

La Kétamine, à la croisée des chemins.

Anesthésiant, antalgique, antidépresseur,
Psychédélique, dissociatif et empathogène :
La kétamine, des Raves parties, au cabinet
du psychiatre.

Docteur Christian SUEUR

Psychiatre

CSAPA AID – Ussap, Carcassonne

Groupe de Recherche et d'Etudes Cliniques sur les Cannabinoïdes

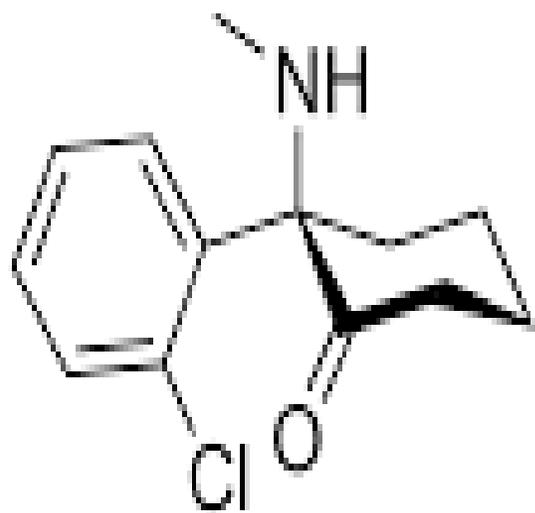
Colloque RESPADD – SFP ,

Dôle, Jura, jeudi 4 juin 2021

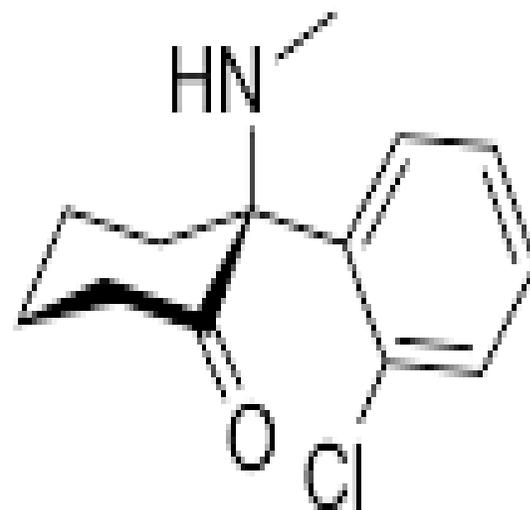
L'Histoire médicale de la Kétamine

- La Kétamine a été synthétisée en 1962 dans le Laboratoire américain Parke-Davis.
- Un des objectifs recherchés était de trouver une alternative à la phencyclidine (PCP), un anesthésiant très efficace, mais présentant des risques cardiovasculaires, des effets "délirogènes", et une pharmacodynamie très "longue".
- La PCP ("*angel dust*") avait été retirée du commerce et de la pharmacopée officielle du fait de la puissance de ses effets hallucinogènes et délirogènes.
- Elle se présente sous la forme de deux énantiomères (c'est à dire deux formes moléculaires "en miroir").
- C'est la (S)-Kétamine qui est la plus efficace sur le plan analgésique et antalgique, et qui est utilisée en médecine.
- La (R)-K est semble-t-il à l'origine des effets hallucinogènes, et elle responsable de l'effet "psychédélique" utilisable en psychothérapie.

YANG C., YANG J., LUO A. HASHIMOTO K. : Molecular and cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine enantiomers and its metabolites, *Translational Psychiatry*, 2019, 9, 280, 1-11. Doi : 10.1038/s41398-019-0624-1



(R)-(+)



(S)-(-)

La Kétamine fait partie des arylcyclohexylamines

- Elle est classée dans les anesthésiques "dissociatifs" : elle produit une analgésie (diminution de la douleur) profonde et une amnésie (perte de mémoire) sans ralentissement du rythme cardiaque et respiratoire. L'action est rapide (5 mn après une injection IV), et sa durée d'action courte (une heure).
- C'est donc devenue une substance anesthésique utilisée chez des sujets "fragiles" : enfants (autorisation dès 1970 par la FDA) et personnes âgées, et dans des situations "instables" (anesthésiant en situation de travail "humanitaire", ou "au front", en médecine militaire,). Sa deuxième indication en médecine est celle d'anesthésiant dans les douleurs chroniques.
- Il est également utilisé comme un anesthésiant vétérinaire.
- Son apparition comme drogue "festive" date du milieu des années 90.

L'exploration de la kétamine en tant qu'agent psychothérapeutique commença à la fin des années 1960, par le chercheur J. Lilly qui conduisit une recherche sur les EMC provoqués par la kétamine et détermina la relation dose/effets.

- LILLY J. : "*The Center of the Cyclone. An Autobiography of Inner Space*", 1972, New York, Bantam Books.

Puis ce sont E. Khorramzadeh et A.O Lofty qui furent les premiers à étudier l'usage de la kétamine en psychiatrie en 1973, pour des dépressions, des états anxieux, des phobies, des troubles obsessionnels compulsifs, des conversions hystériques, des hypocondries et des troubles psycho-fonctionnels.

- KHORRAMZADEH E., LOFTY A.O. : "The use of ketamine in psychiatry", *Psychosomatics*, 1973, 14, 344.

Ensuite c'est A.E. Fontana qui utilisa le premier la kétamine comme appoint à une psychothérapie antidépressive, en provoquant un fort niveau de "régression" psychique.

- FONTANA A.E. : Clinical use of hallucinogenic drugs, in *Proceedings of The Third World Congress of Psychiatry*, 1963, vol 2, 942-944, University of Toronto Press.

Enfin, c'est le psychiatre mexicain Salvador Roquet (1974), qui le premier publia sur l'utilisation groupale de la kétamine comme élément central d'une "thérapie psychédélique" (parallèlement à l'utilisation de la mescaline (peyote), de la psilocybine, du LSD, de la datura et des graines de Morning Glory (LSA)).

La kétamine fut progressivement reconnue pour ses propriétés antidépressive, dans le champ de la psychopharmacologie et de la neurobiologie, autour des recherches sur le système glutamatérgique, et le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Mais ce n'est pas à partir du domaine marginal des thérapies psychédéliques, qui disparurent avec l'interdiction des substances psychédéliques au début des années 70, que fut mis en évidence de façon consensuelle, cette activité antidépressive.

C'est le chercheur américain John Krystal qui publia la première étude clinique mettant en évidence les effets antidépresseurs de la kétamine.

Ces observations furent reliées aux constatations faites dans plusieurs pays, par des anesthésistes et des chirurgiens, que la kétamine produisait un meilleur "réveil" des anesthésies opératoires chirurgicales, sur le plan de l'humeur, que les autres anesthésiants.

De même, la douleur post-opératoire était également plus faible.

Dans le même temps, certains "réveils" s'accompagnaient d'états hallucinatoires transitoires.

C'est dès la fin des années 90 qu'il est démontré que la kétamine est efficace contre les dépressions résistantes aux antidépresseurs "classiques", et que son action améliore également la persistance des effets antidépresseurs de l'électro-convulsivo-thérapie (ECT).

Kétamine et psychose

- Les chercheurs en neurosciences qui travaillaient sur les bases neurophysiologiques des états psychotiques, avaient d'abord émis, dans la suite des premiers travaux avec les LSD, l'hypothèse des "*psychose models*", et la théorie sérotoninergique de la schizophrénie.
- Après, les travaux sur les psychoses induites par les amphétamines, conduisent à l'*hypothèse dopaminergique de la schizophrénie*, qui devint alors prédominante.
- Lorsque furent observées les premiers états délirants aigus, hallucinatoires et délirants, provoqués par l'"*angel dust*" (PCP,) puis par de fortes doses de kétamine, ou par des doses ordinaires en anesthésie, sur des sujets "fragiles", ce fut le tour de la kétamine, et certains chercheurs attribuèrent la schizophrénie à un dysfonctionnement des systèmes glutamatergiques : les analyses neurophysiologiques pratiquées sur des sujets schizophrènes allèrent dans ce sens : "*The observation that PCP and ketamine are NMDA antagonists together with the findings of lower levels of glutamate (by about 50%) in cerebro-spinal fluid samples from schizophrenic patients compared to controls gave rises to the "glutamate hypothesis of schizophrenia"*" (Kim et al.).
- Mais les recherches les plus récentes mettent en évidence une importante affinité concomitante de la PCP et de la Kétamine pour les récepteurs D2 à la dopamine, et diminuent de fait l'importance de cette "hypothèse glutamatergique de la schizophrénie".

- LUBY E.D., COHEN B.D., ROSENBAUM F., GOTTLIEB J., KEMLETT R. : Study of a new schizophrenomimetic drug, sernyl, *Archives of Neurology & Psychiatry*, 1959, 81, 363-369.
- LUBY E.D., GOTTLIEB J.S., COHEN B.D., ROSENBAUM F., DOMINO E.F. : Model psychoses and schizophrenia, *American Journal of Psychiatry*, 1962, 119, 61-67.
- KIM J.S., KORNHUBER H.H., SCGHMIDT-BURGK W., HOLZMULLER B. : Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia, *Neuroscience Letters*, 1980, 20, (3), 379–382.
- JAVITT D.C., ZUKINS R. : Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia, *American Journal of Psychiatry*, 1991, 148, 1301-1308.
- JAVITT D.C., ZUKIN S.R., HERESCO-LEVY U., UMBRICH D. : Has an angel shown the way ? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, 2012, 38, (5) 958-966.
- LATHI A.C., KOFFEL B., LaPORTE D., TAMMINGA C.A. : Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia, *Neuropsychopharmacology*, 1995, 13, (1), 9-19.
- KAPUR D., MAMO D. : Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors, *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2003, 27, 1981-1990.

