

LA KÉTAMINE :

indications en psychiatrie et usages détournés

N. DELIMBEUF (1), A. PETIT (2), L. KARILA (3), M. LEJOYEUX (4)

RÉSUMÉ : La kétamine ou chlorhydrate de kétamine est une molécule utilisée comme anesthésiant et antalgique, pouvant également être prescrite en psychiatrie et en addictologie dans certaines indications. Notre revue des articles de langue anglaise publiés à son sujet entre 2003 et 2013 a utilisé les bases de données Medline, Embase, Psycinfo, et Google Scholar ainsi que les mots-clés suivants (seuls ou en association) : kétamine, abus, addiction, dépendance, et usage détourné. Diverses études ont démontré l'apport de la kétamine dans certaines indications en psychiatrie, notamment la prise en charge de l'épisode dépressif majeur et lors de l'électroconvulsivothérapie. D'autres ont rapporté des effets bénéfiques dans le maintien du sevrage thérapeutique en alcool ou aux opiacés. La kétamine semble donc être une molécule prometteuse en psychiatrie et en addictologie, bien qu'aucune autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ces indications n'ait été prononcée. Produit psychostimulant puissant, la kétamine est source d'abus et de dépendance avec des complications somatiques, psychiatriques et cognitives.

MOTS-CLÉS : *Kétamine - Psychiatrie - Addictologie - Usage détourné*

KETAMINE : PSYCHIATRIC INDICATIONS AND MISUSES

SUMMARY : Ketamine or -ketamine hydrochloride- is used as an anesthetic and a painkiller. It may also, in some indications, be prescribed in psychiatry and addictology. A literature review was conducted from 2003 to 2013, in PubMed, Google Scholar, Embase, and PsycInfo, using the following key words (alone or combined) : "ketamine", "abuse", "addiction", "dependence" and "misuse". Various studies have shown the benefit of ketamine in some psychiatric conditions such as major depressive episodes and electroconvulsive therapy. Others have demonstrated beneficial effects in alcohol or opiate abstinence maintenance. Ketamine seems to be a promising molecule in psychiatry and in the treatment of addictions, despite the absence of marketing approval for those specific uses. Being a strong psycho-stimulant, ketamine can be the source of abuse and dependence with somatic, psychiatric and cognitive complications.

KEYWORDS : *Ketamine - Psychiatry - Addictology - Drug misuse - Drug abuse*

NOTE DE LA RÉDACTION

La kétamine est commercialisée en Belgique sous le nom de spécialité Ketalar®. Les seules indications reconnues concernent l'anesthésiologie. La kétamine peut être utilisée comme agent anesthésique unique, comme inducteur d'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques ou encore comme potentialisateur d'agents anesthésiques moins puissants. Les utilisations décrites dans cet article, y compris celles relatives à la psychiatrie, ne sont donc pas des indications actuellement admises en Belgique.

INTRODUCTION

La kétamine est une molécule, faisant partie de la famille des cycloalkylarylamines, appa-

re à partir de 1962 aux Etats-Unis, et synthétisée pour la première fois par Calvin Stevens. Son usage en médecine vétérinaire a été élargi aux anesthésies dans le cadre de la médecine militaire lors des soins prodigués aux soldats américains pendant la guerre du Vietnam. Cette drogue se présente sous la forme d'une poudre cristalline soluble dans l'eau et l'alcool, et est absorbée par différentes voies (orale, nasale, intraveineuse ou intramusculaire). Majoritairement prescrit comme antalgique et anesthésiant, ce produit apparaît dans certaines indications en psychiatrie et en addictologie, et a vu son usage détourné en raison de ses propriétés psychotropes.

Nous avons effectué une revue de la littérature et sélectionné les articles de langue anglaise publiés entre 2003 et 2013 en consultant les bases de données Medline, Embase, Psycinfo, et Google Scholar. Les mots-clés utilisés, seuls ou en association, sont les suivants : kétamine, abus, dépendance, addiction, et usage détourné.

La kétamine possède de nombreuses autorisations de mise sur le marché (AMM) en France (1). Son nom commercial est le Ketalar®, utilisé comme anesthésiant hallucinogène. Ses propriétés bronchoconstrictrices, vasodilatatrices et tachycardisantes sont également utilisées en anesthésie et en réanimation d'urgence. On l'utilise préférentiellement lors des interventions du SAMU, lorsque les anté-

(1) Interne DES, (2) Chef de Clinique Assistant, (4) Professeur, Département de Psychiatrie et d'Addictologie Bichat-Beaujon, Pôle AGAPPP, Service universitaire et sectorisé de Psychiatrie de Maison Blanche, Université Denis Didero. AP-HP, Hôpital Bichat, Service de Psychiatrie, Addictologie, et Tabacologie Paris 75018, France. Université Paris VII, Faculté de Médecine, Paris 75018, France.

