Originaire de Somalie

115	6	5 H / 1 F	47, 38, 35, 42, 42, 17	-	Hépatite aigue 5 cas de fibrose 1 cas de nécrose multilobulaire	4 ictères, 2 ascites, 3 saignements variqueux, 5 encéphalopathies hépatiques ↑ bilirubine totale, ASAT, ALAT, PAL, GGT		1 décès (péritonite bactérienne spontanée) 1 décès après une transplantation hépatique 1 décès (septicémie) 3 vivants dont un qui a reçu une transplantation hépatique	1: 2/mois, 3: 1/semaine, 1: 2/semaine, 1 tous les jours Consommation chronique depuis 2 à 25 ans	Autres causes de maladies hépatiques ont été exclues	Autres causes de maladies hépatiques ont été exclues	Originaires d'Afrique de l'est au pays bas. Des herbicides ou des métabolites peuvent être présents dans le khat importé mais pas dans le khat frais, ce qui pourrait expliquer les maladies du foie dues au khat en Europe mais pas en Afrique de l'Est.
-----	---	--------------	------------------------------	---	---	--	--	--	---	---	---	---

Abréviations : Réf : Référence, ATCD : Antécédents, Nb : Nombre de cas, H : Homme, F : Femme, ↑ : augmentation, ALAT : Alanine aminotransférase, ASAT : Aspartate aminotransférase, CPK : Créatine phosphokinase, GGT : Gamma-glutamyl transférase, PAL : phosphatases alcaline

4.2 Cathinones de synthèse

4.2.1 Description

Comme nous l'avons déjà vu avec les cannabinoïdes de synthèse, les nouveaux produits de synthèse, appelées aussi NPS, sont apparus au cours des dix dernières années, et ont modifié de façon profonde le monde des drogues. Ils désignent un éventail très large de substances qui se rapprochent de plusieurs produits illicites.

Parmi ces NPS, on retrouve les cathinones de synthèse dont la structure chimique est très proche de la cathinone naturelle que l'on retrouve dans le khat. Lors de leur apparition, les cathinones de synthèse n'étaient pas classées comme stupéfiant, ce qui les a rendues attractives. Mais rapidement après leur apparition, ces substances ont été classées comme stupéfiants en août 2012 par un arrêté publié au Journal Officiel (117), en raison notamment de leurs risques pour la santé publique.

Il existe plus d'une cinquantaine de cathinones de synthèses différentes. Les plus connues sont la méphédronne, la 4-MEC, la 3-MMC, la MDPV, la méthylone et l'alpha-PVP. Elles appartiennent à la famille des phénéthylamines.

Les cathinones de synthèse, contrairement au khat, se présentent sous forme de poudre, parfois sous forme de gélule et comprimés. Elles sont communément vendues sur Internet sous l'appellation "sels de bain". (118)

Elles sont le plus souvent ingérées sous forme de parachute ou diluées dans une boisson, mais aussi sniffées, injectées ou pluggées (insérées dans l'anus à l'aide d'une seringue sans aiguille). En effet ces cathinones font partie des produits les plus utilisées pour le *chemsex* (ou *chemical sex*, signifie avoir des relations sexuelles sous l'emprise de drogues). (119)

Les cathinones ne sont pas très représentées en France, et leur consommation semble se limiter à quelques usagers du chemsex et des polyconsommateurs de SPA. Les cathinones sont utilisées pour leurs effets stimulants, entactogènes (favorisent le contact) et empathogènes (augmentent l'empathie). On retrouve une sensation d'euphorie, augmentent la faculté de concentration et de travail, la confiance en soi, entraînent une intensification des sensations, et augmentent la sensualité et l'endurance dans un contexte sexuel. (5)

Le délai d'apparition des effets et leur durée varient d'un produit à l'autre. Mais pour toutes les cathinones, les effets apparaissent très rapidement lorsqu'elles sont consommées en *sniff* ou en injection.

4.2.2 Mécanisme

Une étude s'est intéressé aux mécanismes de l'hépatotoxicité avec 4 cathinones différentes sur les cellules hépatiques. Le bupropion (qui est une cathinone qui est commercialisée en tant que médicament dans l'aide au sevrage tabagique), la MDPV, la méphédrone et la naphyrone ont montré qu'ils auraient une toxicité mitochondriale qui altèrerait le fonctionnement de la chaîne de transport des électrons et épuisent les réserves cellulaires d'ATP. (120)

A noter que dans la monographie du bupropion, les affections hépatobiliaires sont citées dans les effets indésirables de ce médicament, avec une fréquence rare, à type d'élévation des enzymes hépatiques, ictère et hépatite. (121)

4.2.3 Données cliniques / Synthèse

Il y a relativement peu de cas d'atteinte hépatique rapportés avec les cathinones de synthèse, en particulier car ce sont des substances d'apparition récente et qui ne font pas partie des drogues les plus consommées. Cependant, au vu de l'hépatotoxicité du khat, on peut s'attendre à ce type d'effet avec les cathinones de synthèse.

Kovács K *et al*, rapportent un cas mortel lié à la consommation de méthylone chez un garçon de 16 ans, ayant comme antécédents une malformation cardiaque et un asthme bronchique. Après une perte de connaissance lors d'une soirée, ce jeune homme a été hospitalisé mais n'a pu être réanimé. Au moment de l'autopsie, les analyses toxicologiques ont montré la présence de méthylone dans le sang et dans le foie. Il avait été retrouvé une stéatose microvasculaire hépatique, ce qui a soulevé l'hypothèse d'une utilisation chronique de cathinone (Table 9). (122)

Table 9. Détail d'une publication pour les cathinones de synthèse

Réf	Nb	Sexe	Age	ATCD	Type d'atteinte	Signes associés	Délai d'apparition	Evolution	Quantités et fréquence de prise	Dosage sanguin/urinaire	Commentaires
114	1	H	16 ans	Malformation cardiaque et asthme	Stéatose microvasculaire hépatique	Perte de connaissance	Le jour même	Décès	-	Tissus hépatiques : 387 ng/g de méthylone	-

Abréviations : Réf : Référence, ATCD : Antécédents, Nb : Nombre de cas, H : Homme, ng : nano gramme, g : gramme

5. Mitragyna speciosa / Kratom



Figure 9. Illustration du kratom (123)

5.1 Description

Le kratom est un extrait botanique des feuilles du *Mitragyna speciosa*. Il s'agit d'un arbre tropical de 4 à 16 mètres de haut originaire d'Asie du Sud Est, Philippines et en Nouvelle-Guinée.

Cette plante renferme de nombreux alcaloïdes ayant des propriétés opioïdiques. Les principales qui semblent être responsables de l'essentiel des effets psychoactifs, sont la mitragynine (MG) et la 7-hydroxymitragynine (7-OHMG). Ces substances présentent une action agoniste partielle μ -opiacée.

Le Kratom est utilisé depuis des décennies en Asie du Sud, comme médicament à base de plantes pour traiter les douleurs chroniques, la diarrhée et la toux, augmenter l'énergie et l'endurance, et comme substitut à l'opium ou au sevrage de l'opium.

Il peut être également utilisé pour ses effets récréatifs à savoir, stimulant à faible dose et sédatif à forte dose.

Des doses plus élevées peuvent provoquer de l'agitation, de l'hypertension, de la dyspnée et de la confusion. Les surdoses de kratom peuvent provoquer des crises d'épilepsie, le coma et la mort.

La consommation, en majorité par voie orale, entraîne une euphorie puis une relaxation, une sédation.

Traditionnellement, les feuilles de kratom fraîches ou séchées sont mâchées ou préparées en infusion. Les feuilles séchées peuvent également être fumées. Les extraits peuvent aussi être utilisés sous forme de poudre, de comprimés, de résine.(124)

La majorité des consommateurs sont des hommes âgés en moyenne d'une trentaine d'années.

Depuis janvier 2020, le kratom et ses composés sont inscrits sur la liste des psychotropes compte tenu des risques graves pour la santé publique. Lors du point d'addictovigilance, des cas d'anorexie, de décompensation psychotique et un cas d'hépatite toxique ont été rapportés.(125)

5.2 [Données précliniques](#)

En ce qui concerne les données précliniques, on retrouve une hépatotoxicité aiguë sévère et une légère néphrotoxicité après une administration *in vivo* chez le rat.(126)

5.3 [Données cliniques / Synthèse](#)

Malgré un mécanisme d'action restant inconnu, des troubles hépatiques ont été rapportés dans la littérature chez des consommateurs de kratom (Table 10).

On retrouve 7 articles qui ont rapporté 7 cas de patients ayant présenté une atteinte hépatite cholestatique liée à la consommation de kratom (Table 10). Il s'agissait uniquement d'hommes, l'âge moyen des patients était de 43,7 ans (médiane :38 ans, min : 25 ans, max : 70 ans). La plupart n'avait pas d'antécédents particuliers, un avait de l'hypertension et de l'arthrose, et un autre des troubles schizo-affectifs. Il y avait de nombreux signes associés tels que des urines foncées, selles pâles, nausées, vomissements, diarrhées, ictère, frissons, fièvre, fatigue et perte de poids. Ils présentaient des taux élevés de bilirubine totale, PAL, ALAT et ASAT.