- PAPARELLI A., Di FORTI M., MORRISON P.D., MURRAY R.M. : Drug-induced psychosis : how to avoid star gazing in schizophrenia research by looking at more obvious sources of light, *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2011, 5, (1), 1-9.
Doi : 10.3389/fnbeh.2011.00001
- MURRAY R.M., PAPARELLI A., MORRISON P.D., MARCONI A., Di FORTI M. : What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis ? *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 2013, 162, (7), 661-670.
- OLIVEIRA J.P., MACHADO-de-SOUZA J.P., BAKER G.B. et al. : Targeting the NMDA receptor-nitric oxide-cyclic GMP pathway to develop non-dopaminergic antipsychotic medications for schizophrenia, *Revista Brasileira Psiquiatria*, 2011, 33, 223-224.
- KOKKINO M., IRVINE E.E., BONSALE D.R., NATESAN S., WELLS L.A., SMITH M., GLEGOLA J., PAUL E.J., TOSSELL K., VERONESE M., KHADAYATE S., DEDIC N., HOPKINS S.C., UNGLESS M.A., WITHERS D.J., HOWES O.D. : Reproducing the dopamine pathophysiology of schizophrenia and approaches to ameliorate it : a translational imaging study with ketamine, *Molecular Psychiatry*, 2020, 1-15.
Doi : 10.1038/s41380-020-0740-6
- LISEK M., FERENC B., STUDZIAN M. et al. : Glutamate Deregulation in Ketamine-Induced Psychosis – A Potential Role of PSD95, NMDA Receptor and PMCA interaction, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2017, 11, 181, 17 p.

Ma rencontre avec la Kétamine

- C'est en 1997, suite à une demande "de collaboration" de Techno Plus, l'association Médecin du Monde a créé les "missions Raves", pour élaborer des méthodes de "Réduction des Risques" dans les Raves parties :
- d'une part, nous avons pu observer les effets puissants de la kétamine "sniffée" par les voyageurs anglais, à l'origine de l'organisation de free-party
- Et d'autre part, j'ai pu découvrir dans la littérature internationale, l'utilisation de la kétamine dans le traitement des addictions (opiacés et alcool, essentiellement) par l'équipe médicale de Evgeny Krupitsky, à Saint Petersburg, en Russie.

Usages « festif » ou psychédélics

- L'usage de kétamine à des fins récréatives est en train de se répandre largement dans nombre de pays occidentaux.
- Les effets habituellement recherchés par les consommateurs, qualifiés par eux de plaisants ou agréables, sont des sensations d'euphorie, de flottement, d'irréalité, de rêves colorés, de perceptions d'images psychédélics ou de révélations mystiques.
- D'autres effets sont plutôt négatifs, retardés et peuvent être dangereux pour les usagers : ce sont les troubles cognitifs et mnésiques⁸⁷, les troubles de l'humeur et du comportement, les délires hallucinatoires, ou cauchemars terrifiants, les états d'agitation, constituants de véritables « bad trips » similaires à ceux causés par le LSD ; les utilisateurs nomment ces états désagréables des « K-hole », des trous noirs. Des phénomènes de « flash-back » (récurrences d'états pénibles et angoissants), sont également décrits, comme avec le LSD ou le PCP.
- Il s'agit d'un hallucinogène majeur : « comparé à la MDMA, la « vitamine K » a 10 fois plus d'effets. Alors que chacun de ceux qui apprécie l'ecstasy s'entendent à parler de sa « douceur », les « K people » finissent toujours par évoquer la « force », la puissance de la kétamine. » (STEVENS J. : *Storming heaven : LSD and the American Dream*, London, Paladin, 1989).
- *Dr Sueur et al. : Les usages thérapeutiques des hallucinogènes, Théma, 2000.*

De rares cas de convulsions, de détresses respiratoires ou de coma (en association avec d'autres produits, ou en surdoses), ont été décrits. Mais la dangerosité est dominée par le risque d'accidents liés à ses caractéristiques anesthésiantes et dissociatives (utilisateurs se brûlant, ou faisant des chutes lors des états d'ivresse agitée du « trip de kétamine »).

Quoiqu'il en soit, la consommation concomitante de dépresseurs du système nerveux central augmente les risques (benzodiazépines, barbituriques, alcool, opiacés ...).

Il semble que les troubles cardio-vasculaires n'apparaissent que sur des terrains prédisposés; les antécédents d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'accident vasculo-cérébral constituent donc des contre-indications.

La kétamine est utilisée depuis plus de 25 ans aux Etats-Unis; elle se présente sur le marché noir sous forme de capsules, de tablettes, de poudres ou de solutions. Elle est utilisée en intraveineux, fumée, inhalée en sniff, ou par voie orale, à des doses variables (généralement 50 mg par voie IV, et 60 à 100 mg par voie orale).

Sous les noms de « Purple », « Mauve », « K », ou « Special K », ce produit, qui était initialement utilisé comme adultérant dans les comprimés d'ecstasy, a trouvé progressivement sa place dans les raves-party, un peu partout en Europe.

Les recherches effectuées sur son utilisation récréative, ne décrivent pas la kétamine comme une substance conviviale, pour la fête ou la danse.

L'étude réalisée par Dalgarno et Shewan⁸⁹ en Ecosse, tend à montrer que la kétamine est plus une drogue d'appartement qu'une drogue de fête.

Par contre, à partir de notre expérience (mission rave de MDM), nous constatons que la kétamine commence à être assez largement utilisée lors des teknivals (festivals de musique techno, organisés le plus souvent illégalement, et durant plusieurs jours).

Hors ce contexte festif, on commence à observer des abus, une tolérance, et une dépendance psychologique, avec consommation compulsive, assez proche de l'addiction aux opiacés.

Une forme de déviance décrite aux Etats-Unis, consiste à administrer le produit à des personnes à leur insu, à des fins de vols ou d'abus sexuel, comme avec le Rohypnol[®]; c'est ce que l'on appelle « la soumission médicamenteuse ».

1. KRUPITSKY E.M., GRINENKO A.Y. , BERKALIEV T.N. et al. : The combination of psychedelic and aversive approaches in alcoholism treatment : The affective contra-attribution method, *Alcoholism Treatment Quarterly*, 1992, 9, 99-105.
2. KRUPITSKY E. : Underlying psychological mechanisms of ketamine psychedelic therapy (kpt) in the treatment of alcohol dependency : preliminary report, *Bulletin of the MAPS*, 1995, VI, 1, 2 p.
3. KRUPITSKY E. : Ketamine study at Yale : an update, *Bulletin of the MAPS*, 1996, VII, 1, 1.
4. KRUPITSKY E.M., GRINENKO A.Y. : Ketamine psychedelic therapy (KPT) : a review of the results of ten years of research, *Journal of Psychoactive Drugs*, 1997, 29, 2, 165-183.
5. KRUPITSKY E. D., GRINENKO M. D. : Ten years study of ketamine psychedelic therapy of alcohol dependence, *The Heffter Review of Psychedelic Research*, 1998, 1, 56-61.
6. KRUPITSKY E. D. : Ketamine psychedelic therapy : two reports, *Bulletin of the MAPS*, 1999, IX, 1, 39-41.
7. KRUPITSKY E., BURAKOV A., GRINENKO A. Y. : Correlation Between Ketamine Psychotherapy (KPT) Induced Psychological Changes and Alcoholism Treatment Outcome, *Bulletin of the MAPS*, 1999, IX, 1, 39-40.
8. KRUPITSKY E., BURAKOV A., ROMANOVA T., DUNAEVSKY I., STRASSMAN R., GRINENKO A. Y. : Ketamine psychotherapy for heroin addiction : immediate effects and two-year follow-up, *Journal of Substance Abuse and Treatment*, 2002, 23, (4), 273-283.
9. KRUPITSKY E.M., RUDENKO A.A., BURAKOV A., GRINENKO A.Y., KRYSTAL J.H. et al. : Antiglutamatergic Strategies for Ethanol Detoxification : Comparison with Placebo and Diazepam, *Alcoholism : Clinical and Experimental Research*, 2007, 31, 4, 604-611.
10. EZQUERRA-ROMANO I., LAWN I., KRUPITSKY E., MORGAN C. : Ketamine for the treatment of addiction : Evidence and potential mechanisms, *Neuropharmacology*, 2018.

La kétamine est utilisée pour ses capacités psycholytiques, pour « accompagner » le processus psychothérapeutique vis-à-vis de l'addiction, lors des séances. Les expériences négatives sont également utilisées pour provoquer des états aversifs vis-à-vis de l'alcool.

Des doses de 2,5 mg/kg sont injectées en intramusculaire, pour des sessions d'environ 45 minutes, dans un cadre hospitalier, en association avec de l'aethimizol, qui favorise le souvenir de l'expérience dans la mémoire à long terme, et du bemegrade qui active les modifications émotionnelles, et les visions oniroïdes. Ces deux dernières drogues sont des produits analeptiques, qui stimulent l'activité corticale, à la façon des amphétamines (reprenant en cela les anciennes méthodes d'oniro-analyse, associant barbituriques et amphétamines).