(3) Praticien hospitalier, AP-HP, Hôpital Paul Brousse, Centre d'Enseignement, de Recherche, et de Traitement des Addictions, Villejuif 94800, France.

cédents des patients ne sont pas connus, ou encore lorsque la volémie sanguine ne peut être évaluée avec précision. Son effet antalgique à faible dose, et anesthésique à fortes doses, est particulièrement recherché. En pneumologie, elle trouve des indications dans l'asthme et l'obstruction chronique des voies aériennes supérieures (2); en soins palliatifs (3), elle agit sur des douleurs neuropathiques et apporte un meilleur confort aux patients en fin de vie (4). Cependant, la kétamine reste peu utilisée du fait de ses effets indésirables (migraines, nausées, vomissements, confusion, hypertension artérielle, tachycardie, diplopie, aphasie, nystagmus, hyper-salivation, érythème, cauchemars, hallucinations et états dissociatifs) et de l'absence de profondeur de l'anesthésie. Des crises tonico-cloniques ont été rapportées lors d'anesthésies à la kétamine, et suscitent la prudence chez de nombreux prescripteurs.

Sur le plan pharmacologique, la kétamine dont la formule brute est $C_{13}H_{16}ClNO$, est un antagoniste pour des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Sur le plan pharmacocinétique, sa biodisponibilité orale est de 17% et intramusculaire de 93%. Son métabolisme est hépatique, son excrétion est urinaire (90%), et sa demi-vie d'élimination varie entre 2,5 à 3 h.

INDICATIONS DE LA KÉTAMINE EN PSYCHIATRIE

LA KÉTAMINE COMME ANTIDÉPRESSEUR DANS LE CADRE DU SYNDROME DÉPRESSIF EN PREMIÈRE INTENTION

Des recherches portant sur la kétamine comme antidépresseur de première intention sont en cours, mais son usage, dans cette indication, reste controversé (5-8).

Des essais thérapeutiques randomisés, évaluant l'effet antidépresseur d'injections intraveineuses de kétamine hydrochloride *versus* placebo (injection de solution saline), en double insu avec traitement en ordre croisé, ont été menés sur des populations de patients souffrant d'épisode dépressif majeur. Ils ont montré, sur le score MADRS («Montgomery and Asberg Depression Rating Scale»), une efficacité supérieure de la kétamine dès la 110^{ème} minute post-injection (9-10). Cette amélioration clinique était maintenue jusqu'à 7 jours après injection (9). Ces études préliminaires suggèrent que les molécules modulant l'activité des récepteurs NMDA pourraient constituer une piste prometteuse dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (10).

LES EFFETS DE LA KÉTAMINE SUR L'IDÉATION SUICIDAIRE DANS LE CADRE DE LA DÉPRESSION

L'efficacité de la kétamine a été confirmée, chez des patients présentant un syndrome dépressif majeur avec idées suicidaires, par une amélioration significative du score MADRS après injection de kétamine hydrochloride (5 mg/kg). Quelques minutes après la prise de kétamine, l'étude montre une diminution de l'intentionnalité suicidaire et une amélioration sensible du score MADRS ($p = 0,003$). Cette tendance est également retrouvée à 12 jours ($p < 0,001$) (11-12-13). L'injection de faibles doses de kétamine semble provoquer un effet antidépresseur rapide chez des patients souffrant d'épisode dépressif majeur, dès la 2^{ème} heure après l'injection (7). Les patients rapportent une action sur l'anhédonie, l'anxiété et le désespoir (14). L'étude évoque un maintien de l'action antidépresseur à 2 semaines, et une diminution du risque suicidaire à court terme (14). Chez les patients répondeurs à la kétamine, une hyperstimulation de certaines aires corticales cérébrales a été observée pendant la fenêtre d'efficacité (15, 16). Ces recherches suggèrent un bénéfice de la kétamine chez les patients dépressifs, en particulier lors des crises suicidaires. Cependant, il n'existe pas d'AMM concernant l'indication de prescription de la kétamine comme antidépresseur dans le cadre d'un épisode dépressif majeur (17).