Le délai d'apparition des symptômes variait entre 2 jours et un mois, mais avec une majorité dans les 5 premiers jours. Ces patients étaient des consommateurs réguliers, certains spécifiquement pour des troubles tels que la fatigue ou pour soulager l'anxiété et se détendre.

Ils consommaient le kratom sous forme de poudre, généralement 2 fois par jour, pendant une période entre 4 jours et 2 mois. Le délai de régression était assez rapide après arrêt de la consommation, à savoir entre 2 et 8 jours. Deux malades ont été traités par N-acétylcystéine ou acide urodésoxycholique afin d'améliorer les symptômes rapidement. (127–133)

Enfin, un cas d'hépatite aiguë a été signalé au réseau des centres d'addictovigilance en 2016. Il s'agissait d'une femme de 41 ans, qui a été hospitalisée pour une hépatite avec ictère, ASAT et ALAT à 2N, bilirubine totale 10N, dont les premiers symptômes sont apparus 17 jours avant l'hospitalisation. Les consommations par Kratom remontaient à un mois avant l'hospitalisation, une cuillère à café, 2 fois par jour pendant une semaine. Les autres étiologies (virales, infectieuses, échographie abdominale) étaient négatives. La biopsie hépatique était compatible avec une origine toxique.

Table 10. Détail des publications pour le kratom

Réf	Nb	Sexe	Age	ATCD	Type d'atteinte	Signes associés	Délai d'apparition	Evolution	Quantités et fréquence de prise	Examen complémentaires	Dosage sanguin/urinaire	Commentaires
125	1	H	70 ans	Hypertension arthrose	Hépatite cholestatique ↑ bilirubine, phosphatase alcaline, ASAT et ALAT	Nausées, fatigue, faiblesse, perte de poids, ictère, frissons, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, saignements gastro intestinaux	2-3 semaines	-	2 fois par jour pendant 4 jours	-	-	-
126	1	H	38 ans		Hépatite cholestatique inflammation portale, lésions canal cholédoque	Urines foncées, selles claires, frissons, fièvre ↑ ASAT, ALAT, PAL, bilirubine totale	5 jours	Spontanément à l'arrêt	Consommation régulière pour la fatigue	-	-	-
127	1	H	31 ans	Non	Hépatite cholestatique	Ictère, urines foncées, malaise, fièvre, fatigue ↑ ASAT, ALAT, PAL, bilirubine totale	4 jours	Favorable après administration de N-acétylcystéine	-	-	-	-
128	1	H	58 ans	Troubles schizo-affectifs	Hépatite cholestatique	Urines foncées, ↑ ASAT, ALAT, PAL, bilirubine totale	1 mois	Favorable	1 cuillère à soupe/j pendant 3 mois pour soulager l'anxiété et se détendre	Sérologies VHA, VHB, VHC négatives	-	Déjà hospitalisé, 1 an avant, e pour un ictère avec anomalies hépatiques régressant après arrêt kratom

129	1	H	25 ans	-	Stéatose hépatique, hépatite cholestatique	Perte d'appétit, fatigue, fièvre, frissons douleur abdominale, urines foncées, ictère, prurit ↑ ASAT, ALAT, PAL, bilirubine totale	2 jours	Favorable	6g de kratom/j pendant 2 semaines (Achat Internet)	Sérologies VHA, VHB, VHC négatives	Dosage mitragynine et métabolites détectables dans les urines, deux semaines après arrêt de la consommation	-
130	1	H	32 ans	Hypertension, anxiété, lombalgie	Hépatite cholestatique ↑ bilirubine totale, bilirubine directe, ASAT, ALAT, PAL	Ictère, nausées, fatigue, douleurs articulaires, sueurs, urines foncées, selles pâles	2 semaines	Favorable	60 comprimés de kratom en une semaine.	Sérologie VHA, Ac hépatites auto-immunes négatifs	Analyses toxicologiques positives pour mitragynine, et OH mitragynine	-
131	1	H	52 ans	-	Hépatite cholestatique	↑ ASAT, ALAT, PAL, bilirubine totale	-	Favorable après administration acide ursodésoxycholique	2 fois/j pendant quelques jours puis 1 fois/j à une posologie de 1,5g/j sous forme de feuilles écrasées avec de l'eau pendant 2 mois	-	-	-

Abréviations : Réf : Référence, ATCD : Antécédents, Nb : Nombre de cas, H : Homme, F : Femme, ↑ : augmentation, ALAT : Alanine aminotransférase, ASAT : Aspartate aminotransférase, CPK : Créatine phosphokinase, GGT : Gamma-glutamyl transférase, PAL : phosphatases alcalines, Tr : troubles, j : jours, s : semaine, g : gramme, Ac : anticorps, VHA : virus de l'hépatite A, VHB : virus de l'hépatite B, VHC : virus de l'hépatite C

6. Héroïne



Figure 10. Illustration de l'héroïne (134)

6.1 Description

L'héroïne (ou diacétylmorphine), un dépresseur du système nerveux central, est un opiacé hémisynthétique, fabriqué à partir de la morphine traitée chimiquement. Il s'agit d'une drogue illicite qui crée une forte dépendance. Elle existe sous deux formes : le sel (chlorhydrate), appelé « blanche » et la base, appelé « brune ».

L'héroïne provient principalement d'Asie, d'Amérique Latine, d'Afghanistan et d'Albanie. (135)

Les consommateurs décrivent une sensation de plaisir intense, appelée "*rush*" ou "*high*", avec une montée d'euphorie, puis une période de sédation et de tranquillité, ainsi qu'un sentiment de bien-être.

Le mode de consommation est assez varié, l'héroïne se prend de manière injectée en intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée (lorsque l'état veineux est dégradé). Elle peut également être sniffée, et inhalée ou fumée en le chauffant sur une feuille d'aluminium et en respirant la fumée et les vapeurs à l'aide d'un tube (en « chassant le dragon »).

La durée des effets est variable en fonction du mode de consommation. En effet, lors d'une injection intraveineuse, l'héroïne produit un effet d'euphorie dans les sept ou huit secondes, qui dure environ 45 secondes à quelques minutes. Lors d'une injection intramusculaire ou sous-cutanée, l'effet arrive plus lentement entre cinq et huit minutes.

L'administration répétée de fortes doses d'héroïne entraîne une dépendance physique se caractérisant par un état physiologique altéré et un syndrome de sevrage, une agitation, insomnie, une diarrhée, des douleurs musculaires et osseuses mais aussi des frissons. Ces symptômes apparaissent entre 48 et 72h après la dernière dose d'héroïne et disparaissent environ une semaine après.

Le craving dans l'addiction à l'héroïne est important et souvent à l'origine d'une rechute après des périodes d'abstinence. La surdose est le danger le plus commun d'une consommation d'héroïne avec une dépression respiratoire et parfois un coma, potentiellement fatal. (136–138)

En ce qui concerne les données de consommation, en 2017, 1,3 % des adultes de 18 à 64 ans, avec une majorité pour les hommes (2,1 % vs 0,5 % des femmes) et 0,7 % des adolescents de 17 ans en avaient consommé.(135)

En 2018, le prix médian de l'héroïne brune, de loin la plus courante en France, s'élève à 35-40 euros le gramme, avec une pureté moyenne jusqu'à 17 %. (34)

Le traitement de substitution à base d'opioïdes est une réponse efficace pour arrêter la consommation d'héroïne chez les patients dépendants. L'objectif est de permettre à la personne de stabiliser sa dépendance tout en s'éloignant de l'héroïne de rue et des risques liés à sa consommation. (136)

En France, 180 000 personnes ont reçu un traitement de substitution de l'héroïne par buprénorphine haut dosage ou méthadone en 2019. (135)

6.2 Données précliniques

Une étude a expérimenté l'administration chronique d'héroïne à des souris afin d'étudier la méthylation de l'ADN dans le cerveau et dans le foie. Les résultats montrent que le statut global de méthylation de l'ADN dans le cerveau et le foie des souris traitées de façon chronique à l'héroïne n'est pas affecté. En d'autres termes, aucune différence n'a été constatée entre les animaux témoins et les animaux traités dans les tissus examinés. (139)

6.3 Données cliniques / Synthèse

Il est connu que la consommation à long terme d'héroïne a de graves conséquences médicales, telles que des pertes du capital veineux, des infections bactériennes locales ou systémiques,

des maladies du foie (cirrhose, hépatites virales et tumeurs du foie) et des reins, et des complications pulmonaires. (137,140)

Cependant, en dehors des hépatites infectieuses, ni l'héroïne ni l'opium n'ont été liés de manière convaincante à une atteinte hépatique cliniquement apparente ou à l'aggravation d'une maladie hépatique concomitante.(141)

Une analyse transversale a montré qu'une consommation d'héroïne était associée à un risque accru de fibrose hépatique, indépendamment de la consommation d'autres substances et des infections par le VIH ou VHC, même si ces mécanismes restent à élucider. (142)

Toutefois, on retrouve deux articles de *Goran Ilic et M S Trigueiro de Araújo*, qui d'une part ont analysé, dans le cadre d'autopsie, les ultrastructures du foie chez 40 consommateurs chroniques d'héroïne décédés comparativement à 10 sujets décédés non consommateurs, et d'autre part a analysé au niveau ultra structural, les sinusoides centrolobulaires de biopsies hépatiques de cinq consommateurs d'héroïne. On retrouve des modifications vésiculaires et graisseuses dégénératives ainsi qu'une réduction de la quantité de glycogène dans les hépatocytes.