De la musique « New Age » est diffusée pendant les sessions pour favoriser la relaxation des sujets. Les modalités psychothérapeutiques sont de type cognitiviste et phénoménologique, et utilisent parfois les « nouvelles thérapies » nord-américaines (Rebirth, PNL...). Le sujet est amené à « construire » un système défensif vis-à-vis de sa drogue d'addiction. Une dernière phase du traitement consiste en des séances psychothérapeutiques de groupe.

Plus de mille patients alcooliques ont été traités par cette méthode ; les traitements durent environ 6 mois ; des suivis psychothérapeutiques sont ensuite proposés à plus long terme.

Une étude de follow-up sur 111 patients avance un taux d'abstinence à un an de 65,8 %⁹¹.

Dans le groupe témoin, le taux de réussite n'était que de 24 %.

Le groupe de patient traité a été suivi pendant 4 ans, et a participé à une session annuelle pendant ces quatre années. Une abstinence à deux ans a été observée sur 42 des 81 patients ayant poursuivi le traitement, ce qui donne un taux d'abstinence pour ces patients compliants de 40,7 %. A trois ans, 14 des 42 patients restant étaient toujours abstinents, ce qui donne un taux de réussite de 33,3 %.

Les effets de ce type de thérapie ont par ailleurs été évalués par cette équipe russe, sur la personnalité (à l'aide du MMPI), les troubles psychosomatiques, la qualité de vie, les mécanismes neurophysiologiques (EEG, concentration de dopamine, de sérotonine et de GABA dans le sang), et ces différents résultats apparaissent comme positifs aux yeux des promoteurs de cette technique.

Aucune complication psychiatrique, toxicomaniaque ou somatique, n'a été notée.

La littérature sur la Kétamine

- En 2001, a été publié l'ouvrage "princeps" du **docteur Karl L.R. JANSEN** : "*Kétamine : Dreams and Realities*" (Editions du MAPS).
- Karl Jansen est un psychiatre anglais, et il a été le premier à réunir dans ce livre des articles sur les effets psychoactifs de la kétamine, sur la similarité de certaines expériences psychédéliques induites par la kétamine, avec les Near-Death-Experiences, sur l'intérêt de la kétamine comme adjuvant dans les psychothérapies, mais aussi sur le risque de K-hole, et sur ses dimensions addictives, vis-à-vis desquelles il a développé des méthodes thérapeutiques.
- En dehors des publications scientifiques dans le champ de l'anesthésie -réanimation, les références sur la kétamine sont rares en librairie, et particulièrement en langue française.
- Au siècle dernier, nous avons réalisé une première synthèse de la littérature à partir de documents rares, et épars , dans le cadre de notre recherche-action sur l'utilisation des drogues de synthèse dans les raves parties (Missions Rave de MDM)

SUEUR C, LEBEAU B. et al. : Les substances hallucinogènes et leurs usages thérapeutiques, Partie 1, *Revue Toxibase*, 1999, 4, 1-28.

SUEUR C, LEBEAU B. et al. : Les substances hallucinogènes et leurs usages thérapeutiques, Partie 2, *Revue Toxibase*, 2000, 1, 1-35.

Depuis le début de ce siècle, quelques rares travaux ont été réalisés en France, en médecine, en pharmacie ou en sociologie.

Citons :

- La thèse de Muriel GREGOIRE, psychiatre à l'hôpital Marmottan et à la Mission Rave de MDM : "*Kétamine : Neuropsychopharmacologie, Usages et mésusages*", Faculté de Médecine Créteil, Université, Paris-Val de Marne, 2005, 174 p.
- Celle de COURVOISIER P. : *Evaluer l'efficacité de l'association d'une injection de kétamine et de la venlafaxine dans l'épisode dépressif majeur sévère durant six semaines « KETADEP »*, Thèse de Doctorat de Médecine, Université de Grenoble, 14 octobre 2013.
- Celle de PHAM T.H. : *Mécanisme d'action antidépresseur rapide de la kétamine et de son principal métabolite (2R,6R)-hydroxynorkétamine : rôle de la balance excitation-inhibition chez la souris*, Thèse de Doctorat « Sciences pharmacologiques », Université Paris-Saclay, 2018.
- Le travail de C. REYNAUD-MAURUPT et S. AKOKA : "*Usages détournés de la kétamine en France*", pour l'OFDT, en 2004, 153 p (relecture critique Dr C. Sueur).
- Par contre, dans le domaine de la **médecine psychédélique**, on ne trouve des références à la Kétamine, dans la littérature, que dans l'ouvrage du psychiatre lyonnais Olivier CHAMBON "*La médecine psychédélique*", Editions les Arènes, 2007, 121-138.
- MION G. : Histoire de la kétamine et du psychédélisme, *Annales Medico-Psychologiques*, 2017, 175, (7), 661-664. Doi : 10.1016/j.amp.2017.07.002
- J'ai également publié les références récentes sur l'utilisation de la kétamine en médecine psychédéliques :
SUEUR C. : Etats des lieux de la recherche sur les capacités thérapeutiques des "substances hallucinogènes" au 21e siècle, *Psychotropes*, 2017, 24, (3-4), 125-163.
SUEUR C. : La recherche sur les capacités thérapeutiques des "substances hallucinogènes", *Chimères*, 2017, 91, 121-138.

- Les seules publications françaises dans le champ de la psychiatrie, sont quelques articles de revue de la littérature :
- De MARICOURT P., JAY T., GONCALVES P., LOO H., GAILLARD R. : Ketamine's antidepressant effect : literature review on clinical use, *Encéphale*, 2014, 40, 1, 15-23.
- LEMAIRE A., PLANÇON M., BUBROVSKY M. : Kétamine et dépression : vers de nouvelles perspectives thérapeutiques en soins de support ?, *Psycho-Oncology*, 2014, 1-9. Doi : 10.1007/s11839-014-0453-7
- BRITTNER M., MICOULAUD-FRANCHI J.-A., RICHIERI R., BOYER L., ADIDA M., LANCON C., FOND G. : La kétamine dans le traitement du trouble dépressif aigu sévère, *La Presse Médicale*, 2014, 43, (5), 492-500.
- DELIMBEUF N., PETIT A., KARILA L., LEJOYEUX M. : "La Kétamine : indications en psychiatrie et usages détournés", *Revue Médicale de Liège*, 2014, 69, (7-8), 434-440.
- LAFORGUE E., SAUVAGET A., BULTEAU S., VANELLE J.-M. : Intérêts de la kétamine : de l'effet antidépresseur à l'effet anti-suicide ? *Annales Médico-Psychologiques*, 2016, 174, (1), 60-63. Doi : 10.1016/j.amp.2015.12.007
- De MARICOURT P., GAILLARD R. : La découverte des propriétés antidépressives de la Kétamine, *Annales Médico-Psychologiques*, 2017, 175, (7), 665-669. Doi : 10.1016/j.amp.2017.07.006
- Par contre, dans le dernier article de l'équipe de Villejuif : BERKOVITCH L., ROMEO B., KARILA L., GAILLARD R., BENYAMINA A. : "Efficacité des psychédéliques en psychiatrie, une revue systématique", *Encéphale*, 2021, 1-12.
la kétamine n'est pas envisagée.

Depuis la reprise de conflits guerriers au Moyen Orient, des médecins militaires firent la constatation que les blessés de guerre opérés sous kétamine développaient beaucoup moins de troubles post-traumatiques (PTSD) que les autres blessés, anesthésiés sans Kétamine.

On retrouve dans ce cadre de pratique clinique, en langue française, essentiellement, des articles d'un anesthésiste travaillant avec l'hôpital militaire de Percy, le docteur Georges Mion :

- MION G., Le MASSON J., GRANIER C., HOFFMANN C. : A retrospective study of ketamine administration and the development of acute or post-traumatic stress disorder in 274 war-wounded soldiers, *Anaesthesia*, 2017, 10, article 1111, 8 p.
- MION G. : History of anaesthesia : the ketamine story-past, present and future, *European Journal of Anaesthesiology*, 2017, 34, 571-575.
- MION G. : Histoire de la kétamine et du psychédélisme, *Annales Medico-Psychologiques*, 2017, 175, (7), 661-664. Doi : 10.1016/j.amp.2017.07.002

Le seul livre disponible en langue française sur la Kétamine est celui du Dr Georges MION, anesthésiste réanimateur à l'Hôpital Cochin, à Paris, qui travaille depuis longtemps sur les effets en anesthésie, dans la douleur, et maintenant dans la dépression : "**Kétamine**", **Georges MION, 2012**

Dix ans après la première édition de ce livre, le rythme des publications sur la kétamine n'a pas fléchi. Au contraire: après avoir été pendant quarante ans l'hypnotique des situations spécifiques pour lesquelles elle reste indiquée (état de choc, asthme aigu grave...), la kétamine connaît une seconde jeunesse comme agent "*anti-hyperalgésique*", à tel point que la question, désormais, n'est plus d'envisager les "*nouveaux usages d'une vieille molécule*", mais de se demander s'il ne faudrait pas "donner de la kétamine à tout le monde?".

Sous la direction de Georges Mion, cette deuxième édition confirme les conclusions établies et qui n'ont pas été démenties par les travaux ultérieurs.