LA KÉTAMINE COMME ANTIDÉPRESSEUR DANS LES DÉPRESSIONS RÉSISTANTES

Les effets de la kétamine ont également été étudiés chez les patients souffrant de dépressions résistantes à un traitement antidépresseur bien conduit (18-19-20).

Un essai clinique a été mené pour objectiver les effets de la kétamine, à 24h après une injection, chez des patients souffrant de dépression résistante. Son objectif principal était d'étudier l'effet de la kétamine contre un placebo pharmacologiquement actif, le midazolam (Hypnovel®), sur le score MADRS. Après une fenêtre thérapeutique, une injection unique de kétamine ou de midazolam a été administrée. A 24h post-injection, le score MADRS apparaissait sensiblement amélioré dans le groupe kétamine, avec une différence de 7,95 points. Par ailleurs, le taux de réponse à la kétamine était de 64% parmi les sujets testés (18). Ce travail suggère que la kétamine pourrait constituer une alternative intéressante dans les dépressions sévères et

chroniques pour lesquelles les thérapeutiques classiques ne sont pas efficaces.

Une autre étude s'est penchée sur la durabilité de cet effet antidépresseur chez les patients souffrant de dépression résistante (19). Les participants se sont vus administrer des injections répétées de kétamine, trois fois par semaine, sur une période de 12 jours. Les sujets répondeurs ont été suivis pendant 83 jours. Une corrélation entre l'amélioration du score MADRS 4 heures après la première injection et la durée d'efficacité du traitement avant la rechute est apparue. La durée médiane avant rechute était de 18 jours.

Ces études confirment que la kétamine a une action rapide sur la symptomatologie dépressive, y compris chez les sujets souffrant de dépressions résistantes à des thérapeutiques bien conduites.

LA KÉTAMINE COMME ANTIDÉPRESSEUR CHEZ LES SUJETS BIPOLAIRES SOUFFRANT DE DÉPRESSION RÉSISTANTE

Dans un essai randomisé sur les effets des antagonistes des récepteurs NMDA chez des sujets bipolaires souffrant de dépressions résistantes (21), la kétamine a été testée comme antidépresseur (21). L'essai était randomisé, contrôlé contre placebo, en double aveugle avec «cross-over». L'étude a été conduite d'octobre 2006 à juin 2009, dans une population de 18 sujets présentant les critères diagnostiques du DSMI V d'épisode dépressif majeur dans le cadre de troubles bipolaires. La dépression était résistante à un traitement thymo-régulateur bien conduit (lithium ou valproate de sodium). Les sujets ont alors bénéficié, en plus de leur traitement habituel, d'une injection de kétamine (0,5 mg/kg) dans le groupe test, ou d'une injection de placebo dans le groupe témoin. Les scores selon l'échelle MADRS ont été calculés aux temps : 40, 80, 110, 230 min et 1, 2, 3, 7, 10 et 14 jours post-injection. Dès 40 minutes, une amélioration thymique fut observée chez les sujets recevant la kétamine par rapport aux sujets recevant le placebo ($d = 0,52$, intervalle de confiance à 95% (0,28 - 0,76)). Ces résultats étaient significatifs jusqu'au 3^{ème} jour inclus, et 71% des sujets étaient répondeurs à la kétamine sur les 14 jours d'essai. Cette étude conclut à l'action rapide et efficace de la kétamine sur les symptômes dépressifs dès la 1^{ère} injection, pendant une durée de 14 jours. Cependant, il n'existe pas d'AMM concernant l'indication de prescription de la kétamine comme antidépresseur dans le cadre de la prise en charge du

trouble bipolaire sur un versant dépressif (17-21).

EFFETS POTENTIALISATEURS DE LA KÉTAMINE DANS L'ÉLECTRO-CONVULSIVO-THÉRAPIE

D'autres études ont testé la kétamine en tant qu'anesthésiant potentialisateur des effets de l'électroconvulsivothérapie (ECT) chez des patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs (22). Elles montrent que de faibles doses de kétamine injectées en pré-anesthésie induisent des réponses plus rapides aux électroconvulsivothérapies. Le nombre de séances d'ECT nécessaires pour constater une amélioration thymique était inférieur chez les sujets ayant bénéficié d'une pré-anesthésie par kétamine (22). Ces derniers sont, par ailleurs, plus répondeurs aux ECT que les autres (22).

