



Kétamine: indications et implications dans la pratique médicale en psychiatrie et psychothérapie

Dr Rafik Bouzegaou

Médecin adjoint

14 novembre 2024

RFSM-Centre Cantonal d'addictologie

Rafik.bouzegaou@rfsm.ch



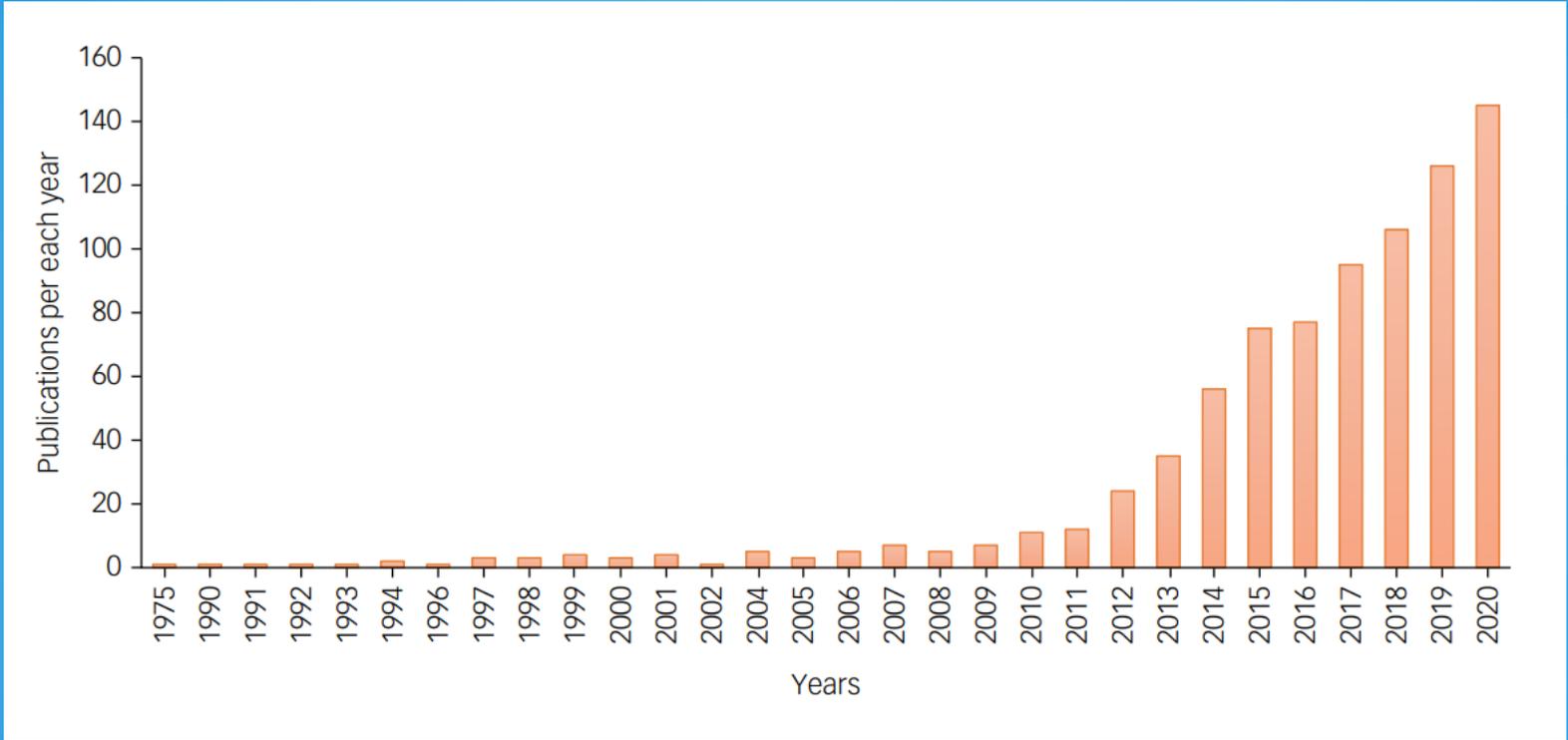
Historique de la Kétamine

- **1962 Synthèse de la Kétamine**, dérivé de la phencyclidine
- **1970** : utilisée largement comme anesthésiant lors de la guerre au Vietnam
- **1980** : tombe en disgrâce à cause des effets psychodysléptiques, utilisée comme anesthésique vétérinaire