Pour cette actualisation, les auteurs se sont attachés à détailler les sujets qui ont connu des développements récents :

- L'utilisation de la kétamine en PCA (Analgésie Contrôlée par le Patient), ou par voie orale
- La découverte de propriétés antidépressives qui pourraient jouer un rôle dans l'analgésie des syndromes douloureux chroniques;
- La toxicité possible, également, notamment sur l'appareil urinaire, de la kétamine utilisée au long cours (dans le cadre de la douleur chronique, mais également chez les toxicomanes)
- les effets neuroprotecteurs (lorsque le cerveau est soumis à un stress, comme l'ischémie cérébrale, le système gabaergique, dont la kétamine est un antagoniste, "s'emballe" et, par une cascade d'altérations membranaires, conduit à la mort cellulaire des neurones)
- Le fonctionnement du récepteur NMDA...
- la toxicité possible, notamment sur l'appareil urinaire de la kétamine utilisée au long cours (chez les patients douloureux chroniques, ou les toxicomanes)

BIBLIOGRAPHIE : Kétamine thérapeutique

Docteur Christian SUEUR, GRECC, mai 2021. (3° édition)

<https://www.grecc.org/publications/bibliographies/bibliographie-ketamine-dr-christian-sueur-grecc-mai-2021/>

Kétamine en Psychiatrie : 1 – 3 (25 références)

Usages thérapeutiques en médecine psychédélique : 4 (14 références)

Kétamine et psychose : 5 - 6 (20 références)

Kétamine et traitement de la dépression : 7 – 20 (170 références)

Kétamine et prise en charge de l'idéation suicidaire : 21 – 22 (19 références)

Kétamine et traitement de la dépression chez les enfants et adolescents : 23 – 24 (15 références)

Kétamine et prise en charge des troubles psychotraumatiques (PTSD) : 25 – 27 (27 références)

Kétamine et addictions : 28 - 29 (15 références)

Kétamine et sevrage des opiacés : 30 (14 références)

Kétamine et prise en charge de la douleur : 31-32 (26 références)

Kétamine et prise en charge de la douleur chez l'enfant : 33 (4 références)

Pharmacologie de la Ketamine : 34 – 35 (29 références)

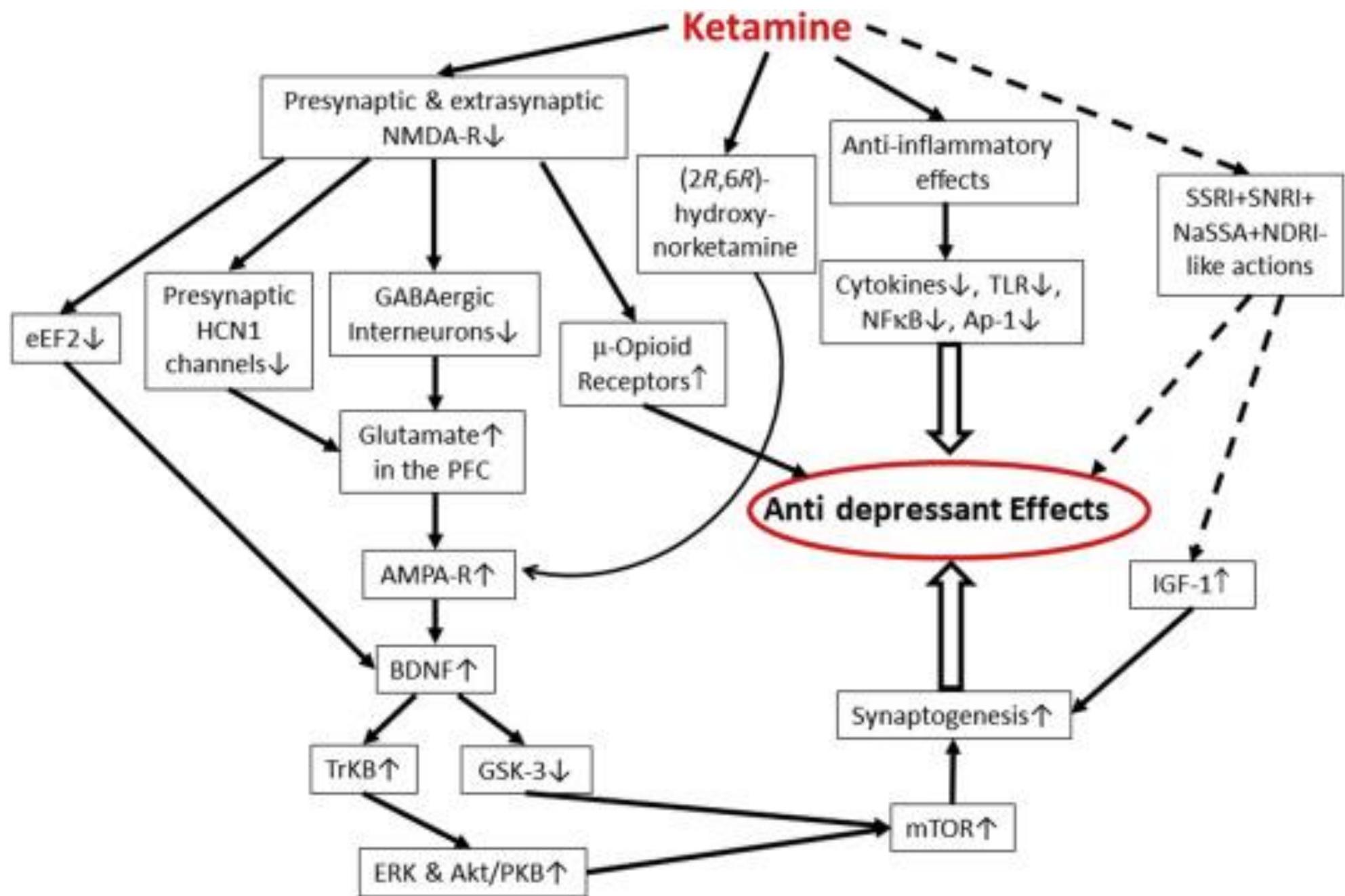
Neurophysiologie de la Kétamine : 36 – 43 (88 références)

Neurotoxicologie de la Kétamine : 44 (14 références)

Ketamine et effets indésirables : 45 (16 références)

Kétamine et addiction : 46 (5 références)

Usages récréatifs, et festifs de la kétamine : 47 (7 références)



Mécanismes d'action

Nanxin Li et coll. (2010) ont rapporté dans *Science* avoir expérimentalement administré des quantités modérées de kétamine. Ils ont constaté que ce produit stimule la communication entre les neurones du cerveau et conduit même à une croissance saine des synapses. Cela pourrait aussi signifier que les dépressions chroniques sont liées à une inhibition de la croissance synaptique (effet "psychoplastogénique", cf les travaux de R. Carhart-Harris et al.).

Leur conclusion va dans le sens d'une utilité de la kétamine dans le traitement de la dépression, puisqu'elle a notamment tendance à augmenter l'activité cérébrale quasi-instantanément. Les personnes dépressives n'auraient donc pas besoin d'attendre plusieurs semaines ou mois, comme c'est le cas avec la plupart des antidépresseurs, pour obtenir une amélioration de leur état.

Par ailleurs, la kétamine joue un rôle sur différents récepteurs cérébraux :

- antagoniste non sélectif et non compétitif des récepteurs de la N-méthyl-D-aspartate (NMDA), récepteurs ionotropiques au glutamate.
- glutamate release onto non-NMDA receptors, including α -Amino-3-hydroxy-5 methyl-4 isoxazolepropionic (AMPA) and metabotropic receptors.
- effets sur les récepteurs 5-HT, et sur les effets de la dopamine intracellulaire sur la "gâchette "mammalienne" du "pathway" de la rapamycin (mTOR)

autres travaux récents : (mTOR : mechanistic target of rapamycin, auparavant *mammalian target of rapamycin*), en français "cible de la [rapamycine](#) chez les mammifères" est une [enzyme](#) de la famille des [sérine/thréonine kinases](#) qui régule la [prolifération cellulaire](#), la [croissance cellulaire](#), la [mobilité cellulaire](#), la [survie cellulaire](#), la [biosynthèse des protéines](#) et la [transcription](#) -)

- ABDALLAH C.G., AVERILL C.L., GUEORGUIEVA R., GOKTAS S., PUROHIT P., RANGANATHAN M., SHERIF M., AHN K.H., D'SOUZA D.C., FORMICA R., SOUTHWICK S.M., DUMAN R.S., SANACORA G., KRYSTAL J.H. : Modulation of the antidepressant effects of ketamine by the mTORC1 inhibitor rapamycin, *Neuropsychopharmacology*, 2020, 1-8. Doi : 10.1038/s41386-020-0644-9
- YANG C., REN Q., QU Y., ZHANG J.-C., MA M., DONG C., HASHIMOTO K. : Mechanistic Target of Rapamycin-Independent Antidepressant Effects of (R)-Ketamine in a Social Defeat Stress Model, *Biological Psychiatry*, 2018, 83, 18-28. Doi : 10.1016/J.biopsych.2017.05.016
- GIRGENTI M.J., GHOSAL S., LoPRESTO D., TAYLOR J.R., DUMAN R.S. : Ketamine accelerates fear extinction via mTORC1 signaling, *Neurobiology of Disease*, 2017, 100, 1-8. Doi : 10.1016/j.nbd.2016.12.026
- YANG C., YANG J., LUO A. HASHIMOTO K. : Molecular and cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine enantiomers and its metabolites, *Translational Psychiatry*, 2019, 9, 280, 1-11. Doi : 10.1038/s41398-019-0624-1
- CHAKI S., FUKUMOTO K. : Role of Serotonergic System in the Antidepressant Actions of mGlu2/3 Receptor Antagonists : Similarity to Ketamine, *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20, (6), 1270. Doi : 10.3390/ijms20061270

On observe donc avec la kétamine un processus de *neuroplasticité* et de *neurogénèse* tout à fait intéressant, comme dans le cas du LSD, ou de la psilocybine, et il est probable qu'un certain nombre de processus neurophysiologique soient communs, entre les substances psychédéliques "pures" (LSD, Mescaline, Tryptamines, dont la Psilocybine), et ces substances comportant des effets sur différents systèmes de neuromédiateurs, dont certains impliquant les récepteurs 5-HT (PCP, kétamine, CBD....).

