

# Utilisation de la kétamine en psychiatrie: mise à jour

Dre MARIE-THÉRÈSE CLERC<sup>a</sup>, Dr MARCUS ROSENHAGEN-LAPOIRIE<sup>b</sup> et Pr ARMIN VON GUNTEN<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2022; 18: 1626-9 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.793.1626

À faible dose, la kétamine a démontré un effet antidépresseur robuste et rapide grâce à un mécanisme d'action différent des traitements usuels. Elle figure désormais dans plusieurs recommandations internationales portant sur le traitement de la dépression résistante. Elle peut être administrée dans un cadre ambulatoire ou hospitalier, généralement par voie intraveineuse ou intranasale, moyennant le respect de consignes de sécurité. L'intérêt grandissant qu'elle suscite s'étend à d'autres troubles psychiatriques résistants, en particulier les troubles anxieux et l'abus de substances. La kétamine est un traitement innovant et prometteur qui enrichit l'éventail des possibilités thérapeutiques en psychiatrie. Nous proposons ici de faire le point sur son utilisation actuelle en clinique.

## Use of ketamine in psychiatry: an update

*Ketamine has demonstrated at a lower dose a robust and rapid antidepressant effect due to a mechanism of action different from conventional treatments. It is now included in several international recommendations on treatment-resistant depression. Ketamine may be used in both out- or in-patient settings, generally by way of intravenous or intranasal formulations provided the fulfillment of safety requirements. There is a growing interest in the use of ketamine for other resistant psychiatric disorders such as anxiety and substance use disorders. Ketamine proves an innovating and promising treatment that extends the range of therapeutic possibilities in psychiatry. We propose here to review its current clinical use.*

## INTRODUCTION

Développée comme agent anesthésique en remplacement de la phencyclidine, la kétamine a intéressé la psychiatrie dès les années 1970.<sup>1</sup> La recherche dans ce domaine s'est particulièrement développée durant ces 20 dernières années (figure 1). Administrée à un dosage subanesthésique, elle peut se révéler utile pour des troubles psychiatriques notoirement résistants aux traitements habituels tels que la dépression, l'anxiété et les abus de substances. Son usage dans des situations aiguës comme la crise suicidaire suscite aussi l'intérêt.<sup>2</sup> Les connaissances acquises grâce à la recherche ainsi que la récente publication de recommandations et de consensus d'experts impliquent une réévaluation de la position de la kétamine dans l'arsenal thérapeutique actuel.<sup>3-5</sup>

<sup>a</sup>Unité de psychiatrie interventionnelle, Service universitaire de psychiatrie de l'âge avancé, Département de psychiatrie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne,

<sup>b</sup>Service de psychiatrie de l'adulte nord ouest, Département de psychiatrie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1197 Prangins  
marie-therese.clerc@chuv.ch | marcus.rosenhagen-lapoirie@chuv.ch  
armin.von-gunten@chuv.ch

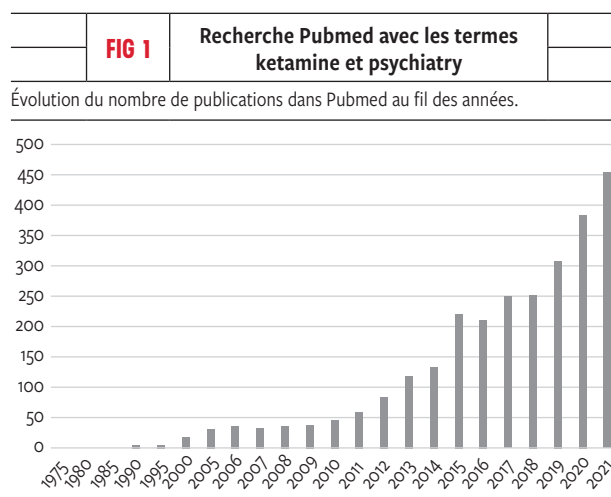
## MODE D'ACTION

La kétamine exerce une action complexe, encore incomplètement élucidée et radicalement différente de celle des antidépresseurs usuels. Elle est généralement présentée comme un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), mais ses cibles pharmacodynamiques s'étendent, outre le système glutamatergique, aux systèmes opioïdes, monoaminergiques, cholinergiques, GABAergiques, ainsi qu'à d'autres facteurs et voies métaboliques, notamment le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)<sup>6</sup> (figure 2). La liste de ses effets thérapeutiques est par conséquent importante: anesthésique, analgésique, antidépresseur, antisuicidaire, anti-inflammatoire et procognitif.