- **1990-2000** : dans la prise en charge multimodale de la douleur (à doses subanesthésiques)
- **2000** : découverte de l'effet antidépresseur
- **2010-2020** : intérêt grandissant en psychiatrie
- **2020** : Eskétamine approuvée par FDA et Swissmedic pour la traitement de la dépression

Ketamine et grand public

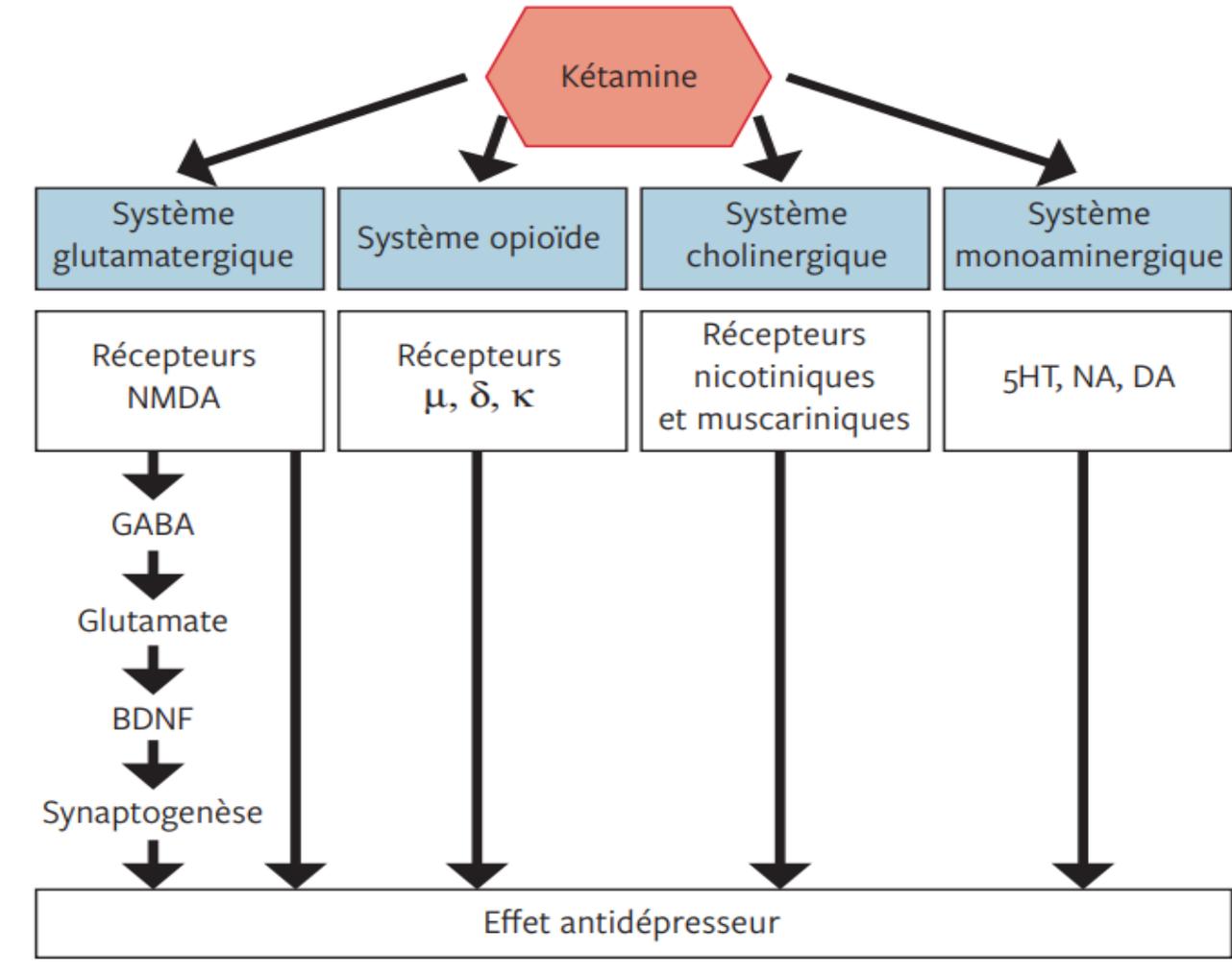
- Anesthésique pour chevaux
- Drogue festive
- Médecine de guerre (anesth et antalgique)
- ...et traitement antidépresseur