Dans le même registre, des essais thérapeutiques ont vu le jour chez des patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs résistant aux séances d'ECT réalisées sous méthohexital (molécule de référence aux USA pour la pratique des ECT). Chez ces non-répondeurs, une seconde série de séances d'ECT a été réalisée sous kétamine. Une meilleure réponse à l'électroencéphalogramme (EEG) et une amélioration thymique ont été rapportées après passage à la kétamine (23).

Dans un essai clinique comparant l'efficacité des ECT sous propofol seul (le propofol étant la molécule de référence en Europe pour la pratique des ECT), sous kétamine seule et, enfin, sous kétamine + propofol, la réponse au traitement est supérieure lorsque l'anesthésie combine propofol et kétamine (24). Finalement, il semblerait qu'il y ait moins d'effets secondaires, notamment en termes de confusion et de troubles cognitifs au réveil, après une anesthésie par kétamine, comparativement aux anesthésies par méthohexital ou propofol (23, 24).

Il s'agit de résultats préliminaires devant être confirmés par des explorations complémentaires.

INDICATIONS DE LA KÉTAMINE EN ADDICTOLOGIE

RÔLE DE LA KÉTAMINE DANS LE TRAITEMENT DE L'ALCOOLO-DÉPENDANCE

Une étude russe a proposé de tester l'apport de la kétamine dans la prise en charge de l'alcoolodépendance (25). L'association d'infusions de kétamine à une psychothérapie de

soutien a été proposée à de nombreux patients afin de mesurer l'effet sur l'abstinence à long terme (25). Les résultats sont significativement supérieurs à ceux des psychothérapies classiques : le «craving» est diminué et les rechutes sont plus rares (25).

RÔLE DE LA KÉTAMINE DANS LE MAINTIEN DE L'ABSTINENCE EN HÉROÏNE CHEZ LES SUJETS DÉPENDANTS AUX OPIACÉS

Une autre étude a évalué l'efficacité de la kétamine sur le maintien de l'abstinence chez des patients sevrés en opiacés, auparavant dépendants à l'héroïne (26). Ainsi, 72 patients sevrés en héroïne, et suivis sur le plan addictologique, ont été répartis en deux groupes qui ont reçu des doses différentes de kétamine à intervalles réguliers pendant 2 ans. Pour le premier, des doses psychodysléptiques (2 mg/kg IM) furent utilisées; pour le second, des doses non psychodysléptiques (0,2 mg/kg IM) furent testées. Le groupe bénéficiant des fortes doses de kétamine a montré des résultats significativement supérieurs en termes de maintien de l'abstinence et de «craving» (26). De plus, des sessions répétées de psychothérapie associées à des infusions de kétamine permettent une abstinence totale pour 50% des sujets testés (27). Enfin, d'autres travaux soulignent le maintien de l'abstinence parmi les dépendants aux opiacés sous prescription de kétamine (29), sans qu'il existe d'AMM dans cette indication (17).

RÔLE DE LA KÉTAMINE DANS LE SEVRAGE AUX OPIACÉS

Aux Etats-Unis, des cliniques proposent aux patients dépendants aux opiacés, des sevrages thérapeutiques sous anesthésie générale à la kétamine, pendant laquelle un traitement par antagoniste des récepteurs opioïdes est administré (28). Un sevrage brutal en opiacés est alors réalisé. Ces pratiques se basent sur des essais thérapeutiques randomisés, en double insu, et contrôlés kétamine contre placebo (28). L'un d'entre eux a été mené sur une population de 58 patients présentant une dépendance à l'héroïne, et consommateurs au moment de l'essai. Ces sujets ont reçu, sous anesthésie générale, un antagoniste des récepteurs opioïdes avec, pour le groupe 1 : de la kétamine à faibles doses (0,5 mg/kg/h), et, pour le groupe 2, un placebo. Les fonctions vitales (cardiovasculaire, respiratoire, rénale et dosage du cortisol sanguin) furent surveillées en cours d'anesthésie, afin d'objectiver les signes précoces de sevrage. De plus, le score «Subjective and Objective Opiate withdrawal

Scale» (outil permettant, grâce à un questionnaire et au recueil de données cliniques, l'évaluation de l'intensité du syndrome de sevrage) a été calculé 48 heures après l'anesthésie. Le sevrage en opiacés était mieux toléré lors de l'anesthésie et à 48 heures dans le groupe kétamine que dans le groupe placebo (28). D'autres études confirment d'ailleurs que la kétamine augmente la tolérance au sevrage en opiacés, atténue les signes de sevrage, et permet une diminution de la rechute (29).