Les récents travaux de neurophysiologie et d'imagerie cérébrales vont dans ce sens :

En particulier les travaux de Franz Vollenweider et coll. de l'Université de Bale :

- VOLLENWEIDER F. X., LEENDERS K. L., SCHARFETTER C. et al. : Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using emission tomography (PET) and [18 F] fluorodeoxyglucose (FDG), *European Neuropsychopharmacology*, 1997, 7, sept-24.
- VOLLENWEIDER F. X., , KOMETER M. : The Neurobiology of Psychedelic Drugs : Implications for the treatment of Mood Disorders, *Nature Reviews Neuroscience*, 2010, 11, 1385-1386.
- SCHMIDT A., DIACONESCU A.O., KOMETER M., FRISTON K.J., STEPHAN K.E., VOLLENWEIDER F.X. : Modeling Ketamine Effects on Synaptic Plasticity During the Mismatch Negativity, *Cerebral Cortex*, 2013, 23, 2394–2406.
Doi : 10.1093/cercor/bhs238
- WEBER L.A., DIACONESCU A.O., MATHYS C., SCHMIDT A., KOMETER M., VOLLENWEIDER F., STEPHAN K.E. : Ketamine Affects Prediction Errors about Statistical Regularities : A Computational Single-Trial Analysis of the Mismatch Negativity, *BioRxiv*, 2019. Doi : 10.1101/528372

Les ***effets de neuroplasticité*** sont particulièrement mis en avant dans les travaux suivants :

- ARDALAN M., RAFATI A.H., NYENGAARD J.R., WEGENER G. : Rapid antidepressant effect of ketamine correlates with astroglial plasticity in the hippocampus, *British Journal of Pharmacology*, 2017, 174, 483-492. Doi : 10.1111/bph.13714
- HO M.-F., ZHANG C., ZHANG L., LI H., WEINSHILBOUM R.M. : Ketamine and Active Ketamine Metabolites Regulate STAT3 and the Type I Interferon Pathway in Human Microglia : Molecular Mechanisms Linked to the Antidepressant Effects of Ketamine, *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10, 1302, 1-13. Doi : 10.3389/fphar.2019.01302
- INGRAM R., KANG H., LIGHTMAN S., JANE D.E., BORTOLOTTI Z.A., COLLINGRIDGE G.L., LODGE D., VOLIANSKIS A. : Some distorted thoughts about ketamine as a psychedelic and a novel hypothesis based on NMDA receptor-mediated synaptic plasticity, *Neuropharmacology*, 2018, 142, 30e40. Doi : 10.1016/j.neuropharm.2018.06.008
- STENOVEC M., LI B., VERKHRATSKY A., ZOREC R. : Astrocytes in rapid ketamine antidepressant action, *Neuropharmacology*, 2020, 173, 108158. Doi : 10.1016/j.neuropharm.2020.108158
- STENOVEC M., BOZIC M., PIRNAT S., ZOREC R. : Astroglial Mechanisms of Ketamine Action Include Reduced Mobility of Kir4.1-Carrying Vesicles, *Neurochemical Research*, 2020, 45, (1), 109-121. Doi : 10.1007/s11064-019-02744-1
- LY C., GREB A.C., VARGAS M.V., DUIM W.C., GRODZKI A.C.G., LEIN P.J., OLSON D.E. : Transient Stimulation with Psychoplastogens Is Sufficient to Initiate Neuronal Growth, *ACS Pharmacology and Translational Science*, 2020, a-i. Doi : 10.1021/acsptsci.0c00065

- GERHARD D.M., WOHLER E.S., DUMAN R.S. : Emerging Treatment Mechanisms for Depression : Focus on Glutamate and synaptic Plasticity, *Drug Discovery Today*, 2016, 21, (3), 454-464.
Doi : 10.1016/j.drudis.2016.01.016
- DUMAN R.S. : Synaptic plasticity and mood disorders, *Molecular Psychiatry*, 2002, 7, S29-S34.
Doi : 10.1038/*sj/mp/4001016
- DUMAN R.S., AGHAJANIAN G.K., SANACORA G., KRYSTAL J.H. : Synaptic plasticity and depression : New insights from stress and rapid-acting antidepressants, *Nature Medicine*, 2016, 22, (3), 238-249.
Doi : 10.1038/nm.4050
- LUSCHER B., FENG M., JEFFERSON S.J. : Antidepressant mechanisms of ketamine : Focus on GABAergic inhibition, *Advances in Pharmacology*, 2020, 1-36.
Doi : 10.1016/bs.apha.2020.03.002
- MATVEYCHUK D., THOMAS R.K., SWAINSON J., KHULLAR A., MacKAY M.-A., BAKER G.B., DURSUN S.M. : Ketamine as an antidepressant : overview of its mechanisms of action and potential predictive biomarkers, *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2020, 10, 1-21.
Doi : 10.1177/2045125320916657
- FUKUMOTO K., IJIMA M., FUNAKOSHI T., CHAKI S. : Role of 5-HT Receptor Stimulation in the Medial Prefrontal Cortex in the Sustained Antidepressant Effects of Ketamine, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2018, 21, (4), 371-381.
Doi : 10.1039/ijnp/pyx116
- FERREIRA R.C.M., CASTOR M.G.M., PISCITELLI F., Di MARZO V. et al. : The Involvement of the Endocannabinoid System in the Peripheral Antinociceptive Action of Ketamine, *Journal of Pain*, 13 December 2017.

Kétamine et prise en charge des dépressions graves avec idéations suicidaires

- Les références sont innombrables depuis quelques années (depuis) dans la littérature psychiatrique internationale. Cette littérature mettant en avant les effets cliniques positifs, et les résultats des études cliniques, sont accompagnées d'un nombre tout aussi importants de publications concernant des travaux de recherche neurophysiologiques neurobiologiques et pharmacologique, et ce n'est pas notre propos ici d'en analyser les caractéristiques précises.
- Ces résultats favorables en clinique de la dépression, en cas d'échec de deux traitements antidépresseurs classiques , et de l'importance de l'idéation et du risque suicidaire, font de la kétamine "en urgence" un traitement de choix pour ces situation cliniques inquiétantes, qui, jusque-là conduisaient à la mise en place d'ECT.

Dans la bibliographie que nous avons réalisé au cours de ces 20 dernières années, sans vouloir être exhaustif (nous n'avons pas les moyens de faire une étude complète de la littérature sur les bases de données), nous avons enregistré :

156 articles sur le traitement de la dépression par la kétamine

18 articles sur traitement de la dépression et de l'idéation suicidaire par la kétamine

71 articles de neurophysiologie de la kétamine

26 articles de pharmacologie de la kétamine

www.grecc.org

Il existe une revue internationale de la littérature, réalisée en 2015 par la Cochrane Library :

CADDY C., AMIT B.H., McCLOUD T.L., RENDELL J.M., FURUKAWA T.A., McSHANE R., HAWTON K., CIPRIANI A. :

"Ketamine and other glutamate receptor modulators for dépression in adults (Review)", *Cochrane DataBase of Systematic Reviews, Cochran Library, Wiley, 2015, 322 pages.*

Doi : 10.1002/14651858.CD011612.pub2

Et un article écrit par des auteurs français impliqués dans l'étude des premiers essais thérapeutiques :

FOND G., LOUNDOU A., RABU C., MacGREGOR A., LANCON C., BRITTNER M., MICOULAUD-FRANCHI J.-A., RICHIERI R., COURTET P., ABBAR M., ROGER M., ... LEBOYER M., BOYER L. et al. : "Ketamine administration in depressive disorders : a systematic review and meta-analysis", *Psychopharmacology, 2014, 231, 3663-3676.*

C'est le résultat positif de cette méta-analyse qui a conduit quelques services de Psychiatrie français à tester la (S)-Ketamine, d'abord par voie injectable, puis en spray, comme dans les pays anglo-saxon, essentiellement dans des administrations "en urgence" pour des dépressions résistantes avec idéation suicidaires.

Des recommandations nationales ont ensuite été formalisées par l'*Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie* (AFPBN) et, la *Fondation FondaMental*, pour permettre la prescription hospitalière de l'Eskétamine en cas de dépression sévère et résistante aux traitements antidépresseurs "classiques".

SPRAVATO (eskétamine) a obtenu l'AMM dans l'indication concernée le 18 décembre 2019.

Cette spécialité avait fait l'objet d'une ATU de cohorte le 2 août 2019, qui avait débutée le 23 septembre 2019, dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM actuelle, à savoir dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes, chez les adultes présentant une contre-indication à l'ECT.

C'est la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé du 24 juin 2020, qui a donné un avis favorable pour un remboursement du SPRAVATO (*Eskétamine 28 mg, solution pour pulvérisation nasale*) en cas de dépression résistante à deux antidépresseurs ISRS ou IRSN, en association avec ces médicaments, ou en cas d'échec des ECT, pour des patients adultes de moins de 65 ans.