Il y a également une hyperplasie et une hypertrophie de la cellule de Kupffer due à la prise chronique d'héroïne et la présence d'une membrane basale continue suivie de la transformation des sinusoides en capillaires qui entraîne un trouble de la microcirculation. En effet, cette hypertrophie cellulaire peut représenter une hyperactivation de la capacité fonctionnelle de la cellule sinusoidale, déclenchant la fibrogenèse dans l'espace de Disse. (143–145)

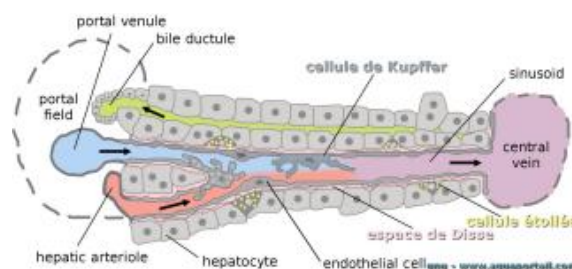


Figure 11. Illustration de la structure hépatique (146)

Le manque de données des études précédentes chez les consommateurs d'héroïne ainsi que l'incapacité à exclure les causes virales et autres causes confondantes possibles de lésions hépatiques rend l'interprétation compliquée et peu fiable.

7. LSD

7.1 Description



Figure 12. Illustration de buvards de LSD (147)

Le LSD (diéthyllysergamide ou le diéthylamide de l'acide lysergique) est un composé de la famille des lysergamides, dérivé d'un champignon parasite qui atteint le seigle, le froment et l'avoine.

Il s'agit de l'une des drogues hallucinogènes les plus puissantes connues. L'usage récréatif est devenu populaire entre les années 1960 et 1980 mais il est aujourd'hui moins courant. (148)

Le LSD se présente généralement sous forme de petits morceaux de papier buvard imprégnés de la substance ou plus rarement de liquide ("gouttes") qui sont destinés à être ingérés. D'autres modes de consommation existent (fumé, injecté, inhalé...) mais restent très marginaux.

Les effets recherchés sont les hallucinations (distorsions visuelles et auditives), une expérience d'introspection et de voyage intérieur, une expérience de type mystique.

Le LSD modifie et intensifie toutes les perceptions sensorielles comme par exemple au niveau visuel, les couleurs paraissent plus brillantes, plus vives, les nuances sont plus subtiles, la perspective est également modifiée (les objets les plus ordinaires peuvent s'animer) ; au niveau auditif, les sensations varient entre une meilleure acuité auditive et une confusion des

sons, une difficulté à localiser leur origine ; souvent les sons paraissent, plus intenses, riches de nuances ; la sensibilité tactile est diminuée et les sensations olfactives sont exacerbées.

Les distorsions de la perception sont aussi d'ordre spatio-temporel : la notion du temps n'est plus la même, les formes et les distances sont modifiées.

Les effets apparaissent entre 30 et 60 min après l'ingestion du buvard et atteignent leur maximum au bout de 2h jusqu'à 6h.

Cependant, l'usage du LSD n'est ni régulière, ni chronique. Il n'y a pas de dépendances sous LSD, mais une tolérance peut s'installer. (149,150)

La dose orale habituelle (25µg à 150µg) de diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) nécessaire pour obtenir l'effet psychédélique souhaité est bien inférieure à celle qui provoque d'autres effets délétères directement attribuables à son activité pharmacologique. Les complications de l'utilisation orale illicite de la drogue, malgré des doses plus importantes, sont également largement limitées à son effet hallucinogène et psychologique. Les seuls décès recensés sont dus aux effets hallucinogènes de la drogue, la personne peut alors accomplir des actes incompatibles avec la vie (sauter d'un immeuble par exemple), ou alors peuvent se produire des jours voir des mois après chez une personne perturbée. (151)

La consommation chez les adultes (18-64 ans) s'élève à 2,7 % (4 % chez les hommes vs 1,4 % chez les femmes) en 2017.(148)

7.2 Données cliniques / Synthèse

On retrouve peu de données sur les conséquences de la consommation de cette substance sur le foie dans la littérature, en effet il n'y a pas d'effet indésirables décrits. Ainsi, même une publication (152) qui décrit une femme présentant une insuffisance hépatique aiguë associée à une hyperthermie et à une hypotension à la suite d'une consommation combinée de LSD et d'ecstasy. Ses hépatocytes étaient gonflés avec une infiltration graisseuse microvésiculaire. Cependant, il est difficile de ne retenir que la responsabilité du LSD, connaissant la toxicité hépatique de l'ecstasy.

On retrouve également dans la base européenne de pharmacovigilance, le cas d'un patient de 17 ans ayant présenté un syndrome sérotoninergique avec rhabdomyolyse, atteinte rénale et hépatique peu après la prise de LSD sans autre substance associée (Table 11).

Table 11 Détail de la publication pour le LSD

Ref	Nb	Sexe	Age	ATCD	Type d'atteinte	Signes associés	Délai d'apparition	Evolution	Examen complémentaires	Dosage sanguin/urinaire	Commentaires
150	1	F	21 ans	-	Insuffisance hépatique aiguë	Coma, hypertonie, ↑ ASAT, ALAT, CPK, GGT	6h	Transplantation puis décès (septicémie)	Hépatocytes agrandis et gonflés, infiltration graisseuse microvésiculaire	-	Substances associées : MDMA

Abréviations : Réf : Référence, ATCD : Antécédents, Nb : Nombre de cas, F : Femme, ↑ : augmentation, ALAT : Alanine aminotransférase, ASAT : Aspartate aminotransférase, CPK : Créatine phosphokinase, GGT : Gamma-glutamyl transférase, MDMA : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine

8. Gamma-hydroxybutyrate

8.1 Description

L'acide gamma-hydroxybutyrate ou oxybate de sodium, aussi appelé GHB, est une substance produite par le corps humain, en très petite quantité, mais également utilisé en médecine pour le traitement de la narcolepsie, comme adjuvant anesthésique et dans la sédation en neuro-traumatologie. Son potentiel d'abus et de dépendance est particulièrement élevé, ce qui explique que le GHB soit classé comme stupéfiant

Le GHB ressemble à de l'eau sous sa forme liquide, il est indolore, insipide, mais on peut également le trouver sous forme de poudre blanche ou de gélules. Il se consomme presque exclusivement sous forme orale, mais peut-être, très rarement, injecté.

Les effets rapportés sont une légère euphorie, une désinhibition, une sensation de chaleur, et à plus forte dose cette substance agit comme un somnifère puissant. Une surdose peut provoquer des difficultés respiratoires, un ralentissement du rythme cardiaque, des convulsions, voire la mort. Longtemps considéré comme « la drogue du viol » ajouté à la dérobée, à des boissons ou à de la nourriture pour faciliter les agressions sexuelles, le GHB est aujourd'hui peu utilisé à de telles fins, contrairement aux benzodiazépines, comme cela est rapporté dans les enquêtes d'addictovigilance sur la soumission chimique.

Les effets surviennent rapidement et peuvent durer de dix minutes après la prise à quatre heures, en fonction de la dose ingérée. (153)

Du fait de son classement sur la liste des stupéfiants, le GHB est au final peu utilisé, contrairement à l'un de ses précurseurs, la gamma-butyrolactone ou GBL, qui n'a pas été classé comme stupéfiant en raison d'une utilisation très importante en industrie. En conséquence d'un signal émanant du réseau d'addictovigilance, l'ANSM avait pris la décision d'interdire la vente et la cession au public du GBL et du 1,4 butanediol (1,4-BD) en tant que matières premières, ainsi que des produits manufacturés en contenant une concentration supérieure à 10% et/ou d'un volume de plus de 100 ml. (154) Malheureusement, la GBL est restée facilement disponible *via* Internet, et sa consommation a persisté, en particulier dans le milieu du chemsex et le milieu festif. Ainsi, lorsque la prise de GHB est alléguée, il s'agit souvent de son précurseur.