Number of publications with search terms ketamine and mental health in PubMed per year, from 1975 till December 2020.

Mécanisme d'action de la Kétamine





Modes d'administration les plus fréquents de la kétamine

| Voie d'administration | Avantages | Inconvénients |
|------------------------|---|---|
| Intraveineuse | <ul style="list-style-type: none">• Rapidité d'action• Dosage précis | <ul style="list-style-type: none">• Accès veineux parfois difficile• Geste invasif |
| Intramusculaire | <ul style="list-style-type: none">• Absorption rapide• Bonne biodisponibilité (93%)• Bonne option si voie veineuse non disponible | <ul style="list-style-type: none">• Geste invasif• Douloureux |
| Intranasale | <ul style="list-style-type: none">• Pas d'effet premier passage• Administration facile• Non invasive | <ul style="list-style-type: none">• Biodisponibilité moins bonne (48%)• Nécessite la collaboration du patient• Dosage exact parfois difficile à contrôler |

La kétamine peut être également administrée par des voies : orale (PO), sublinguale ou rectale.



Dosages courants de la Kétamine en Psychiatrie

Dosages précis mal établis!!! Variables selon études

KETAMINE

iv : 0.5 mg/kg (en 30-40') (jusqu'à 1 mg/kg si néc)

oral : 1 mg/kg

intranasal : 50 mg (env. 0.75 mg/kg)

1-2x/semaine en phase aigüe

ESKETAMINE

iv

intranasal : 56 - 84 mg

2x/semaine pdt 4 sem puis 1x/sem pdt 4 sem ...



Pharmacocinétique

- Biodisponibilité (approximative) :
 - nasale : 50 %
 - sublinguale : 30 %
 - orale : <20 % (1er passage hépatique)
- Voie sublinguale : début effet en 10-20', pic 45'

- Métabolisme : hépatique
Cytochrome 3A4 et 2B6
1/2-vie 2-3h
- Grande marge thérapeutique !
(interactions médicamenteuses cliniquement peu significatives)
«interaction» avec BZD qui peuvent diminuer effet
antidépresseur -> stopper?
- Tolérance lors d'administrations répétées



Effets secondaires

- Neuro : augm. pression intracrânienne et intraoculaire (discuté!)
- ORL : hypersalivation ; maintient réflexes protection voies aériennes (avec rare risque laryngospasme)
- Pulm : pas dépresseur respiratoire ; bronchodilatation ; augm. sécrétions
- C-V : tachycardie, **HTA** (stimulation sympathique) (augm de 20 mmHg en moyenne)
- Dig : nausées

- Uro : cystites interstitielles en usage prolongé



Précautions

«Compendium, Spravato & Kétamine»



- La Kétamine doit être utilisée dans un cadre/lieu de traitement doté d'un équipement de réanimation approprié et d'un personnel médical formé à la réanimation cardiopulmonaire. Cela comprend notamment des mesures de ventilation active et de gestion des crises hypertensives.