La délivrance est strictement limitée à l'usage hospitalier pour permettre une surveillance médicale post-administration, du fait de la possible survenue d'effets indésirables (sédation, étourdissements et/ou HTA).

Dosages :

- J-1 : 56 mg, doses suivantes 56 mg ou 84 mg 2x / jour semaines 1 à 4
- Semaine 5 à 8 : 56 mg ou 84 mg une fois par semaine
- À partir de la semaine 9 : 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine.

Pour les patients de plus de 65 ans la dose de référence est réduite de moitié (28 mg).

Après l'amélioration des symptômes dépressifs, il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins 6 mois.

L'arrêt du traitement par SPRAVATO (eskétamine) ne nécessite pas de diminution progressive de la dose; d'après les données issues des essais cliniques, le risque d'apparition de symptômes de sevrage est faible.

"Contre-indications" à l'inclusion dans l'ATU de cohorte :

- Troubles psychotiques, troubles bipolaires ou reliés, troubles obsessionnels compulsifs, troubles du spectre autistique personnalité borderline, déficience mentale, trouble de la personnalité sociale, histrionique ou narcissique...
- Idées/intentions d'homicide ou idées de suicides avec intention de passage à l'acte dans les 6 mois précédents
- Dépendance modérée ou sévère à l'alcool ou à d'autres drogues dans les 6 mois précédents
- Troubles cardio-vasculaires (antécédentys d'AVC, anevrisme vasculaire, coronaropathie, infarctus du myocarde)
- Antécédents d'HTA non contrôlée.

Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil d'Information , publié en Février 2020, par le Laboratoire Janssen-Cilag pour la mise en place de l'ATU, faisait 91 pages...

Sur le site de l'ANSM, à la date du 25/03/2021 les indications retenues sont : "*Traitements des épisodes caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère, chez des adultes présentant une contre-indication à l'ECT, ou n'ayant pas accès à l'ECT, ou ayant refusé l'ECT. L'eskétamine doit être coadministré avec un nouvel antidépresseur par voie orale*

Kétamine et prise en charge des troubles psychotraumatiques (PTSD)

- ABDALLAH C.G., ROACHE J.D., AVERILL L.A. et al. : Consortium to Alleviate PTSD. Repeated ketamine infusions for antidepressant-resistant PTSD : methods of a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial, *Contemporary Clinical Trials*, 2019, 81, 11-18.
- ALBOTT C.S., LIM K.O., FORBES M.K., ERBES C., TYE S.J., GRABOWSKI J.G., THURAS P., BATRES-Y-CARR T.M., WELS J., SHIROMA P.R. : Efficacy, Safety, and Durability of Repeated Ketamine Infusions for Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Treatment-Resistant Depression, *Journal of Clinical Psychiatry*, 2018, 79, (3),
Doi : 10.4088/JCP.17m11634.
- AVERILL L.A., PUROHIT P., AVERILL L.C., BOESL M.A., KRYSTAL J.H., ABDALLAH C.G. : Glutamate dysregulation and glutamatergic therapeutics for PTSD : evidence from human studies, *Neuroscience Letters*, 2017, 649, 147-155.
Doi : 10.1016/j.neulet.2016, 11, 064
- BRACHMAN R.A., MCGOWAN J.C., PERUSINI J.N. et al. : Ketamine as a prophylactic against stress-induced depressive-like behavior, *Biological Psychiatry*, 2016, 79, (9), 776-786.
Doi : 10.1016/j.biopsych.2015.04.022
- BRAUSER D. : Repeated Ketamine Infusions Linked to Rapid Relief of PTSD, *Medscape.com*, January 18, 2021, 1-3.
www.medscape.com/viewarticle/944282

- CHAMBERS R.A., BREMNER J.D., MOGHADDAM B., KRYSTAL J.H. et al. : Glutamate and post-traumatic stress disorder : toward a psychobiology of dissociation, *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 1999, 4, 274-281.
- COLLINS A.B., RUTTER S.B., FEDER A. : Development of Ketamine Administration as a Treatment for chronic PTSD, *Psychiatric Annals*, 2020, 50, (2), 68-76.

Doi : 10.3928/00485713-20200109-01

- D'ANDREA D., ANDREW SEWELL R. : Transient resolution of treatment-resistant posttraumatic stress disorder following ketamine infusion, *Biological Psychiatry*, 2013, 74, (9), 13-14.
- DONOGHUE A.C., ROBACK M.G., CULLEN K.R. : Remission from behavioral dysregulation in a child with PTSD after receiving procedural ketamine, *Pediatrics*, 2015, 136, (3), 694-696.

Doi : 10.1016/j.biopsych.2013.04.019

Doi : 10.1542/peds.2014-4152

- FATTORE L., PIVA A., ZANDA M.T., CHIAMULERA C. et al. : Psychedelics and reconsolidation of traumatic and appetitive maladaptive memories : focus on cannabinoids and ketamine, *Psychopharmacology*, 2017, 11 p.
- FEDER A., PARIDES M.K., MURROUGH J.W. et al. : Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder : a randomized clinical trial, *JAMA Psychiatry*, 2014, 71, (6), 681-688.

Doi : 10.1001/jamapsychiatry.2014.62

- FEDER A., COSTI S., RUTTER S.B., COLLINS A.B., GOVINDARAJULU U., JHA M.K., HORN S.R., KAUTZ M., CORNIQUEL M., COLLINS K.A. et al. : A Randomized Controlled Trial of Repeated Ketamine Administration for Chronic Posttraumatic Stress Disorder, *American Journal of Psychiatry*, 2020.
Doi : 10.1176/appi.ajp.2020.20050596
- HARTBERG J., GARRETT-WALCOTT S., De GIOANNIS A. : Impact of oral ketamine augmentation on hospital admissions in treatment-resistant depression and PTSD : a retrospective study, *Psychopharmacology (Berl)*, 2018, 235, (2), 393-398.
Doi : 10.1007/s00213-017-4786-3
- HIGHLAND K.B., SOUMOFF A.A., SPINKS E.A., KEMEZIS P.A., BUCKENMAIER C.C. 3rd : Ketamine administration During Hospitalization is not associated with Posttraumatic Stress Disorder Outcomes in Military Combat Casualties : A Matched Cohort Study, *Anesthesia & Analgesia*, 2020, 130, 402-408.
Doi : 10.1213/ANE.0000000000004327
- HOU L., QI Y., SUN H. et al. : Applying ketamine to alleviate the PTSD-like effects by regulating the HCN1-related BDNF, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2018, 86, 313-321.
Doi : 10.1016/j.pnpbp.2018.03.019
- KEIZER B.M., ROACHE J.D., JONES J.R., KALPINSKI R.J., PORCERELLI J.H., KRYSTAL J.H. : Continuous Ketamine Infusion for Pain as an Opportunity for Psychotherapy for PTSD : A Case Series of Ketamine-Enhanced Psychotherapy for PTSD and Pain (KEP-P2), *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2020, 1-4.
Doi : 10.1159/000507095
- KISHIMOTO A., KANEKO M., GOTOH Y., HASHIMOTO K. : Ifenprodil for the treatment of flashbacks in female posttraumatic stress disorder patients with a history of childhood sexual abuse, *Biological Psychiatry*, 2012, 71, 7-8.

- KRYSTAL J.H., ABDALLAH C.G., AVERILL L.A. et al. : Synaptic loss and the pathophysiology of PTSD : implications for ketamine as a prototype novel therapeutics, *Current Psychiatry Reports*, 2017, 19, (10), 74.
Doi : 10.1007/s11920-017-0829-z
- LI N., LIU R.J., DWYER J.M. et al. : Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure, *Biological Psychiatry*, 2011, 69, (8), 754-761.
Doi : 10.1016/j.biopsych.2010.12.015
- MCGHEE L.L., MAANI C.V., GARZA T.H., GAYLORD K.M., BLACK J.H. : The correlation between ketamine and posttraumatic stress disorder in burned service members, *Journal of Traumatology*, 2008, 64, (2) (suppl), S195-S198.
Doi : 10.1097/TA.0b013e318160ba1d
- MCGHEE L.L., MAANI C.V., GARZA T.H., SLATER T.M., PETZ L.N., FOWLERM. : The intraoperative administration of ketamine to burned U.S. service members does not increase the incidence the incidence of post-traumatic stress disorder, *Military Medicine*, 2014, 179, (8) (suppl), 41-46.
Doi : 10.7205/MILMED-D-13-00481
- MION G., Le MASSON J., GRANIER C., HOFFMANN C. : A retrospective study of ketamine administration and the development of acute or post-traumatic stress disorder in 274 war-wounded soldiers, *Anaesthesia*, 2017, 10, article 1111, 8 p.