L'eskétamine, l'énantionère S de la kétamine, agit sur les mêmes voies à des degrés différents. Elle a un effet analgésique et anesthésique plus puissant, mais un effet antidépresseur moins puissant et moins durable que la R-kétamine<sup>7</sup> et que le mélange racémique (énantiomères R + S).<sup>8</sup>

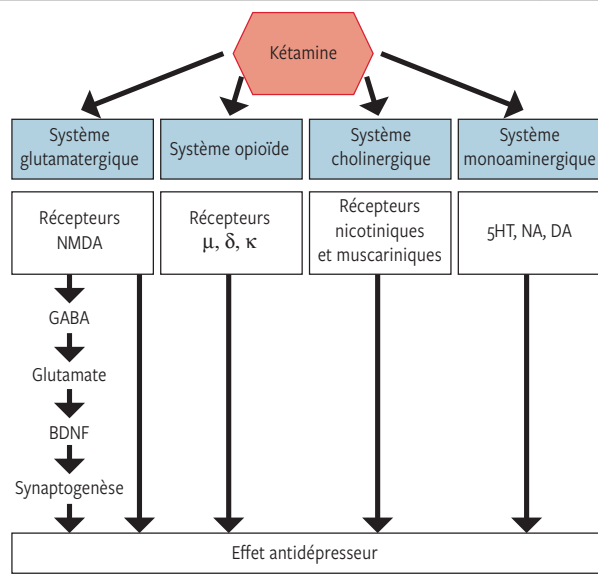
## POTENTIEL THÉRAPEUTIQUE DE LA KÉTAMINE EN PSYCHIATRIE

Un nombre croissant d'études confirment l'intérêt de la kétamine pour le traitement de plusieurs pathologies psychiatriques (tableau 1),<sup>2-4,9-14</sup> de l'adolescence à l'âge avancé.<sup>15,16</sup> Elle peut s'employer en monothérapie ou comme une stratégie d'augmentation lorsque ces troubles sont résistants aux traitements usuels. L'eskétamine est indiquée uniquement en association avec un antidépresseur oral en cas de dépression



**FIG 2** Schéma simplifié du mode d'action de la kétamine

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor; DA: dopamine; GABA: acide gamma-aminobutyrique; NA: noradrénaline; NMDA: N-méthyl-D-aspartate; 5HT: 5-hydroxytryptamine (sérotonine).



réfractaire. La définition de la résistance au traitement n'est pas unanime. Pour la dépression, il s'agit généralement d'une réponse insuffisante à 2 antidépresseurs durant l'épisode de référence<sup>3,17</sup> alors que pour l'anxiété, c'est une réponse insuffisante à un traitement pharmacologique et psychologique.<sup>18</sup> Il n'existe pas de consensus à ce sujet pour les abus de substances ou les troubles alimentaires.

En Suisse, la kétamine est autorisée par Swissmedic comme agent anesthésique. Son utilisation pour traiter des affections psychiatriques sort de l'indication officielle (prescription off-label). L'eskétamine est autorisée par Swissmedic pour le traitement des dépressions résistantes, mais elle a été retirée de la liste des spécialités de l'OFSP. Elle n'est donc pas remboursée par les assurances, sauf si toutes les conditions suivantes sont remplies: a) le médicament est utilisé dans l'indication autorisée; b) l'usage du médicament permet d'escompter un bénéfice important; c) la maladie est suscep-

**TABEAU 1** Indications potentielles de la kétamine en psychiatrie

- Dépression**
  - Dépression unipolaire
  - Dépression bipolaire
  - Crise suicidaire
- Anxiété**
  - Trouble obsessionnel compulsif
  - Stress post-traumatique
  - Phobie sociale
  - Anxiété généralisée
- Abus de substances**
  - Alcool
  - Cocaïne
  - Opiacés
- Troubles alimentaires**

tible d'être mortelle ou de causer des problèmes de santé graves et chroniques et d) il n'existe pas d'autre traitement efficace autorisé.

**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.<sup>3-5,8,9,15,16,19,20</sup> L'effet antidépresseur débute dans les heures qui suivent l'administration et atteint un pic dans les 2 à 6 jours après une perfusion intraveineuse ou 24 heures après une administration intranasale. La kétamine est efficace avec ou sans traitement antidépresseur oral concomitant. Aucun virage maniaque n'a été observé chez les patients bipolaires. Des symptômes maniformes peuvent apparaître durant la perfusion, mais ils se dissipent en 1 à 2 heures.

La position de la kétamine dans l'algorithme des traitements antidépresseurs diffère selon les sources (tableau 2). Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a émis une recommandation.<sup>5</sup> Un traitement par kétamine ne devrait être envisagé qu'après 5 traitements successifs inefficaces: 2 inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, un antidépresseur d'une autre classe, un traitement d'augmentation ou une combinaison d'antidépresseurs et l'électroconvulsivothérapie (ECT). Ce n'est qu'en 6<sup>e</sup> intention que la kétamine peut être envisagée et exclusivement chez les patients hospitalisés. Ces recommandations sont en cours de révision.<sup>21,22</sup> Le réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) recommande la kétamine en 3<sup>e</sup> intention après 2 antidépresseurs de classe différente et un traitement d'augmentation.<sup>4</sup> Un groupe d'experts internationaux propose d'utiliser la kétamine comme un traitement d'augmentation, en 3<sup>e</sup> intention après l'échec de 2 traitements antidépresseurs.<sup>3</sup> La Société suisse de psychiatrie et psychothérapie (SSPP) n'a pas encore pris officiellement position sur la possibilité d'un traitement par kétamine. À ce jour, l'Agence européenne des médicaments et l'Association européenne de psychiatrie n'ont pas publié de recommandation.