LES USAGES DÉTOURNÉS DE LA KÉTAMINE

La kétamine a fait l'objet de nombreux usages détournés, dès les années 1970, aux Etats-Unis, et, à partir des années 1980, en Europe (30). Elle est aujourd'hui principalement consommée en Amérique du Nord et en Asie du Sud-Est (31, 32). Cet usage détourné de la kétamine touche les populations de jeunes, issus du milieu festif et amateurs de substances psychoactives (33-34).

En ce qui concerne l'usage récréatif de la kétamine en France, une étude épidémiologique, menée sur 250 personnes (34), a montré que 2/3 des consommateurs sont des hommes (64%), issus du milieu festif (99,5%) (rave party, free party ou teknival). Ils sont, pour la plupart, célibataires (70%), sans enfants (91%), et sans emploi (68%). L'âge moyen est de 24 ans, et la première consommation a lieu à 22 ans en moyenne. La consommation de kétamine s'inscrit, pour une grande majorité de l'échantillon, dans une polydépendance (34).

En Asie du Sud-Est, des études rapportent également un usage à visée festive, la kétamine est alors consommée seule ou en association avec d'autres produits illicites (31, 32, 35, 36).

Ses dénominations sont multiples chez les usagers : Kéta, Ket, K, Spécial K, Spé, Poudre d'ange, Ketty, Kit kat, Vitamine K. Plusieurs modes d'utilisation sont décrits : l'inhalation (sniff), l'injection intraveineuse, et l'infusion (ingestion après dilution dans un liquide : eau ou alcool) (37). L'inhalation semble être le mode d'utilisation majoritairement préféré (34).

L'INTOXICATION AIGUË À LA KÉTAMINE OU OVERDOSE

L'overdose en kétamine comprend une phase de coma d'une durée de 10 à 40 minutes au cours de laquelle un score de Glasgow de 3 est observé. Le sujet ne présente alors ni réponse verbale, ni réponse motrice oculaire. Survient, ensuite, une phase hallucinatoire durant de 4 à 6 heures au cours de laquelle la personne présente

une perte de coordination motrice, un état de dissociation avec dépersonnalisation et déréalisation (des sensations de sustentation hors de leur propre corps sont souvent rapportées par les sujets en ayant fait l'expérience). Lors de cette phase, les blessures sont fréquentes (dues aux propriétés anesthésiantes de la kétamine), ainsi que des pneumopathies d'inhalation et des arrêts cardiaques (33, 34-38).

L'EXPÉRIENCE DE MORT IMMINENTE (38)

La kétamine fait également l'objet d'usages détournés dans le but d'éprouver «l'expérience de mort imminente», dite «K-hole». Les sujets consomment une quantité quasi-létale de kétamine, sans association à d'autres produits, dans un environnement calme. Ils présentent alors des hallucinations visuelles et acoustico-verbales, des cauchemars, un état dissociatif avec déréalisation et dépersonnalisation. Cet état se prolonge pendant plusieurs heures, alors qu'une amnésie antérograde et rétrograde de quelques heures à plusieurs jours est décrite (38).

CONSÉQUENCES ET COMPLICATIONS DE L'USAGE DÉTOURNÉ

SOMATIQUES

L'abus de kétamine serait à l'origine d'une altération des performances cognitives comme le traitement de l'information, les capacités d'attention et de concentration ainsi que la mémoire (39-41). Ces déficits pourraient persister plusieurs mois après l'arrêt.

Des inflammations chroniques des voies urinaires et de la vessie ont été rapportées (38, 40-43). Elles peuvent entraîner une insuffisance rénale chronique par nécrose papillaire et des cystites interstitielles aseptiques, se traduisant cliniquement par des brûlures mictionnelles et une pollakiurie sévère (38-41). La capacité vésicale peut se réduire de manière spectaculaire lors de prise massives de kétamine nécessitant parfois des interventions chirurgicales afin de restituer une capacité vésicale satisfaisante (44). Ces complications sont réversibles à l'arrêt de la consommation (45). De plus, des observations récentes ont rapportés des cas d'hépatotoxicité et de lésions cérébrales objectives par l'imagerie fonctionnelle (39).