L'expérimentation de GHB reste quand même très rare, car elle concerne uniquement 0,2 % des 18-64 ans en 2017. (155)

On retrouve également une utilisation de cette substance dans le milieu sportif, assez rarement, toutefois, afin de stimuler le développement musculaire et améliorer les performances athlétiques. (156)

8.2 Données cliniques / Synthèse

D'après un article du National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases sur le GHB, il y a extrêmement peu de cas rapportés d'hépatotoxicité à la suite de sa consommation. En effet, lors d'essais cliniques, on retrouve quelques élévations d'enzymes sériques chez un très petit nombre de patients traités, mais aucun cas d'atteinte hépatique cliniquement apparente, ni d'effets indésirables hépatiques malgré l'utilisation parfois de fortes doses (3 à 9g/j). (157)

On retrouve le cas d'un homme culturiste de 40 ans, qui a été hospitalisé pour une insuffisance cardiaque congestive ainsi qu'une hépatite aiguë sévère à la suite d'une consommation de stéroïdes anabolisants-androgéniques, d'éphédra et de GHB. Les ALAT et ASAT étaient respectivement augmentées à 2 173 et 13 99U/L, de même que la bilirubine totale (3,9 mg/dl) et la bilirubine directe (1,4mg/dl).

Cette hépatite aiguë avec insuffisance hépatique précoce est probablement liée à l'action des substances prises par le patient, combinée à une hépatopathie congestive due à une cardiomyopathie dilatée. Les taux de transaminases et de bilirubine se sont rapidement améliorés à la suite de l'arrêt des substances. Les effets indésirables des stéroïdes sont nombreux et connus, parmi lesquels l'hépatotoxicité. Le GHB n'était donc pas la substance la plus suspecte dans la survenue de cet effet, même si on ne peut écarter sa responsabilité (Table 12). (156)

Table 12. Détail de la publication pour le GHB

Réf	Nb	Sexe	Age	Type d'atteinte	Signes associés	Délai d'apparition	Evolution	Quantité, fréquence de prise	Dosage sanguin/urinaire	Commentaires
154	1	H	40	Hépatite aiguë sévère avec insuffisance hépatique	↑ ALAT, ASAT, bilirubine totale, bilirubine directe	-	Rapidement favorable	-	-	Substances associées : stéroïdes anabolisants androgéniques, éphédra

Abréviations : Réf : Référence, ATCD : Antécédents, Nb : Nombre de cas, H : Homme, ↑ : augmentation, ALAT : Alanine aminotransférase, ASAT : Aspartate aminotransférase

9. Protoxyde d'azote

9.1 Description

De plus en plus l'abus de substances volatiles, c'est-à-dire l'inhalation de substances volatiles dans le but de s'intoxiquer, est désormais signalé dans la plupart des régions du monde, surtout chez les adolescents, les personnes vivant dans des communautés isolées et celles dont les professions donnent facilement accès à des substances abusives. Parmi ces substances, le protoxyde d'azote est de plus en plus impliqué. (158,159)



Figure 13. Illustration de cartouches de protoxyde d'azote(160)

Le protoxyde d'azote, également connu sous le nom de gaz hilarant, ou « proto », est un gaz soit à usage médical (utilisé comme antalgique de courte durée ou comme adjuvant en anesthésie) soit un gaz utilisé dans l'industrie, comme gaz propulseur, notamment pour les siphons à chantilly. Il se présente dans des bonbonnes ou des cartouches. Il est de plus en plus détourné de son usage initial pour ses propriétés euphorisantes ; il est alors transféré dans des ballons de baudruche puis aspiré par la bouche. Les ballons sont gonflés directement depuis le bec d'un siphon, ou à l'aide d'un cracker (tube qui permet de percer les cartouches). Une fois expulsé, le protoxyde d'azote devient un gaz très froid et incolore.

Les effets recherchés les plus courants sont une euphorie, comparable à une ivresse avec des rires incontrôlables, des distorsions visuelles et auditives, une désinhibition et une sensation de dissociation. Le protoxyde d'azote inhalé modifie la voix qui devient grave pendant quelques secondes. Ces effets sont quasiment instantanés après l'inhalation et durent 2-3 minutes.(161,162)

Les risques pour la santé de l'inhalation du protoxyde d'azote sont bien connus, survenant à court terme (brûlures par le froid, asphyxie, troubles neuro-psychiques) ou lors d'une utilisation régulière, en particulier, troubles psychiques (troubles de l'humeur, hallucinations, idées suicidaires), neurologiques (troubles de la mémoire, désorientation, myélopathies) et cardiovasculaire (troubles du rythme, hypotension). Très récemment, des cas d'addiction avec des quantités importantes consommées ont été signalées. (159)

9.2 Données cliniques / Synthèse

On retrouve beaucoup de publications sur ces effets mais peu concernent le système hépatique.

En effet, on ne retrouve qu'une seule publication, à propos de deux jeunes hommes qui ont utilisé de manière intensive du protoxyde d'azote à usage récréatif.

Il a été découvert une carence en vitamine B12 chez le premier patient, ainsi que des signes de myélopathie sur l'IRM, et le second patient présentait une atteinte hépatique aiguë. L'examen physique montrait une perte de la fonction motrice et altération de la fonction sensorielle chez les deux patients (Table 13).(163) Du fait de ces effets neurologiques et de l'étendue de la consommation de cette substance, plusieurs villes ont pris des mesures pour interdire la vente au mineur, et une loi est en cours d'adoption.

Table 13. Détail de la publication pour le protoxyde d'azote

Réf	Nombre de cas	Sexe	Age	ATCD	Type d'atteinte	Signes associés	Délai d'apparition	Evolution	Quantité et fréquence de prise	Dosage sanguin/urinaire	Commentaires
161	1	H	Jeune	-	Hépatite aiguë	Perte fonction motrice et altération de la fonction sensorielle	-	-	Consommé de manière intensive	-	-

Abréviations : Réf : Référence, ATCD : Antécédents, H : homme

10. Autres substances : Amino-indane, arylcyclohexylamine, éthylphénidate, kétamine, methoxetamine, NBOMe, tryptamines, 6-APB, poppers.

Notre recherche s'est également porté sur ces substances, c'est-à-dire sur l'aminointhane, l'arylcyclohexylamine, l'éthylphénidate, le méthoxétamine, le NBOMe, le poppers, les tryptamines, et le 6-APB. Cependant, il n'y avait pas de données disponibles concernant un lien entre ces drogues et les effets hépatobiliaires.

La kétamine est un cas particulier, il y a plusieurs cas d'hépatites graves qui ont été déclaré par des professionnels de santé lors de l'utilisation du médicament, on s'attend donc à ce qu'il y ait des lésions hépatiques avec le détournement de la kétamine.(164) On retrouve 2 articles décrivant des cas d'atteintes cholestatiques de type cholangite susceptibles d'être liées à l'administration de kétamine dans le cadre d'une prise en charge de douleurs, avec augmentation des enzymes hépatiques.(165,166) Il y a un article qui décrit trois cas d'abus chronique de kétamine qui présentaient un ictère obstructif et une anomalie des voies biliaires, avec augmentation des enzymes hépatiques. Cependant les principales manifestations liées à la kétamine sont des anomalies au niveau de la vessie. (167) En 2018, l'ANSM (164) a publié une alerte sur le risque d'atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées de kétamine. En ce qui concerne les atteintes hépatiques, il s'agissait notamment cholestatiques de type cholangite, pouvant être sévères. Dans certains cas ces atteintes ont conduit à des transplantations hépatiques. L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas de perturbation du bilan hépatique.

D. DISCUSSION / CONCLUSION

Il existe une grande diversité des SPA consommées en France. Les complications somatiques liées à l'usage des SPA sont difficiles à identifier, et probablement sous estimées. En effet, elles sont mal connues par les usagers et les médecins, et sous-notifiées. Il est également difficile d'identifier un lien de cause à effet chez des patients ayant des multiples consommations, ou chez des patients présentant des infections virales chroniques, en particulier chez les injecteurs de SPA.

Parmi les substances que nous avons étudiées, celles qui ont le plus provoqué de lésions hépatiques sont la MDMA, la cocaïne (qui sont deux substances très consommées en France, en particulier chez les jeunes), le Kratom et le Khat. Il s'agit le plus souvent d'une augmentation des transaminases, mais aussi des cholestases et parfois des hépatites fulminantes qui ont conduit au décès du patient.

Il y a également quelques signaux avec les principaux NPS que sont les cathinones et les cannabinoïdes de synthèse. Mais les données sont encore peu nombreuses et le lien entre la prise de substances et les lésions hépatiques est souvent difficile à établir. En effet, les NPS sont arrivées récemment sur le marché, dans les années 2010, et sont utilisées par un faible nombre de population. Nous n'avons donc pas assez de recul sur ces molécules et d'informations : elles sont en revanche à surveiller tout particulièrement, pour les cathinones de synthèse, du fait de leur parenté chimique avec la cathinone.