Précautions

«Compendium, Spravato & Kétamine»

- Surveillance clinique pour détecter l'apparition d'une sédation ou dépression respiratoire
- Si HTA (>140/90 ou >150/90 c/o >65ans) : envisager modifications du style de vie ou ttt médicamenteux avant de commencer thérapie
- Surveillance de la TA après 40' et jusqu'à ce qu'elle revienne aux valeurs initiales.
10-15 % des patients ont présenté une élévation de TA de >40 mmHg (plus fréquent c/o >65 ans)
- Evaluation si nécessité d'un traitement d'urgence...
- Faire particulièrement attention si patients sous psychostimulants (amphétamines etc) et IMAO
- Patients « à jeûn » depuis 2h (boissons 30')
- Pas de conduite automobile etc jusqu'au lendemain matin





- **Potentiel addictif de la Kétamine ?**

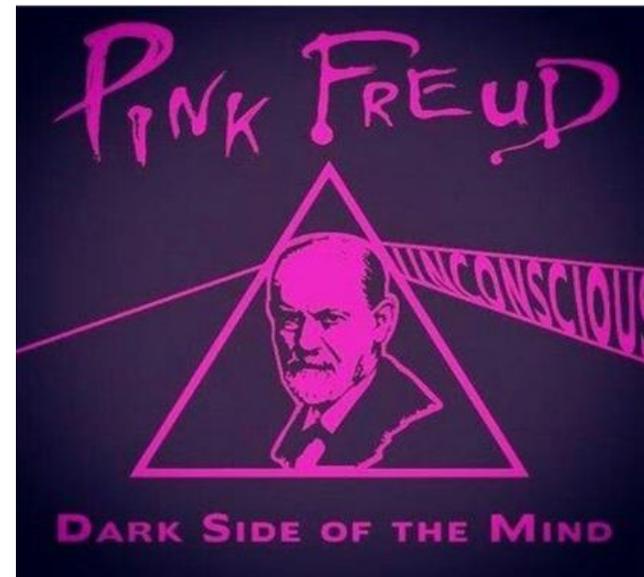
La kétamine est consommée à des fins récréatives, notamment liées à son effet dissociatif, raison pour laquelle il faut prêter beaucoup d'attention au potentiel addictif de cette molécule



Les indications potentielles de la Kétamine en psychiatrie

En psychiatrie

-> Indications : dépression et PTSD



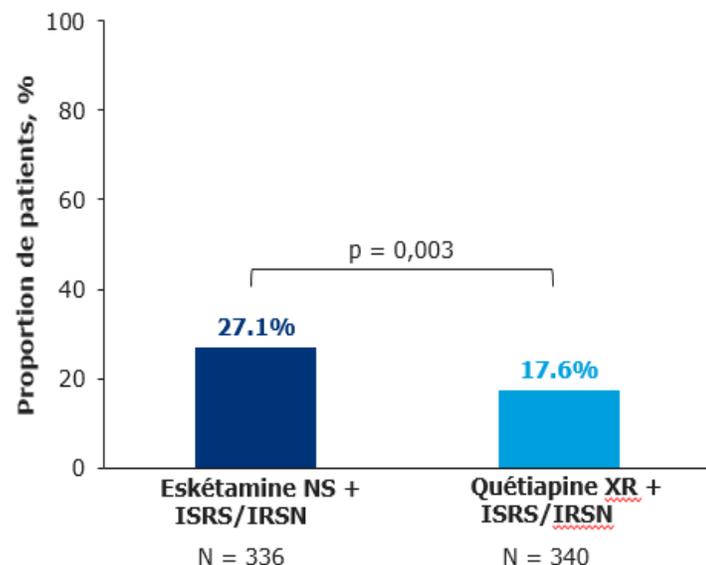
Traitement de la dépression résistante

- **Les preuves scientifiques les plus robustes** concernent l'efficacité de la kétamine dans le traitement de la dépression unipolaire ou bipolaire
- Les experts internationaux propose d'utiliser la kétamine comme un traitement d'augmentation, en 3e intention après l'échec de 2 traitements antidépresseurs
- La kétamine est efficace avec ou sans traitement antidépresseur oral concomitant.
- Aucun virage maniaque n'a été observé chez les patients bipolaires



L'eskétamine NS est supérieure dans l'obtention d'une rémission à court terme par rapport à la quétiapine XR¹