PSYCHIATRIQUES

Un usage régulier de kétamine peut favoriser l'apparition de pharmacopsychoses chez

des patients ne présentant pas d'antécédents. Les idées délirantes les plus retrouvées sont à thèmes de référence et de persécution. Il n'existe pas de données sur la dose seuil responsable, la latence d'apparition et la durée des troubles. Par ailleurs, des effets «flash-back» ont été relatés : l'utilisateur se trouve brièvement replacé dans l'état généré par la consommation de kétamine sans en prendre et ce, plusieurs mois après la dernière consommation (39-41).

STATUT LÉGAL

En France, la kétamine a été classée comme appartenant à la classe des stupéfiants par un arrêté du 16 août 2001 publié au Journal Officiel du 25 août 2001 (47). Le fait d'acheter, de vendre, de posséder, de consommer ou de voler de la kétamine pour un usage récréatif est une infraction criminelle (14, 48).

En Belgique, le produit est soumis à la réglementation générale sur les substances stupéfiantes et ne peut être utilisé qu'en milieu hospitalier.

DISCUSSION

La kétamine apparaît comme une alternative crédible en psychiatrie. De nombreux essais évoquent l'hypothèse de sa pertinence dans la prise en charge des troubles de l'humeur et de la maladie addictive (5, 6, 13, 17, 23). Les antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate, avec la kétamine comme antagoniste le plus pur, se révèlent être d'excellents antidépresseurs «d'urgence» chez les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs, tout particulièrement ceux présentant une intentionnalité suicidaire. Ils entraînent une réponse plus rapide au traitement, dès les premiers jours suivant la prise du médicament, alors que les antidépresseurs classiques ont généralement un délai d'action de plusieurs jours à plusieurs semaines. L'importance des effets psychoactifs, le risque d'abus et de dépendance, même à faible dose, et d'apparition de syndrome dissociatif transitoire incitent à la prudence lors de sa prescription. Cette précaution s'applique, tout particulièrement, aux patients dépendants à l'héroïne qui utilisent le produit comme substitutif aux effets psychotropes des opiacés. Donc, un traitement par kétamine à dose psychodysleptique chez des anciens dépendants à l'héroïne ou à l'alcool pose la question du bien-fondé de ces essais, les sujets risquant de développer une addiction à une nouvelle substance : la kétamine. Quant à l'indication de la kétamine dans le maintien de

l'abstinence aux opiacés, aucun essai thérapeutique comparatif avec les molécules de référence actuellement utilisées en France (méthadone, Subutex®, Suboxone®) n'a été réalisé jusqu'ici.

De plus, nous connaissons les effets indésirables de la prise de kétamine au long cours, puisque nous avons désormais suffisamment de recul, en partie grâce aux usages détournés répétés. Les insuffisances rénales et les cystites interstitielles chroniques aseptiques sont des effets secondaires graves qu'il ne faut pas négliger.

Par ailleurs, dans les années 1990, une équipe américaine a injecté, de manière répétée, de la kétamine à des souris : des altérations neuronales de certaines parties du cortex cérébral ont été observées. L'extrapolation au modèle humain n'a cependant jamais été concrètement démontrée (48). Par conséquent, une neurotoxicité corticale et médullaire n'est pas exclue. Il est donc impératif d'évaluer la balance bénéfique / risque de la kétamine avant les essais thérapeutiques, mais aussi avant une éventuelle autorisation de mise sur le marché de cette thérapeutique.

Par ailleurs, le risque d'usages détournés nous fait nous interroger sur la pertinence de ces essais. L'usage de la kétamine comme drogue en France reste anecdotique, mais on peut se demander si cette molécule, distribuée à grande échelle pour le traitement des troubles thymiques et addictologiques, ne fera pas l'objet de nombreux usages détournés et de trafic. Nous avons à l'esprit les exemples du Rivotril® et du Rohypnol®, médicaments qui ont vu leurs indications très restreintes du fait des nombreux détournements et de leur revente au marché noir. Par ailleurs, la kétamine est déjà considérée comme un stupéfiant et fait l'objet d'une délivrance surveillée et sécurisée dans de nombreux pays.

CONCLUSION

La kétamine, molécule utilisée comme anesthésiant à fortes doses et comme antalgique à faibles doses, apparaît comme une alternative crédible en psychiatrie et en addictologie dans certaines indications. Son implication dans le traitement de la dépression résistante chez les patients bipolaires, en «association aux gold standards» thymorégulateurs, est très prometteuse. La prescription de kétamine comme antidépresseur en monothérapie chez des patients présentant un syndrome dépressif majeur avec idéations suicidaires permet une amélioration thymique rapide. Son indication lors de la crise suicidaire est discutée sans qu'aucun consensus n'ait pu être obtenu. De plus, son apport dans l'électro-convulsivothérapie a

été proposé ainsi que dans la prise en charge du sevrage thérapeutique à l'alcool et aux opiacés. En effet, des travaux ont rapporté une diminution des manifestations cliniques du sevrage et de leur intensité, ainsi qu'une aide au maintien de l'abstinence au long cours. La kétamine semble donc être une molécule prometteuse, bien qu'aucune autorisation de mise sur le marché (AMM) n'ait été prononcée dans ces indications.