Les atteintes hépatiques liées à l'abus de SPA sont variées, et la consommation de telles substances, même festive ou occasionnelle, doit être recherchée en hépatologie de façon plus systématique à l'interrogatoire, en ayant conscience de la diversité des substances existant, au même titre que la consommation de médicaments, qui sont une étiologie fréquente de survenue d'une atteinte hépatique. Pour chaque substance, il est important de rechercher l'ancienneté de la prise et les modalités de consommation. Dans le doute, et en l'absence d'autres étiologies retrouvées, il peut être intéressant de réaliser des analyses toxicologiques pour rechercher la présence de SPA, en ayant conscience que si certaines substances (cocaïne, héroïne, cannabis) peuvent être décelés dans le sang ou les urines par des tests immunochimiques « classiques », certaines molécules, en particulier les NPS, nécessitent

d'envisager une analyse toxicologique par technique spectrométrique haute résolution (LC-QTOF), plus sensible et plus spécifique. Enfin, il est également possible de récupérer un échantillon des substances consommées afin de pouvoir les analyser : en effet, certaines substances puissantes peuvent être en très faibles quantités, rendant difficile leur identification dans le sang et les urines ; de même, certaines substances peuvent être éliminées rapidement, et peuvent ainsi ne plus être identifiables lors de l'hospitalisation ou la consultation du patient, si celle-ci est à distance de la consommation.

Les liens avec les pharmacologues du Centre d'addictovigilance de sa région dans cette évaluation sont importants pour aider au diagnostic de symptômes liés à la consommation de SPA et orienter sur le dépistage de SPA.

De plus, dans un souci de Santé Publique, il est essentiel de déclarer ces cas d'addictovigilance par les professionnels de santé ou les particuliers, afin :

- D'évaluer la prévalence, d'améliorer le dépistage et la prévention de ces complications liées aux SPA.
- Mais aussi de donner l'alerte sur la toxicité particulière de ces NPS et des nouveaux usages ou détournement de substances.
- Permettre des actions d'informations auprès des professionnels de santé et/ou des usagers.

Références bibliographiques

1. OFDT, Produits et addictions, vue d'ensemble [Internet]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/vue-d-ensemble/#conso>
2. Ibrahim S, Al-Saffar F, Wannenburg T. A Unique Case of Cardiac Arrest following K2 Abuse. *Case Rep Cardiol.* 2014;2014:120607.
3. McKeever RG, Vearrier D, Jacobs D, LaSala G, Okaneku J, Greenberg MI. K2--not the spice of life; synthetic cannabinoids and ST elevation myocardial infarction: a case report. *J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol.* mars 2015;11(1):129-31.
4. Stankowski RV, Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiovascular consequences of cocaine use. *Trends Cardiovasc Med.* août 2015;25(6):517-26.
5. Nouveaux Produits de Synthèse - OFDT [Internet]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/nouveaux-produits-de-synthese/>
6. Jouanjus E, Gibaja V, Kahn J-P, Haramburu F, Daveluy A. Signal Identification in Addictovigilance: the Functioning of the French System. *Therapies.* 1 mars 2015;70(2):123-31.
7. Anatomie du foie, centre hépato-biliaire [Internet]. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>
8. Cancer du foie - Anatomie du foie [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-foie/Anatomie-du-foie>
9. Thaley D, Structure et fonction du foie, 2019 [Internet]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-h%C3%A9patiques-et-biliaires/prise-en-charge-du-patient-pr%C3%A9sentant-une-h%C3%A9patopathie/structure-et-fonction-du-foie#:~:text=Organisation%20du%20foie,et%20d'une%20art%C3%A8re%20h%C3%A9patique.>
10. Anatomie et physiologie du foie [Internet]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/transplantation/cto-home/patients-et-familles/foie/anatomie-et-physiologie>
11. Magy N, Lejealle C. Cours de sémiologie - appareil digestif [Internet]. Université médicale virtuelle francophone. 2013 [Internet]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio2/site/html/9.html>
12. Benhamou J-P, Erlinger S. Maladie du foie et des voies biliaires. Lavoisier MSP. 2008. (Formation permanente).
13. Tacquet E. Atteintes hépatiques médicamenteuse : Utilisation du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). 2011.
14. Les voies biliaires [Internet]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/wiki/Voies_biliaires#:~:text=Les%20voies%20bilaires%20sont%20,son%20%C3%A9coulement%20dans%20le%20duod%C3%A9num.
15. Société Canadienne du cancer. Les canaux biliaires [Internet]. Disponible sur: [https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/bile-duct/bile-duct-cancer/the-bile-ducts/?region=qc#:~:text=Les%20canaux%20h%C3%A9patiques%20droit%20et,la%20bile\)%20au%20canal%20chol%C3%A9doque.](https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/bile-duct/bile-duct-cancer/the-bile-ducts/?region=qc#:~:text=Les%20canaux%20h%C3%A9patiques%20droit%20et,la%20bile)%20au%20canal%20chol%C3%A9doque.)
16. Coumoul X, Toxicologie. Malakoff; Dunod; 2017 [Internet]. Disponible sur: <https://www.dunod.com/sites/default/files/atoms/files/9782100761739/Feuilletage.pdf>
17. VIALA A, BOTTA A. Toxicologie. TEC ET DOC/ EM INTER/ LAVOISIER. 2009.
18. Collégiale des Universitaires en Hépato-Gastro-Entérologie (CDU-HGE); Hépatites virales.

- Anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique; 2009 [Internet]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item83/site/html/>
19. Kumar S, Hépatite fulminante, Le Manuel MSD, 2019 [Internet]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-h%C3%A9patiques-et-biliaires/h%C3%A9patite/h%C3%A9patite-fulminante>
 20. Ichaï P, L'Hépatite Fulminante, Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse, 2017 [Internet]. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/hepatite-fulminante.html>
 21. Morice V, Foie et voies biliaires - Insuffisance hépatocellulaire, Université de la Sorbonne [Internet]. Disponible sur: [http://www.chups.jussieu.fr/polys/gastro/POLY.Chp.6.3.html#:~:text=6.3.1%20%C3%A9finir%20'insuffisance,%2C%20%C3%A9puration%2C%20s%2C%20cr%2C%20tion%20biliaire\)](http://www.chups.jussieu.fr/polys/gastro/POLY.Chp.6.3.html#:~:text=6.3.1%20%C3%A9finir%20'insuffisance,%2C%20%C3%A9puration%2C%20s%2C%20cr%2C%20tion%20biliaire))
 22. La cirrhose du foie: définition et causes, AMELI, 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cirrhose-foie/cirrhose-foie-definition-causes>
 23. Rossant-Lumbroso J, Rossant L, La cirrhose du foie: causes, symptômes, traitement, 2019 [Internet]. Disponible sur: https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_805_cirrhose_foie.htm
 24. Boursier J, NASH (Recommandations EASL-2017), Association Française de Formation Médicale Continue en Hépato-Gastro-Entérologie [Internet]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/nash-recommandations-easl-2017/>
 25. Bequet D. Mécanismes de la toxicité des xénobiotiques. Rev Neurol (Paris). 1 avr 2018;174:S160.
 26. Vaubourdo M. Toxicologie Sciences Mathématiques, Physiques et chimiques Tome 1. Wolters Kluwer. 2013.
 27. Université de Montréal, Le métabolisme enzymatique des médicaments, [Internet]. Disponible sur: https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/6800/these_body.html
 28. PubMed entry [Internet]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154434>
 29. OFDT, Ecstasy et amphétamine, 2018 [Internet]. Disponible sur: [http://\(https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/ecstasy-et-amphetamine/\)](http://(https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/ecstasy-et-amphetamine/))
 30. CAMH, La méthamphétamine [Internet]. Disponible sur: <https://www.camh.ca/fr/info-sante/guides-et-publications/parlons-franchement-la-methamphetamine#:~:text=La%20m%C3%A9thamph%C3%A9tamine%20se%20pr%C3%A9sente%20sous,meth%20C2%BB%20ou%20C2%AB%20Tina%20C2%BB>
 31. Méthamphétamine, Wikipédia [Internet]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9thamph%C3%A9tamine>
 32. Eskandari MR, Rahmati M, Khajeamiri AR, Kobarfard F, Noubarani M, Heidari H. A new approach on methamphetamine-induced hepatotoxicity: involvement of mitochondrial dysfunction. Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst. janv 2014;44(1):70-6.
 33. Daveluy A, Géniaux H, Eiden C, Boucher A, Chenaf C, Deheul S, et al. Illicit drugs or medicines taken by parachuting. Fundam Clin Pharmacol. avr 2016;30(2):185-90.
 34. Drogues, chiffres clés - 8ème édition - 2019 - OFDT [Internet]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/drogues-chiffres-cles/drogues-chiffres-cles-8eme-edition-2019/>
 35. Antolino-Lobo I, Meulenbelt J, van den Berg M, van Duursen MBM. A mechanistic insight into 3,4-methylenedioxymethamphetamine (« ecstasy »)-mediated hepatotoxicity. Vet Q. déc 2011;31(4):193-205.

36. Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxyamphetamine (« ecstasy »). *The Lancet*. 15 août 1992;340(8816):384-7.
37. Colak Y, Tuncer I, Enc FY, Ozturk O, Kiziltas S, Ulasoglu C. Ecstasy induced fatal hepatic failure. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. juin 2011;20(2):215-6.
38. Pourahmad J, Eskandari MR, Nosrati M, Kobarfard F, Khajeamiri AR. Involvement of mitochondrial/lysosomal toxic cross-talk in ecstasy induced liver toxicity under hyperthermic condition. *Eur J Pharmacol*. 25 sept 2010;643(2-3):162-9.
39. da Silva DD, Silva E, Carvalho F, Carmo H. Mixtures of 3,4-methylenedioxyamphetamine (ecstasy) and its major human metabolites act additively to induce significant toxicity to liver cells when combined at low, non-cytotoxic concentrations. *J Appl Toxicol JAT*. juin 2014;34(6):618-27.
40. Aknine X. [Ecstasy-induced toxic hepatitis]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 23 oct 2004;33(18 Suppl):18-20.
41. Wöllner K, Stockhausen S, Mußhoff F, Madea B. [Death after the intake of amphetamine/ecstasy: two case reports]. *Arch Kriminol*. févr 2015;235(1-2):53-61.
42. Brncić N, Kraus I, Visković I, Mijandrusić-Sincić B, Vlahović-Palcevski V. 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA): an important cause of acute hepatitis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. nov 2006;12(11):CS107-109.
43. Ibrányi E, Schönléber J. [Acute liver failure caused by Ecstasy]. *Orv Hetil*. 20 juill 2003;144(29):1455-6.
44. Greene SL, Dargan PI, O'connor N, Jones AL, Kerins M. Multiple toxicity from 3,4-methylenedioxyamphetamine (« ecstasy »). *Am J Emerg Med*. mars 2003;21(2):121-4.
45. Lange-Brock N, Berg T, Müller AR, Fliege H, Neuhaus P, Wiedenmann B, et al. [Acute liver failure following the use of ecstasy (MDMA)]. *Z Gastroenterol*. août 2002;40(8):581-6.
46. Brauer RB, Heidecke CD, Nathrath W, Beckurts KT, Vorwald P, Zilker TR, et al. Liver transplantation for the treatment of fulminant hepatic failure induced by the ingestion of ecstasy. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 1997;10(3):229-33.
47. Skopp G, Aderjan R, Koster J. [Hair analysis in the diagnosis of toxic hepatitis after Ecstasy abuse]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 25 août 1995;120(34-35):1165-8.
48. Payancé A, Scotto B, Perarnau J-M, de Muret A, Bacq Y. Severe chronic hepatitis secondary to prolonged use of ecstasy and cocaine. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. nov 2013;37(5):e109-113.
49. Kramer L, Bauer E, Schenk P, Steininger R, Vigl M, Mallek R. Successful treatment of refractory cerebral oedema in ecstasy/cocaine-induced fulminant hepatic failure using a new high-efficacy liver detoxification device (FPSA-Prometheus). *Wien Klin Wochenschr*. 15 sept 2003;115(15-16):599-603.
50. Andreu V, Mas A, Bruguera M, Salmerón JM, Moreno V, Nogué S, et al. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol*. sept 1998;29(3):394-7.
51. Taş A, Kara B, Yılmaz C, Suat Yalçın M, Dilek O, Olmez S, et al. Fulminant Budd-Chiari syndrome due to ecstasy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. févr 2017;41(1):e12-3.
52. Aknine X. Perturbation du bilan hépatique chez un consommateur d'ecstasy. *Presse Médicale*. 1 oct 2004;33(18, Supplement 1):18-20.
53. Tufan ZK, Bulut C, Kinikli S, Irmak H, Yılmaz GR, Demiröz AP. A Case Report of Ecstasy-induced Acute Hepatic Failure. *Turk J Med Sci*. 14 nov 2006;36(5):319-21.
54. Masson E. Hépatite aiguë à l'ecstasy [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/90015/hepatite-aigue-a-l-ecstasy>
55. assumed N machine-readable author provided B. Cannabis sativa [Internet]. 2005 Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cannabis_01_bgiu.jpg

56. Mura P, Kintz P, Papet Y, Ruesch G, Piriou A. [Evaluation of six rapid tests for screening of cannabis in sweat, saliva and tears]. *Acta Clin Belg.* 1999;53 Suppl 1:35-8.
57. Cannabis: fiche drogue | www.emcdda.europa.eu [Internet]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis_fr#use
58. OFDT - Cannabis - Synthèse des consommations [Internet]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/#conso>
59. Organization WH. Health and Social Effects of Nonmedical Cannabis Use (The). World Health Organization; 2016. 72 p.
60. Parfieniuk A, Flisiak R. Role of cannabinoids in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 28 oct 2008;14(40):6109-14.
61. Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, Tran Van Nhieu J, Deveaux V, Hezode C, et al. [The endocannabinoid system as a novel target for the treatment of liver fibrosis]. *Pathol Biol (Paris).* févr 2008;56(1):36-8.
62. Mallat A, Lotersztajn S. Endocannabinoids and their role in fatty liver disease. *Dig Dis Basel Switz.* 2010;28(1):261-6.
63. Borini P, Guimarães RC, Borini SB. Possible hepatotoxicity of chronic marijuana usage. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med.* 6 mai 2004;122(3):110-6.
64. Swarnalatha G, Pai S, Ram R, Dakshinamurthy KV. Fulminant hepatic failure following marijuana drug abuse: Molecular adsorbent recirculation system therapy. *Indian J Nephrol.* 9 janv 2013;23(5):384.
65. Pateria P, de Boer B, MacQuillan G. Liver abnormalities in drug and substance abusers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* août 2013;27(4):577-96.
66. Tarantino G, Citro V, Finelli C. Recreational drugs: a new health hazard for patients with concomitant chronic liver diseases. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* mars 2014;23(1):79-84.
67. Farooqui MT, Khan MA, Cholankeril G, Khan Z, Mohammed Abdul MK, Li AA, et al. Marijuana is not associated with progression of hepatic fibrosis in liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* févr 2019;31(2):149-56.
68. Adejumo AC, Ajayi TO, Adegba OM, Adejumo KL, Alliu S, Akinjero AM, et al. Cannabis use is associated with reduced prevalence of progressive stages of alcoholic liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* août 2018;38(8):1475-86.
69. Adejumo AC, Alliu S, Ajayi TO, Adejumo KL, Adegba OM, Onyeakusi NE, et al. Cannabis use is associated with reduced prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *PLoS ONE* [Internet]. 25 avr 2017;12(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404771/>
70. Bonnet U, Canbay A, Specka M, Scherbaum N. Long-Term Heavy Recreational Cannabis Use and Serum Delta-9-Tetrahydrocannabinol Levels are not Associated with an Impaired Liver Function in Cannabis Dependents. *J Psychoactive Drugs.* oct 2018;50(4):355-60.
71. Solimini R, Busardò FP, Rotolo MC, Ricci S, Mastrobattista L, Mortali C, et al. Hepatotoxicity associated to synthetic cannabinoids use. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* mars 2017;21(1 Suppl):1-6.
72. Inscription de nouveaux cannabinoïdes de synthèse sur la liste des stupéfiants - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Inscription-de-nouveaux-cannabinoïdes-de-synthese-sur-la-liste-des-stupefiants-Point-d-Information2>
73. Deveaux V, Cadoudal T, Ichigotani Y, Teixeira-Clerc F, Louvet A, Manin S, et al. Cannabinoid