- SCHÖNBERG M., REICHWALD U., DOMES G., BADKE A., HAUTZINGER M. : Effects of peri-traumatic ketamine medication on early and sustained posttraumatic stress symptoms in moderately injured accident victims, *Psychopharmacology (Berl)*, 2005, 182, (3), 420-425.
Doi : 10.1007/s00213-005-0094-4
- SCHÖNBERG M., REICHWALD U., DOMES G., BADKE A., HAUTZINGER M. : Ketamine aggravates symptoms of acute stress disorder in a naturalistic sample of accident victims, *Journal of Psychopharmacology*, 2008, 22, (5), 493-497.
Doi : 10.1177/0269881107082481
- VEEN C., JACOBS G., PHILIPPENS I., VERMETTEN E. : Subanesthetic dose ketamine in posttraumatic stress disorder : a role for reconsolidation during trauma-focused psychotherapy ?, *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 2018, 38, 137-162.
Doi : 10.1007/7854_2017_34
- WOMBLE A.L. : Effects of ketamine on major depressive disorder in a patient with posttraumatic stress disorder, *AANA Journal*, 2013, 81, (2), 118-119.
PMID : 23971230
- ZENG M.C., NICIU M.J., LUCKENBAUGH D.A. et al. : Acute stress symptoms do not worsen in posttraumatic stress disorder and abuse with a single subanesthetic dose of ketamine, *Biological Psychiatry*, 2013, 73, (12), 37-38.
Doi : 10.1016/j.biopsych.2012.10.017

NCT02577250 (ClinicalTrials.gov Identifier) :

« Ketamine Infusions for PTSD and treatment-resistant depression »,

October 2015, ALBOTT C.S., Minneapolis Veterans Affairs Medical Center.

Kétamine et traitement des addictions

- ARORA S.S. : Ketamine as a bridging agent in opioid maintenance therapy, *American Journal of Addiction*, 2018, 27, 1, 47-48.
- EZQUERRA-ROMANO I., LAWN I., KRUPITSKY E., MORGAN C. : Ketamine for the treatment of addiction : Evidence and potential mechanisms, *Neuropharmacology*, 2018.
- GASS J.T., OLIVE M.F. : Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism, *Biochemical Pharmacology*, 2008, 75, 218-265. Doi : 10.1016/j.bcp.2007.06.039
- JONES J.L., MATEUS C.F., MALCOLM R.J., BRADY K.T. BACK S.E. : Efficacy of Ketamine in the Treatment of Substance Use Disorders : A systematic Review, *Frontiers in Psychiatry*, 2018, 9, article 277.
Doi : 10.3389/fpsy.2018.00277.
- KISSIN I., BRIGHT C.A., BRADLEY E.L. Jr. : The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance : can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combination ? *Anesthesia & Analgesia*, 2000, 91, (6), 1483-1488.
- LALANNE L., NICOT C. et al. : Experience of the use of Ketamine to manage opioid withdrawal in an addicted woman : a case report, *BMC Psychiatry*, 2016, 16, 1, 395.
- MALCHOW R. : Ketamine : Tackling Opioid Addiction and Chronic Pain, *The Vigil : VA Anesthesia Quality & Safety Quarterly*, 2017, 3, 4, 8 p.
- McANDREW A., LAWN W., STEVENS T., PORFFY L., BRANDNER B., MORGAN C.J.A. : A proof-of-concept investigation into ketamine as a pharmacological treatment for alcohol dependence: study protocol for a randomised controlled trial, *Trials*, 2017, 18, 159.
Doi : 10.1186/s13063-017-1895-6
- NICIU M.J., LUCKENBAUGH D.A., BRUTSCHE N.E., ZARATE C.A. Jr et al. : Ketamine's antidepressant efficacy is extended for at least four weeks in subjects with a family history of an alcohol use disorder, *International Journal Neuropsychopharmacology*, 2014, 18, 1. Doi : 10.1093/ijnp/pyu039 .
- RAJ T.Y., QUAN R. : recent Advances in Ketamine Research : An Update, *Open Journal of Anesthesiology*, 2020, 10, 89-100.
Doi : 10.4236/ojanes.2020.103008
- YASGHUR B.S. : Ketamine Promising in Cocaine Addiction, *Medscape Medical News*, 2019. https://www.medscape.com/viewarticle/915260_print

Kétamine et effets indésirables

- CHU P.S.-K., MA W.-K., WONG S.C.-W, ET AL. : The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome ?, *BJU International*, 2008, 102, (11), 1616-1622.
- CUMMING J.F. : The development of an acute tolerance to ketamine, *Anesthesia and Analgesia*, 1976, 55, (6), 788-791.
- CURRAN H.V., MONAGHAN L. : In and out of the K-hole : a comparison of the acute and residual effects of ketamine in frequent and infrequent ketamine users, *Addiction*, 2001, 96, (5) 749-760.
- FRIEDBERG B.L. : Ketamine Hallucination & Dose Limits Rebutted, *Translational Perioperative and Pain Medicine*, 2020, 7, (1), 171.
Doi : 10.31480/2330-4871/107
- GREEN S.M., ROBACK M.G., KRAUSS B., BROWN L., McGLONE R.G. et al. : Predictors of airway and respiratory adverse events with ketamine sedation in the emergency department : an individual-patient data meta-analysis of 8282 children, *Annals of Emergency Medicine*, 2009.
- HOROWITZ M.A., MONCRIEFF J. : Are we repeating mistakes of the past ? A review of the evidence for esketamine, *The British Journal of Psychiatry*, 2020.
Doi : 10.1192/bjp.2020.89
- KAYAMA Y. : Ketamine and e.g. seizure waves : interaction with anti-epileptic drugs, *British Journal of Anesthesia*, 1982, 54, (8), 879-883.

- LEUNG J. S.-L., MA W.-K. : Urological Effects of Ketamine Abuse, chapter, *IntechOpen*, 2020, 1-16.
- LUCIANO R.L., PERAZELLA M.A. : Nephrotoxic effects of designer drugs : synthetic is not better!, *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10, 314-24.
- MORGAN C.J.A., CURRAN H.V. ISCD : Ketamine use : a review, *Addiction*, 2011, 107, (1),
Doi : 10.1111/j.1360-0443.2011.03576.x
- PERRY E.B., CRAMER J.A., CHO H.-S., PETRAKIS I.L. et al. : Psychiatric safety of ketamine in psychopharmacology research, *Psychopharmacology*, 2007.
- SCHMIDT A., BACHMANN R., KOMETER M., CSOMOR P.A., STEPHAN K.E., SEIFRITZ E., VOLLENWEIDER F.X. : Mismatch negativity encoding of predictor errors predicts S-ketamine-induced cognitive impairments, *Neuropsychopharmacology*, 2012
- SIEGEL R.K. : Phencyclidine and ketamine intoxication : a study of four populations of recreational users, *NIDA Research Monograph*, 1978, (21), 119-147.

• Kétamine et addiction :

- JANSEN K.J. : Ketamine : Dreams and Realities, Chapter 6, “Ketamine Dependence (Addiction)”, 2001, Published by The MAPS, Sarasota USA, 166-202.
- JANSEN K.J. , DARRACOT-CANKOVIC R. : The nonmedical use of ketamine, part 2 : A Review of problem use and dependence, *Journal of Psychoactive Drugs*, 2001, 33, (2), 151-158.
- KAMAYA H., KRISHNA P.R. : Ketamine addiction, *Anesthesiology*, 1987, 67, (5), 861-862.
- PAL H.R., BERRY N., KUMAR R., RAY R. : Ketamine dependance, *Anaesthesia and Intensive Care*, 2002, 30, (3), 382-384.
- YUEN S.K.K., NG A.C.F. : Management of Complications of Ketamine Abuse, *Springer Nature Singapore Pte Ltd*, 2020, 33-46.

Doi : 10.1007/978-981-15-2902-3_3

Neurotoxicologie de la Kétamine

LAROCQUE A., GOSSELIN S. : Toxicité chronique de la Kétamine, *Bulletin d'information toxicologique, Institut national de santé publique*, Québec, 2013, 29, (4), 133-139.

Etats psychotiques, Déficits cognitifs, Cystite ulcéreuse, Crampes abdominales de type colique biliaire, Sevrage psychologique (anxiété, *craving* fort, tremblements palpitations...)

- CARVALHO CARTAGENES S., FONTES de ANDRADE Jr E., PREDIGER R.D., MAIA C.S.F. : Ketamine : Neurotoxicity and Neurobehavioural Disorders, *Addictive Substances and Neurological Disease*, 2017.
- CHAN K.W., LEE T.M., SIU A.M., WONG D.P., KAM C.M., TSANG S.K. et al. : Effects of chronic ketamine use on frontal and medial temporal cognition, *Addictive Behaviors*, 2013, 38, (5), 2128-2132.
- DONG C., ANAND K.J. : Developmental neurotoxicity of ketamine in pediatric clinical use, *Toxicology Letters*, 2013, 220, (1), 53-60.
- ROBERTS R.E., CURRAN H.V., FRISTON K.J., MORGAN C.J.A. : Abnormalities in white matter microstructure associated with chronic ketamine use, *Neuropsychopharmacology*, 2014.
- SCHIFANO F., CORKERY J., OYEFESO A. et al. : Trapped in the 'K-hole'; overview of deaths associated with ketamine misuse in the UK (1993-2006), *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2008, 28, 114-6.