Enfin, il ne faut pas négliger ses usages détournés, parfois très fréquents dans certains pays, pouvant être à l'origine de complications somatiques et psychiatriques. Ce risque d'abus et de dépendance doit alerter et sensibiliser les professionnels de la santé lors de la prescription de kétamine afin de diminuer le risque de mésusage et de complications.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aubrun F, Paqueron X, Riou B, et al.— La Kétamine. *Conférences d'actualisation*, 2000, 279-291. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, et SFAR.
2. Jat KR, Chawla D.— Ketamine for management of acute exacerbations of asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11:CD009293.
3. Prommer EE.— Ketamine for pain: an update of uses in palliative care. *J Palliat Med*, 2012, 15, 474-483.
4. Soto E, Berger AM, Stewart DR, et al.— Oral ketamine in the palliative care setting: a review of the literature and case report of a patient with neurofibromatosis type 1 and glomus tumor-associated complex regional pain syndrome. *Am J Hosp Palliat Care*, 2012, 29, 308-311.
5. Kavalali ET, Monteggia LM.— Synaptic mechanisms underlying rapid antidepressant action of ketamine. *Am J Psychiatry*, 2012, 169, 1150-1156.
6. Dolgin E.— Rapid antidepressant effects of ketamine ignite drug discovery. *Nat Med*, 2013, 19, 8-11.
7. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, et al.— NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*, 2011, 475, 91-95.
8. Aan het Rot M, Collins KA, Mathew SJ, et al.— Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 2010, 67, 139-145.
9. Zarate CA Jr, Singh JB, Manji HK, et al.— A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen*, 2006, 63, 856-864.
10. Berman RM, Cappiello A, Krystal JH, et al.— Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 2000, 47, 351-354.
11. Larkin GL, Beautrais AL.— A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14, 1127-1131.
12. Miner JR, Gray RO, McGill JW, et al.— Randomized clinical trial of propofol versus ketamine for procedural sedation in the emergency department. *Acad Emerg Med*, 2010, 17, 604-611.