- CB2 receptor potentiates obesity-associated inflammation, insulin resistance and hepatic steatosis. *PloS One*. 9 juin 2009;4(6):e5844.
74. Behonick G, Shanks KG, Firchau DJ, Mathur G, Lynch CF, Nashelsky M, et al. Four postmortem case reports with quantitative detection of the synthetic cannabinoid, 5F-PB-22. *J Anal Toxicol*. oct 2014;38(8):559-62.
75. Sheikh IA, Lukšič M, Ferstenberg R, Culpepper-Morgan JA. Spice/K2 synthetic marijuana-induced toxic hepatitis treated with N-acetylcysteine. *Am J Case Rep*. 30 déc 2014;15:584-8.
76. Saglam O, Bahsi R, Akkoca Y, Filik L. Risperidone-induced hepatotoxicity in a patient addicted to synthetic cannabinoid. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. mars 2016;28(3):360-1.
77. Ohio TAP. Ohio Lawmakers Want Cocaine-Related Sentences To Include Weight Of Filler Material [Internet]. Disponible sur: <https://radio.wosu.org/post/ohio-lawmakers-want-cocaine-related-sentences-include-weight-filler-material>
78. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
79. Vitcheva V. Cocaine toxicity and hepatic oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2012;19(33):5677-82.
80. Dunwiddie TV. Mechanisms of cocaine abuse and toxicity: an overview. *NIDA Res Monogr*. 1988;88:337-53.
81. Gandilhon M, Janssen É, Palle C. Cocaïne, crack, free base. :5.
82. Graziani M, Antonilli L, Togna AR, Grassi MC, Badiani A, Saso L. Cardiovascular and Hepatic Toxicity of Cocaine: Potential Beneficial Effects of Modulators of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2016;2016. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707355/>
83. Mai HN, Sharma G, Sharma N, Shin E-J, Kim D-J, Pham DT, et al. Genetic depletion of p53 attenuates cocaine-induced hepatotoxicity in mice. *Biochimie*. mars 2019;158:53-61.
84. Mai HN, Lee SH, Sharma G, Kim D-J, Sharma N, Shin E-J, et al. Protein kinase C δ knockout mice are protected from cocaine-induced hepatotoxicity. *Chem Biol Interact*. 5 janv 2019;297:95-108.
85. Labib R, Turkall R, Abdel-Rahman MS. Endotoxin potentiates cocaine-mediated hepatotoxicity by nitric oxide and reactive oxygen species. *Int J Toxicol*. août 2003;22(4):305-16.
86. Labib R, Turkall R, Abdel-Rahman MS. Inhibition of cocaine oxidative metabolism attenuates endotoxin potentiation of cocaine mediated hepatotoxicity. *Toxicology*. 30 sept 2002;179(1-2):9-19.
87. Visalli T, Turkall R, Abdel-Rahman MS. Influence of gender on cocaine hepatotoxicity in CF-1 mice. *Int J Toxicol*. févr 2005;24(1):43-50.
88. Isner JM, Estes NA, Thompson PD, Costanzo-Nordin MR, Subramanian R, Miller G, et al. Acute cardiac events temporally related to cocaine abuse. *N Engl J Med*. 4 déc 1986;315(23):1438-43.
89. Marks V, Chapple P a. L. Hepatic Dysfunction in Heroin and Cocaine Users. *Br J Addict Alcohol Other Drugs*. 1967;62(1-2):189-95.
90. Guollo F, Narciso-Schiavon JL, Barotto AM, Zannin M, Schiavon LL. Significance of alanine aminotransferase levels in patients admitted for cocaine intoxication. *J Clin Gastroenterol*. mars 2015;49(3):250-5.
91. Foie — Wikipédia [Internet]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Foie>
92. Campos Franco J, Martínez Rey C, Pérez Becerra E, González Quintela A. [Cocaine related fulminant liver failure]. *An Med Interna Madr Spain* 1984. juill 2002;19(7):365-7.
93. Kanel GC, Cassidy W, Shuster L, Reynolds TB. Cocaine-induced liver cell injury: comparison of

morphological features in man and in experimental models. *Hepatology* Baltim Md. avr 1990;11(4):646-51.

94. Wanless IR, Dore S, Gopinath N, Tan J, Cameron R, Heathcote EJ, et al. Histopathology of cocaine hepatotoxicity. Report of four patients. *Gastroenterology*. févr 1990;98(2):497-501.

95. Gubbins GP, Schiffman RM, Alapati RS, Batra SK. Cocaine-Induced Hepatonephrotoxicity: A Case Report. :3.

96. Finol HJ, Mondragon DD, Gonzalez YM, Marquez A, Gonzalez N, Paradisi C. Hepatocyte ultrastructural alterations in cocaine users. *J Submicrosc Cytol Pathol*. janv 2000;32(1):111-6.

97. Radin DR. Cocaine-induced hepatic necrosis: CT demonstration. *J Comput Assist Tomogr*. févr 1992;16(1):155-6.

98. Silva MO, Roth D, Reddy KR, Fernandez JA, Albores-Saavedra J, Schiff ER. Hepatic dysfunction accompanying acute cocaine intoxication. *J Hepatology*. mai 1991;12(3):312-5.

99. Perino LE, Warren GH, Levine JS. Cocaine-induced hepatotoxicity in humans. *Gastroenterology*. juill 1987;93(1):176-80.

100. Balaguer F, Fernández J, Lozano M, Miquel R, Mas A. Cocaine-induced acute hepatitis and thrombotic microangiopathy. *JAMA*. 16 févr 2005;293(7):797-8.

101. Sharma R, Kapoor N, Chaudhari KS, Scofield RH. Reversible Fulminant Hepatitis Secondary to Cocaine in the Setting of β -Blocker Use. *J Investig Med High Impact Case Rep* [Internet]. 21 mai 2020 8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243380/>

102. Hiro Otake. Khat [Internet]. 2007 Disponible sur: <https://www.flickr.com/photos/eesti/351579923/>

103. Khat qat assessment of risk to the individual and communities in the uk [Internet]. The British Library. The British Library; Disponible sur: <https://www.bl.uk/collection-items/khat-qat-assessment-of-risk-to-the-individual-and-communities-in-the-uk>

104. Toennes SW, Harder S, Schramm M, Niess C, Kauert GF. Pharmacokinetics of cathinone, cathine and norephedrine after the chewing of khat leaves. *Br J Clin Pharmacol*. juill 2003;56(1):125-30.

105. Odenwald M, Neuner F, Schauer M, Elbert T, Catani C, Lingenfelder B, et al. Khat use as risk factor for psychotic disorders: a cross-sectional and case-control study in Somalia. *BMC Med*. 12 févr 2005;3:5.

106. Feyissa AM, Kelly JP. A review of the neuropharmacological properties of khat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1 juill 2008;32(5):1147-66.

107. Patel NB. « Natural Amphetamine » Khat: A Cultural Tradition or a Drug of Abuse? *Int Rev Neurobiol*. 2015;120:235-55.

108. Consommation confidentielle mais saisies record: le khat s'installe en France. *Le Monde.fr* [Internet]. 1 mars 2013 Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sante/article/2013/03/01/consommation-confidentielle-mais-saisies-record-le-khat-s-installe-en-france_1841224_1651302.html

109. Khat [Internet]. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018 Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548707/>

110. Al-Habori M. The potential adverse effects of habitual use of *Catha edulis* (khat). *Expert Opin Drug Saf*. nov 2005;4(6):1145-54.

111. Orlien SMS, Sandven I, Berhe NB, Ismael NY, Ahmed TA, Stene-Johansen K, et al. Khat chewing increases the risk for developing chronic liver disease: A hospital-based case-control study. *Hepatology* Baltim Md. juill 2018;68(1):248-57.

112. Waters M, Oxner A, Krajden S, Sultanian R. Acute Liver Injury Associated with Khat Use in a 24-Year-Old Male. Case Rep Hepatol [Internet]. 21 nov 2018, 2018. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6280303/>
113. Yildiz H, Komuta M, Monsalve C, Starkel P, Lefebvre C. To chew or not to chew: that's the question. Acta Clin Belg. juin 2016;71(3):187-9.
114. Chapman MH, Kajihara M, Borges G, O'Beirne J, Patch D, Dhillon AP, et al. Severe, acute liver injury and khat leaves. N Engl J Med. 29 avr 2010;362(17):1642-4.
115. Forbes MP, Raj AS, Martin J, Lampe G, Powell EE. Khat-associated hepatitis. Med J Aust. 7 oct 2013;199(7):498-9.
116. Stuyt RJJ, Willems SM, Wagtmans MJ, van Hoek B. Chewing khat and chronic liver disease. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver. mars 2011;31(3):434-6.
117. Classement comme stupéfiants de l'ensemble des drogues de synthèse de la famille des cathinones - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Classement-comme-stupefiants-de-l-ensemble-des-drogues-de-synthese-de-la-famille-des-cathinones-Communiqué/>
118. Les cathinones de synthèse: fiche drogue | www.emcdda.europa.eu [Internet]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones_fr
119. Donnadiou-Rigole H, Peyrière H, Benyamina A, Karila L. Complications Related to Sexualized Drug Use: What Can We Learn From Literature? Front Neurosci. 2020;14:548704.
120. Luethi D, Liechti ME, Krähenbühl S. Mechanisms of hepatocellular toxicity associated with new psychoactive synthetic cathinones. Toxicology. 15 juill 2017;387:57-66.
121. Résumé des caractéristiques du produit - ZYBAN L.P. 150 mg, comprimé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64556383&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
122. Kovács K, Tóth AR, Kereszty EM. [A new designer drug: methylole related death]. Orv Hetil. 19 févr 2012;153(7):271-6.
123. Thehealingeast. English: Red vein kratom leaves with a flower [Internet]. 2018 Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Kratom_leaves.jpg
124. EMCDDA - Kratom [Internet]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom_fr
125. Inscription du kratom sur la liste des psychotropes - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Inscription-du-kratom-sur-la-liste-des-psychotropes-Point-d-Information>
126. Harizal SN, Mansor SM, Hasnan J, Tharakan KJ, Abdullah J. Acute toxicity study of the standardized methanolic extract of *Mitragyna speciosa* Korth in rodent. J Ethnopharmacol. 15 sept 2010;131(2):404-9.
127. Antony A, Lee T-P. Herb-Induced Liver Injury With Cholestasis and Renal Injury Secondary to Short-Term Use of Kratom (*Mitragyna speciosa*). Am J Ther. août 2019;26(4):e546-7.
128. Rivero M, Chang M, Soldevila-Pico C, Lai J, Liu X. Histologic Characterization of Kratom Use-Associated Liver Injury. Gastroenterol Res. févr 2018;11(1):79-82.
129. Mousa MS, Saphien A, Gutierrez J, O'Leary C. N-Acetylcysteine for Acute Hepatitis Induced by Kratom Herbal Tea. Am J Ther. oct 2018;25(5):e550-1.