- LIANG H.J., LAU C.G., TANG A., CHAN F., UNGVARI G.S., TANG W.K. : Cognitive impairments in poly-drug ketamine users, *Addictive Behaviors*, 2013, 88, (11), 2661-2666.
- MORGAN CJ, MONAGHAN L, CURRAN H.V. : Beyond the K-hole : a 3-year longitudinal investigation of the cognitive and subjective effects of ketamine in recreational users who have substantially reduced their use of the drug, *Addiction*, 2004, 99, 1450-1461.
- MORGAN C.J., MUETZELFELDT L., CURRAN HV. : Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing : a 1-year longitudinal study, *Addiction*, 2010, 105, (1), 121-133.
- MORGAN C.J.A., CURRAN H.V. ISCD : Ketamine use : a review, *Addiction*, 2011, 107, (1),
Doi : 10.1111/j.1360-0443.2011.03576.x
- NARENDRAN R., FRANKLE W.G., KEEFE R., GIL R., MARTINEZ D., SLIFSTEIN M. et al. : Altered prefrontal dopaminergic function in chronic recreational ketamine users, *The American Journal of Psychiatry*, 2005, 162, (12), 2352-2359.
- SORIANO S.G. : Neurotoxicity of ketamine : known unknowns, *Critical care medicine*, 2012, 40, (8), 2518-2519.
- TANG W.K., LIANG H.J., LAU C.G., TANG A., UNGVARI G.S. : Relationship between cognitive Impairment and depressive symptoms in current ketamine users, *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 2013, 74, (3), 460-469.

Usages thérapeutiques en médecine psychédélique

- Les "grands ouvrages" sur la médecine psychédélique ne consacrent que quelques pages aux usages thérapeutiques de la Kétamine en psychiatrie ou en psychothérapie; il est essentiellement question de la prise en charge des dépressions "résistantes", de la prise en charge des addictions (alcool et opiacés) et de la prise en charge des PTSD.
- - Dr Ben SESSA : *The Psychedelic Renaissance*, 2012, 176-178.
- - Michael WINKELMAN & Ben SESSA : *Advances in Psychedelic Medicine – State of the Art – Therapeutic Applications*, 2019, 81-101. [Cliquez pour ajouter du texte](#)
- - Dr Oliver Rumle HOVMAND : *Medical Psychedelics*, 2019, 174-197.
- - L'ouvrage de l'anthropologue Nicolas LANGLITZ : *Neuropsychodelia*, 2013, commente les principaux travaux de neurophysiologie sur l'action neuronale des substances psychédéliques et les liens entre psychoses et psychédéliques ("psychose models", et psychoses expérimentales); il cite à plusieurs reprises ces travaux en ce qu'ils concernent la Kétamine, et particulièrement ceux de Franz Vollenweider et Mark Geyer, mais sans en évoquer, en dehors de la dépression, les aspects thérapeutiques .

- - Rien dans l'ouvrage de James FADIMAN, *The Psychedelic Explorer's Guide*, 2011.
- - ni dans celui de Michael POLLAN : *Voyage aux confins de l'esprit*, 2018.
- - ni dans celui de Matthew ORAM : *The Trials of Psychedelic Therapy – LSD Psychotherapy in America*, 2018.
- - ni dans celui de Dr Richard Louis MILLER : *Psychedelic Medicine*, 2017.
- - ni dans celui de R. COLEMAN : *Psychedelic Psychotherapy*, 2017.

- FONTANA A.E. : Clinical use of hallucinogenic drugs, *Proceedings of The Third World Congress of Psychiatry*, 1963, 2, 942-944, University of Toronto Press.

- JANSEN K.J. : *Ketamine : Dreams and Realities*, 2001, Published by The MAPS, Sarasota USA.

- KOLP E., FRIEDMAN H.L., KRUPITSKY E., JANSEN K., SYLVESTER M. : Ketamine Psychedelic Psychotherapy : Focus on its Pharmacology, Phenomenology, and Clinical Applications, *International Journal of Transpersonal Studies*, 2014, 33, (2), 84–140. Doi : 10.24972/ijts.2014.33.2.84
<https://digitalcommons.ciis.edu/ijts-transpersonalstudies>

- KUNGURTSEV I. : Death-rebirth psychotherapy with ketamine, *Bulletin of the Albert Hoffman Foundation*, 1992, 2, 4, 1-6.

- ZIEGLER M. : Ketamine : A Transformational Catalyst. Review of “The Ketamine Papers : Science Therapy, and Transformation”, *Revue du MAPS*, 2016 Winter, 51-53.

The Ketamine Papers: Science, Therapy & Transformation

Dr Philip WOLFSON et Glenn HARTELIUS

MAPS Editions, 2016.

Ce livre, réalisé par le Dr Philip Wolfson, psychiatre et psychothérapeute à Marine County, en Californie, et Glenn Hartelius, psychologue à San Francisco, éditeur de l'International Journal of Transpersonal Studies est un recueil de 16 articles consacrés à l'émergence de la kétamine en tant que nouvelle et unique approche pour traiter les dépressions résistantes et une variété d'autres troubles psychiatriques, et constitue une synthèse des réflexions sur l'usage thérapeutique de la kétamine.

Les Ketamine Papers offrent une large gamme de points de vue historique, et actuels, sur la façon dont, tant la communauté psychiatrique que les communautés psychothérapeutiques américaines, conçoivent l'usage et les indications de la seule drogue psychédélique légale.

Dans une approche humaniste et pratique du soin psychique, c'est une "revendication", un plaidoyer pour aider les sujets qui se battent contre la dépression, et les troubles associés, en particulier les troubles psychotraumatiques (PTSD), et les effets délétères des traumatismes psychologiques, ainsi que les pathologies addictives qui accompagnent souvent ces histoires traumatiques et leurs évolutions dépressives.

Il est particulièrement en question des sujets ayant subi des traumatismes durant l'enfance (agressions et traumatismes sexuels), qui vont les conduire à des situations de marginalisation, dans la rue, dans le monde carcéral, dans les services d'urgences, et qui sont représentés de façon prépondérante parmi les 30.000 suicides annuels aux USA.

The prevalence, basis, and effects of PTSD are relatively well known. PTSD is most typically associated with having been subjected to a life-threatening event. The prevalence is higher in women than in men because of the frequency of sexual assault against women.

But it can also be the result of having served in a war zone (such as an estimated half million veterans of the Iraq and Afghanistan wars), a bad car accident, or a violent episode such as a street shooting – and includes those who have witnessed such events.

The effects, including flashbacks and panic attacks, can be acute, often debilitating, and destructive of relationships and lives.

Treatment options include psychotherapy, antidepressants, and exposure therapies that seek to desensitize traumatic memories. As much as 8 percent of the US population suffers from PTSD, and psychiatrist and researcher Michael Mithofer estimates that 30 to 50 percent of people afflicted are [‘treatment-resistant’](#).

The [original Kaiser study](#) then drew a straight line between an individual’s ACEs (adverse childhood experiences) and their propensity to develop mental health issues and co-occurring physiological illness based on review of survey respondents’ medical histories.

Persons who had experienced four or more categories of childhood exposure, compared to those who had experienced none, had 4- to 12-fold increased health risks for alcoholism, drug abuse, depression, and suicide attempts; a 2- to 4-fold increase in smoking, poor self-rated health, ≥50 sexual intercourse partners, and sexually transmitted disease; and a 1.4- to 1.6-fold increase in physical inactivity and severe obesity.

the **Ketamine** papers

The Ketamine Papers opens the door to a broad understanding of this medicine's growing use in psychiatry and its decades of history providing transformative personal experiences. This comprehensive volume is the ideal introduction for patients and clinicians alike, and for anyone interested in the therapeutic and transformative healing power of this revolutionary medicine.

"Here is an extraordinary collection of essays demonstrating that ketamine is more than just another molecule. If you are interested in the promise of ketamine as a tool of value in psychiatry, and/or you are interested in ketamine as a tool in exploring the nature of mind and the nature of what we call reality, then this book is for you!" —David E. Presti, Ph.D., author of *Foundational Concepts in Neuroscience: A Brain-Mind Odyssey*

"*The Ketamine Papers* is a valuable addition to our understanding of this medicine. Wolfson and Hartelius have cultivated an all-star lineup of ketamine experts to convey all the nuances of this exciting new paradigm in psychiatric treatment." —Julie Holland, M.D., author of *Moody Bitches, Weekends at Bellevue, and Ecstasy: The Complete Guide*

"*The Ketamine Papers* illuminates the leading edge of the mainstreaming of the use of consciousness-changing drugs. This is a fascinating collection of papers that will provide the reader with unique insights into the future of psychiatry and psychotherapy." —Rick Doblin, Ph.D., Founder and Executive Director of the Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS)

\$24.95 | 448 pgs

maps.org/ketamine

The growing body of evidence as to ketamine's efficacy has led many in the mental health and neuroscience communities to label ketamine as a potential wonder drug for depression and related disorders.

Pharma companies are now racing to develop derivatives that achieve an antidepressant response through a mechanism of action involving blocking the brain's NMDA receptors and that do not induce a psychedelic experience. Former National Institute of Mental Health Director Dr. Thomas Insel [has said](#) that IV-delivered ketamine "... might be the most important breakthrough in antidepressant treatment in decades."

The off-label use of ketamine has thus been accelerating, and in a way that can best be described as chaotic. Ketamine can be administered via IV, as well as by an intramuscular injection, sublingual lozenges with the drug absorbed by the mucosa, or intranasally, and at a variety of dosing levels and frequencies.

Ketamine-based treatment centers have been popping up in many American cities. These centers are as often run by anesthesiologists, and sometimes psychiatrists

Still, much of the rest of *The Ketamine Papers* explores what's possible when we break through our pre-conceptions about psychedelic experiences, largely because they cause people to feel good, and explore how such experiences can even more powerfully foster healing experiences and ones of personal growth.

Much of that territory is explored in the longest chapter of *The Ketamine Papers*, "Ketamine Psychedelic Psychotherapy: Focus on its Pharmacology, Phenomenology, and Clinical Applications," authored by six clinicians and researchers with a long background and history in ketamine-based therapy.