Rémission à la semaine 8 (LOCF/NRI)^a



| | Eskétamine NS ^b (n = 336) | Quétiapine XR ^b (n = 340) |
|--------------------------------------|---|---|
| Critère d'évaluation primaire | | |
| Rémission à la semaine 8, n (%) | 91 (27,1) | 60 (17,6) |
| Différence en pourcentage (IC à 95%) | 9,44 (3,19, 15,68) | |
| RC ajusté ^c (IC à 95%) | 1,74 (1,20, 2,52) | |
| Valeur p ajustée ^c | 0,003 | |

Parmi les 676 patients randomisés, une proportion significativement plus importante a obtenu une rémission à la semaine 8 avec l'eskétamine NS par rapport à la quétiapine XR (27,1% contre 17,6%; p = 0,003)

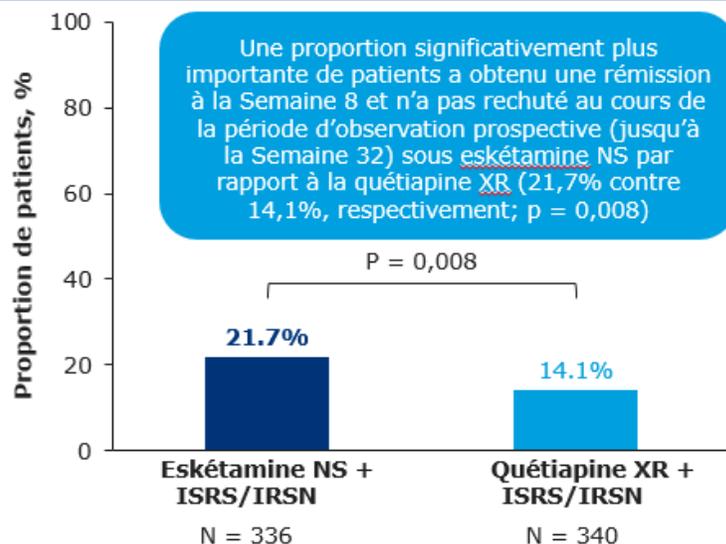
Ensemble d'analyse complet. ^aLa rémission était définie comme un score total MADRS ≤ 10; ^bL'eskétamine NS et la quétiapine XR ont toutes deux été administrées de manière flexible et prises en complément d'un ISRS/IRSN en cours; ^cLes groupes de traitement ont été comparés à l'aide d'un test du chi carré de CMH, ajusté en fonction du groupe d'âge (18 à 64 ans; 65 à < 75 ans) et du nombre total d'échecs du traitement. LOCF: dernière observation reportée; NRI: imputation des non-répondeurs; NS: spray nasal; RC: rapport de cotes; IRSN: inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline; ISRS: inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine; XR: libération prolongée.

1. Reif A, et al. Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression. NEJM 2023, 389:1298-1309



L'eskétamine NS est supérieure dans l'obtention d'une absence de rechute à long terme par rapport à la quétiapine XR¹

Rémission à la Semaine 8 (NRI) et sans rechute jusqu'à la Semaine 32^a



| | Eskétamine NS ^b (n = 336) | Quétiapine XR ^b (n = 340) |
|---|---|---|
| Critère d'évaluation secondaire | | |
| À la fois en rémission à la semaine 8 et sans rechute jusqu'à la Semaine 32^a, n (%) | 73 (21,7) | 48 (14,1) |
| Différence en pourcentage (IC à 95%) | 7,61 (1,85, 13,37) | |
| RC ajusté ^c (IC à 95%) | 1,72 (1,15, 2,57) | |
| Valeur p ajustée ^c | 0,008 | |
| Rechute, n (%) | 8 (2,4) | 6 (1,8) |
| Hospitalisé pour aggravation de la dépression | 2 (0,6) | 3 (0,9) |
| Score total MADRS ≥ 22 | 6 (1,8) | 3 (0,9) |
| Sans rechute, mais arrêté après avoir été en rémission à la Semaine 8, n (%) | 10 (3,0) | 6 (1,8) |

Ensemble d'analyse complet. ^aLes patients ayant arrêté le traitement ont été imputés comme non-répondeurs, la LOCF a été utilisée pour les patients dont l'évaluation MADRS manquait à la semaine 8 et qui sont restés dans l'étude; ^bl'eskétamine NS et la quétiapine XR ont toutes deux été administrées de manière flexible et prises en complément d'un ISRS/IRSN en cours; ^cles groupes de traitement ont été comparés à l'aide d'un test du chi carré de CMMH, ajusté en fonction du groupe d'âge (18 à 64 ans; 65 à < 75 ans) et du nombre total d'échecs de traitement.