130. Dorman C, Wong M, Khan A. Cholestatic hepatitis from prolonged kratom use: a case report. *Hepatology* Baltim Md. mars 2015;61(3):1086-7.
131. Kapp FG, Maurer HH, Auwärter V, Winkelmann M, Hermanns-Clausen M. Intrahepatic cholestasis following abuse of powdered kratom (*Mitragyna speciosa*). *J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol*. sept 2011;7(3):227-31.
132. Tayabali K, Bolzon C, Foster P, Patel J, Kalim MO. Kratom: a dangerous player in the opioid crisis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(3):107-10.
133. Kratom-Induced Cholestatic Liver Injury and Its Conservative Management - Christopher T. Fernandes, Umair Iqbal, Sean P. Tighe, Aijaz Ahmed, 2019 [Internet]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2324709619836138>
134. Velardo M. English: injection; paper; drugs; [Internet]. 2011. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heroine_and_syringe.jpg
135. Cadet-Taïrou A, Dambélé S. Héroïne et autres opiacés. :9.
136. DEMARET I, LEMAITRE A, ANSSEAU M. L'héroïne. *Rev Médicale Liège*. juin 2013;(Vol.68, n°5-6):287-93.
137. Hosztafi S. [Heroin addiction]. *Acta Pharm Hung*. 2011;81(4):173-83.
138. L'héroïne [Internet]. Disponible sur: <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/l%e2%80%99h%c3%a9ro%c3%afne>
139. Fragou D, Zanos P, Kouidou S, Njau S, Kitchen I, Bailey A, et al. Effect of chronic heroin and cocaine administration on global DNA methylation in brain and liver. *Toxicol Lett*. 26 avr 2013;218(3):260-5.
140. Pavarin RM, Fioritti A, Sanchini S. Mortality trends among heroin users treated between 1975 and 2013 in Northern Italy: Results of a longitudinal study. *J Subst Abuse Treat*. juin 2017;77:166-73.
141. Heroin. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548690/>
142. Baum MK, Tamargo JA, Ehman RL, Sherman KE, Chen J, Liu Q, et al. Heroin use is associated with liver fibrosis in the Miami Adult Studies on HIV (MASH) cohort. *Drug Alcohol Depend*. 1 mars 2021;220:108531.
143. Ilic G, Karadzic R, Kostic-Banovic L, Stojanovic J, Antovic A. Ultrastructural changes in the liver of intravenous heroin addicts. *Bosn J Basic Med Sci*. févr 2010;10(1):38-43.
144. de Araújo MS, Guerret S, Gerard F, Chossegros P, Chevallier M, Grimaud JA. Quantitative studies on liver fibrosis and alpha-smooth muscle actin expression in heroin abusers. *Cell Mol Biol Noisy--Gd Fr*. juin 1997;43(4):589-96.
145. Trigueiro de Araújo MS, Gérard F, Chossegros P, Guerret S, Barlet P, Adeleine P, et al. Cellular and matrix changes in drug abuser liver sinusoids: a semiquantitative and morphometric ultrastructural study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1993;422(2):145-52.
146. Espace de Disse : définition [Internet]. AquaPortail. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-10608-espace-de-disse.html>
147. SimmeD. English: LSD cherry logo [Internet]. 2016. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:LSD_cherry.png
148. Martinez M, Janssen É. et hallucinogènes de synthèse. :3.
149. Le LSD, effets et dangers sur la santé [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2017. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/Fiche.aspx?doc=lsd-effets-dangers>

150. Lysergide (LSD) drug profile | www.emcdda.europa.eu [Internet]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/lsd_en
151. Materson BJ, Barrett-Connor E. LSD « mainlining ». A new hazard to health. *JAMA*. 19 juin 1967;200(12):1126-7.
152. Riordan SM, Williams R. Liver disease due to illicit substance use. *Addict Biol*. janv 1998;3(1):47-53.
153. Le dico des drogues - GHB [Internet]. Drogues Info Service. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/GHB>
154. Interdiction de l'offre et de la cession au public de la GBL et du 1,4-BD - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Interdiction-de-l-offre-et-de-la-cession-au-public-de-la-GBL-et-du-1-4-BD-Communique>
155. Gérome C. GHB/GBL, poppers et protoxyde d'azote. :4.
156. Clark BM, Schofield RS. Dilated cardiomyopathy and acute liver injury associated with combined use of ephedra, gamma-hydroxybutyrate, and anabolic steroids. *Pharmacotherapy*. mai 2005;25(5):756-61.
157. Oxybate [Internet]. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2016 Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548588/>
158. Flanagan RJ, Ives RJ. Volatile substance abuse. *Bull Narc*. 1994;46(2):49-78.
159. [bulletin_addictovigilance9_site.pdf](http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/bulletin_addictovigilance9_site.pdf) [Internet]. Disponible sur: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/bulletin_addictovigilance9_site.pdf
160. ASUDJournal. Protoxyde d'azote (N2O) et réduction des risques [Internet]. ASUD. 2013. Disponible sur: <http://www.asud.org/2013/01/23/reduction-des-risques-5/>
161. L'usage détourné du protoxyde d'azote, une pratique à risques de plus en plus répandue [Internet]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/lusage-detourne-protoxyde-dazote-une-pratique-risques-de-plus-plus-repandue>
162. Le dico des drogues - Protoxyde d'azote [Internet]. Drogues Info Service. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Protoxyde-d-azote>
163. Gullestrup A, Jensen RB, Bøgevig S, Nilsson PM. [Acute neuropathy and liver injury following the abuse of nitrous oxide]. *Ugeskr Laeger*. 13 mai 2019;181(20).
164. Kétamine : risque d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Ketamine-risque-d-atteintes-hepatiques-graves-lors-d-utilisations-prolongees-et-ou-a-doses-elevees-Point-d-Information>
165. Knooihuizen SAI, Aday A, Lee WM. Ketamine-Induced Sclerosing Cholangitis (KISC) in a Critically Ill Patient with COVID-19. *Hepatol Baltim Md*. 23 nov 2020;
166. Grewal P, Ahmad J. Bile Duct Injury due to Drug Induced Liver Injury. *Curr Hepatol Rep*. 2019;18(3):269-73.
167. Lo RSC, Krishnamoorthy R, Freeman JG, Austin AS. Cholestasis and biliary dilatation associated with chronic ketamine abuse: a case series. *Singapore Med J*. mars 2011;52(3):e52-55.

RESUME en français :

Introduction : L'usage de substances psychoactives (SPA) s'est diversifié depuis plusieurs années, avec une population de consommation hétérogène, et des produits consommés variés. Si le trouble de l'usage et les troubles psychiatriques liés à la consommation sont connus, les complications somatiques le sont moins.

Méthode : Nous avons réalisé une revue de la littérature pour analyser le potentiel hépatotoxique des principales SPA, en dehors des complications hépatiques infectieuses liées aux injections.

Résultats : Parmi les substances que nous avons étudiées, celles qui sont les plus connues pour être à l'origine d'atteintes hépatiques sont la MDMA (également connue sous le nom d'ecstasy), la cocaïne, le Kratom et le khat. La MDMA et la cocaïne sont des substances de plus en plus consommées en particulier par les jeunes, contrairement au khat et kratom dont la consommation reste plus exceptionnelle en France.

Conclusion : les complications somatiques liées à l'usage des SPA participent à leur dangerosité et peuvent avoir une valeur d'alerte. Il est important que les professionnels de santé signalent au centre d'addictovigilance les complications liées à l'usage de SPA afin de réduire les risques et adapter des programmes de prévention.

TITRE et RESUME en anglais

HEPATOBIILIARY EFFECTS OF SUBSTANCES USED BY DRUG USERS: A REVIEW OF THE LITERATURE

Introduction: The use of psychoactive substances (PAS) has diversified over the past several years, with a heterogeneous user population and a variety of products consumed. If the use disorder and the psychiatric disorders related to the consumption are known, the somatic complications are less known.

Method: We conducted a review of the literature to analyze the hepatotoxic potential of the main PAS, apart from infectious hepatic complications related to injections.

Results: Among the substances we studied, those most known to cause liver damage are MDMA (also known as ecstasy), cocaine, kratom and khat. MDMA and cocaine are substances that are increasingly used, particularly by young people, unlike khat and kratom, whose use remains more exceptional in France.

Conclusion: somatic complications related to the use of PAS contribute to their dangerousness and can have a warning value. It is important that health professionals report to the addictovigilance center the complications related to the use of PAS in order to reduce the risks and adapt prevention programs.

DISCIPLINE

Thèse de Pharmacie

MOTS-CLES :

Substances psychoactives, Hépatotoxicité, Hépatite aiguë, Usagers de drogues, Addictovigilance

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Centre d'addictovigilance,

Service de pharmacologie médicale,

Centre de recherche INSERM 1219 Santé des populations - équipe pharmaco-épidémiologie

CHU de Bordeaux

33000 Bordeaux