13. Price RB, Nock MK, Mathew SJ, et al.— Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 2009, **66**, 522-526.
14. DiazGranados N, Ibrahim LA, Zarate CA Jr, et al.— Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2010, **71**, 1605-1611.
15. Cornwell BR, Salvatore G, Zarate CA, et al.— Synaptic potentiation is critical for rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*, 2012, **72**, 555-561.
16. Valentine GW, Mason GF, Sanacora G, et al.— The antidepressant effect of ketamine is not associated with changes in occipital amino acid neurotransmitter content as measured by [(1)H]-MRS. *Psychiatry Res*, 2011, **191**, 122-127.
17. Notice scientifique KETALAR®.
18. Murrough JW, Iosifescu DV, Mathew SJ, et al.— Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 2013, **170**, 1134-1142.
19. Murrough JW, Perez AM, Iosifescu DV, et al.— Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*, 2013, **74**, 250-256.
20. Mathew SJ, Shah A, Murrough JW, et al.— Ketamine for treatment-resistant unipolar depression : current evidence. *CNS Drugs*, 2012, **26**, 189-204.
21. Diazgranados N, Ibrahim L, Zarate CA Jr, et al.— A Randomized Add-on Trial of an N-methyl-d-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Arch Gen Psy*, 2010, **67**, 793-802.
22. Goforth HW, Holsinger T.— Rapid relief of severe major depressive disorder by use of preoperative ketamine and electroconvulsive therapy. *J ECT*, 2007, **23**, 23-25.
23. Krystal AD, Weiner RD, Dean MD, et al.— Comparison of seizure duration, ictal EEG, and cognitive effects of ketamine and methohexital anesthesia with ECT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2003, **15**, 27-34.
24. Wang X, Chen Y, Zhang C, et al.— Effects of Propofol and ketamine as combined anesthesia for electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder. *J ECT*, 2012, **28**, 128-132.
25. Krupitsky EM, Grinenko AY.— Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research. *J Psychoactive Drugs*, 1997, **29**, 165-183.
26. Krupitsky EM, Burakov AM, Grinenko AY, et al.— Single versus repeated sessions of ketamine-assisted psychotherapy for people with heroin dependence. *J Psychoactive Drugs*, 2007, **39**, 13-19.
27. Winkelman M, Roberts T.— *Psychedelic Medicine : New Evidence for Hallucinogens as Treatments*, 2007, **2**, 103-108.
28. Jovaisa T, Laurinenas G, Ivaskевичius J, et al.— Effects of ketamine on precipitated opiate withdrawal. *Medicina*, 2006, **42**, 625-634.
29. Herman BH, Vocci F, Bridge P.— The effects of NMDA receptor antagonists and nitric oxide synthase inhibitors on opioid tolerance and withdrawal. Medication development issues for opiate addiction. *Neuropsychopharmacology*, 1995, **13**, 269-293.
30. Richard D, Senon J-L, Valleur M.— *Dictionnaire des drogues et des dépendances*, Editions Larousse, 2004.
31. Ng SH, Tse ML, Lau FL, et al.— Emergency department presentation of ketamine abusers in Hong Kong: a review of 233 cases. *Hong Kong Med J*, 2010, **16**, 6-11.
32. Chakraborty K, Neogi R, Basu D.— Club drugs: review of the 'rave' with a note of concern for the Indian scenario. *Indian J Med Res*, 2011, **133**, 594-604.
33. Winstock AR, Mitcheson L.— New recreational drugs and the primary care approach to patients who use them. *BMJ*, 2012, **15**, 344.
34. Reynaud-Maurupt C, Akoka S.— Usage détournés de la ketamine en France 2001- 2003. *Rapp Obs Fran Drogues Toxicol*, 2004.
35. Hautefeuille M, Véléa D.— *Les drogues de synthèse*. Presses Universitaires de France, 2002.
36. Zhang Y, Lu C, Kang L.— Gender differences in abusers of amphetamine-type stimulants and ketamine in southwestern China. *Addict Behav*, 2013, **38**, 1424-1430.
37. Dargan PI, Wood DM.— Recreational drug use in the Asia Pacific region: improvement in our understanding of the problem through the UNODC programmes. *J Med Toxicol*, 2012, **8**, 295-299.
38. Wilkins LK, Girard TA, Cheyne JA.— Anomalous bodily-self experiences among recreational ketamine users. *Cogn Neuropsych*, 2012, **17**, 415-430.
39. Liao Y, Tang J, Hao W, et al.— Alterations in regional homogeneity of resting-state brain activity in ketamine addicts. *Neurosci Lett*, 2012, **522**, 36-40.
40. Yiu-Cheung C.— Acute and chronic toxicity pattern in ketamine abusers in Hong Kong. *J Med Toxicol*, 2012, **8**, 267-270.
41. Morgan CJ, Duffin S, Curran HV, et al.— Neurocognitive function and schizophrenia-proneness in individuals dependent on ketamine, on high potency cannabis ('skunk') or on cocaine. *Pharmacopsychiatry*, 2012, **45**, 269-274.
42. Turkish A, Luo JJ, Lefkowitz JH, et al.— Ketamine abuse, biliary tract disease and secondary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, 2013, **58**, 825-827.
43. Chen JL, Cha TL, Meng E, et al.— Renal infarction secondary to ketamine abuse. *Am J Emerg Med*, 2013, **31**, 115.
44. Morgan CJ, Curran HV.— Ketamine use : a review. *Addiction*, 2012, **107**, 27-38.
45. Wei YB, Yang JR.— Dependence and urinary symptoms among recreational ketamine users. *BJU Int*, 2013, **111**, 21-22.
46. Gray T, Dass M.— Ketamine cystitis : an emerging diagnostic and therapeutic challenge. *Br J Hosp Med*, 2012, **73**, 576-579.
47. Société française d'anesthésie Réanimation, législation concernant la kétamine, <http://www.sfar.org/article/69/legislation-concernant-la-ketamine>.
48. Mission interministerielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie – MILDT- kétamine <http://www.drogues.gouv.fr/drogues-illicites/ketamine/>
49. Olney JW, Price MT.— Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science*, 1989, **244**, 1360-1362.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr M. Lejoyeux, Service de Psychiatrie, Addictologie et Tabacologie, PARIS 75018, France.
Email : michel.lejoyeux@aphp.fr