LOCF: dernière observation reportée; NRI: imputation des non-répondeurs; NS: spray nasal; RC: Rapport de cotes; IRSN: inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline; ISRS: inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine; XR: libération prolongée.

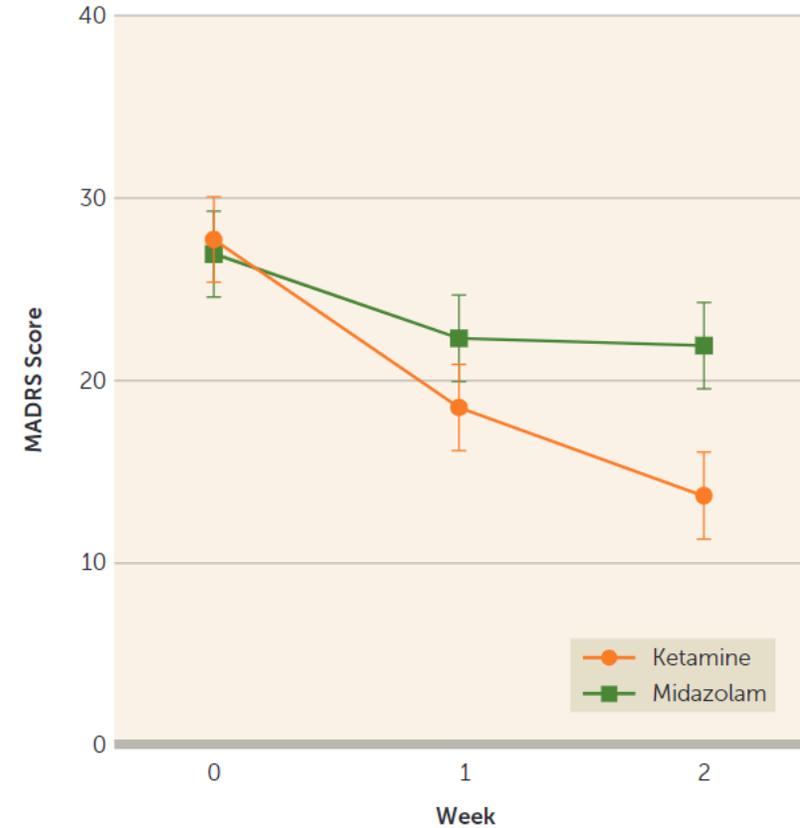
1. Reif A, et al. Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression. NEJM 2023, 389:1298-1309

- **Traitement de l'Etat de stress post-traumatique**

L'efficacité de la kétamine dans la réduction de la gravité des symptômes chez les personnes atteintes d'un ESPT chronique

Feder et al, Un essai contrôlé randomisé sur l'administration répétée de kétamine pour le trouble de stress post-traumatique chronique, OI : 10.1176/appi.ajp.2020.20050596. Epub 5 janvier 2021.

FIGURE 3. Effect of treatment with ketamine compared with midazolam on depressive symptom severity in patients with chronic PTSD^a



Utilisation de la kétamine aux urgences psychiatriques

- La crise suicidaire aigue :

- Aux urgences psychiatriques, la kétamine permet une réduction significative de *l'idéation suicidaire* pendant 3 à 7 jours après une administration unique
- Il n'existe pas d'études portant sur la prévention des comportements suicidaires

- L'agitation psychomotrice:

- la kétamine gagne en popularité grâce à sa rapidité d'action, sa courte demi-vie et l'absence d'impact sur la préservation des voies aériennes. C'est pour cette raison que son usage a été étendu pour les patients présentant un état d'agitation comme alternative aux traitements habituels « NLP,BZD »



Indications potentielles de la kétamine en psychiatrie

- Troubles anxieux :

- Trouble obsessionnel compulsif
 - Phobie sociale
 - Anxiété généralisée
-
- Les résultats des études pour les troubles anxieux sont encore limités en nombre de patients traités, mais prometteurs en ce qui concerne l'efficacité de la kétamine.

- **Abus de substances/addictions** : Alcool, cocaïne, opioïdes

La kétamine peut être utile dans les cas sévères d'abus de substances. Les études préliminaires ont démontré une **augmentation de la motivation à l'abstinence et de son maintien** ainsi qu'une **réduction du craving**. Certains protocoles permettent aussi:

- De supprimer les symptômes de sevrage aux opiacés
- De réduire les symptômes dépressifs des patients dépendants à l'alcool.



• Troubles du comportement alimentaire

- La place de la kétamine dans le traitement *des troubles alimentaires* doit encore être précisée vue le faible nombre d'études disponibles



- **Kétamine et psychothérapie**

- La kétamine est utilisée en combinaison avec une prise en charge psychothérapeutique en «*off-label*» avec un modèle spécifique comme :

la psychothérapie augmentée par la Kétamine
« *Le Programme PAP* »

Kétamine et psychothérapie

- L'effet de la kétamine sur la signalisation cérébrale glutamatergique **favorise la plasticité cérébrale** en agissant sur le BDNF.
- La kétamine induit également une **reconfiguration de la connectivité fonctionnelle cérébrale**. Et une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le cortex préfrontal latéral droit et l'aire subgénuaire du cortex cingulaire antérieur.
- Effet sur les cognitions se poursuit généralement avec une **modification plus profonde des croyances et des valeurs** des patients : ceux-ci rapportent souvent la sensation d'un changement de cadre, de perspective, de vision d'eux-mêmes et du monde
- **Un effet idéolytique**, les patients décrivent que leurs pensées disparaissent, se détachent, ou perdent de leur importance. Cet effet est particulièrement apprécié lorsque les patients sont envahis par des cognitions dépressives/négatives (dévalorisation, rejet interpersonnel, pessimisme)



la psychothérapie assistée par les psychédéliques

« Le Programme PAP »

- On reconnaît aujourd'hui que les bénéfices **thérapeutiques ne sont pas en premier lieu attribuables aux effets pharmacologiques directs** (à savoir l'altération du flux d'information dans le système nerveux central, la neuroplasticité, la neurogénèse, la modulation du système immunitaire,.. etc)
- Mais que les meilleurs résultats thérapeutiques sont obtenus lorsque des séances avec utilisation des **psychédéliques ont lieu sporadiquement dans le cadre d'un accompagnement psychothérapeutique de bonne qualité**

- Le retour des psychédéliques marque **un changement de paradigme médical**, mettant l'accent **sur la relation patient-thérapeute** plutôt que sur des traitements médicamenteux.
- Dans ce nouveau paradigme, une plus grande attention est accordée au patient. La prescription de psychédéliques ne devrait donc pas être considérée comme une pharmacothérapie mais bien comme **un processus thérapeutique profond**. Ainsi, ces expériences, qui reposent sur un état de conscience élargi, peuvent contribuer à nous reconnecter avec nous-mêmes et à soutenir les défis psychiques et existentiels de notre vie.

Formation des (psycho)thérapeutes



EXPÉRIENCE (EX :
CONNAISSANCE DES
TRAUMAS, DIFFÉRENCES
ENTRE DÉCOMPENSATION
PSYCHOTIQUE ET TDI)



CRÉATION DU LIEN
THÉRAPEUTIQUE



TRANSFERT/CONTRE-
TRANSFERT



Logotype de la Semeuse soufflant sur une fleur de pissenlit, dessiné par Eugène Grasset en 1890

**Merci de votre attention
Danke für Ihre Aufmerksamkeit**

**Dr Rafik Bouzegaou
Rafik.Bouzegaou@rfsm.ch
026 308 08 31**