**Traitement d'autres troubles psychiatriques**

Aux urgences psychiatriques, la kétamine permet une réduction significative de l'idéation suicidaire pendant 3 à 7 jours après une administration unique.<sup>2,13</sup> L'eskétamine n'a pas démontré cette même efficacité, peut-être en raison d'une moindre biodisponibilité. Il n'existe pas d'études portant sur la prévention des comportements suicidaires.

**TABEAU 2** Positionnement de la kétamine pour traiter la dépression

CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments; NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

Société éditrice	Positionnement
NICE 2019	En 6 <sup>e</sup> ligne
CANMAT 2021	En 3 <sup>e</sup> ligne
Avis d'experts internationaux 2021	En 3 <sup>e</sup> ligne

Les résultats pour les *troubles anxieux* sont encore limités en nombre de patients traités, mais prometteurs en ce qui concerne l'efficacité de la kétamine.<sup>9-11</sup> Les doses optimales pour chacun des troubles, la fréquence d'administration et le régime de maintenance font partie des questions qui restent ouvertes.

La kétamine peut être utile dans les cas sévères d'*abus de substances*.<sup>9,11,12</sup> Les études préliminaires ont démontré une augmentation de la motivation à l'abstinence et de son maintien ainsi qu'une réduction de l'envie de consommer (craving). Certains protocoles permettent aussi de supprimer les symptômes du sevrage aux opiacés ou de réduire les symptômes dépressifs des patients dépendants à l'alcool.

La place de la kétamine dans le traitement des *troubles alimentaires* doit encore être précisée vu le faible nombre d'études disponibles.<sup>9,11,14</sup>

## MODALITÉS DE TRAITEMENT

### Screening des patients

Une évaluation psychiatrique et somatique est nécessaire avant tout traitement de kétamine afin d'obtenir les informations nécessaires sur l'état de santé des patients et de leur fournir celles nécessaires à un consentement éclairé. Cette étape permet aussi d'exclure ceux qui présenteraient des contre-indications (**tableau 3**).

### Interactions médicamenteuses

La kétamine est une molécule lipophile métabolisée principalement par les cytochromes P450 3A4 et 2B6, sans provoquer d'induction ni d'inhibition.<sup>6,23</sup> Il n'y a pas d'interaction significative avec les médicaments employés pour traiter la dépression, en particulier les antidépresseurs conventionnels, les antipsychotiques de seconde génération, le lithium et les antiépileptiques, mais la prudence est de mise avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase.<sup>3,4,24</sup> Les benzodiazépines et la lamotrigine semblent diminuer l'efficacité antidépressive de la kétamine et devraient être évitées.<sup>3,4,21,24</sup> Bien que la kétamine ne provoque pas de dépression respiratoire, elle peut renforcer l'effet d'autres sédatifs comme les barbituriques, les opiacés et l'alcool.<sup>4,6,23</sup>

### Administration du traitement<sup>3,4,9</sup>

La kétamine doit être administrée par des soignants formés à la réanimation cardiopulmonaire. Le monitoring inclut la tension artérielle, les fréquences cardiaque et respiratoire ainsi que l'oxymétrie. Les effets secondaires possibles comprennent les symptômes dissociatifs, la somnolence, les effets périphériques (HTA, tachycardie, vertiges, nausées, vision floue, céphalées, xérostomie, troubles de la coordination, cystite), ainsi que les difficultés de concentration et de mémorisation. Ces effets sont généralement légers et transitoires; ils se dissipent dans l'heure qui suit la perfusion. La kétamine est administrée en perfusion intraveineuse à une posologie nettement inférieure à celle d'une anesthésie générale (0,5-1 mg/kg en 40 min), de même que l'eskétamine en spray nasal (56-84 mg). Les patients ne sont donc pas endormis. La combinaison d'un traitement par ECT et d'une anesthésie générale par kétamine est possible, mais un effet potentialisateur n'est pas clairement établi. Comme les métabolites de la kétamine ont une demi-vie d'élimination de 2 à 4 heures, le patient reste sous surveillance pendant 2 heures après la perfusion. Il lui est interdit de conduire pendant les 24 heures suivantes.

### Durée du traitement

Après 4 à 8 administrations, une évaluation de l'efficacité du traitement doit être conduite. Le taux de réponses après 1 à 6 administrations atteint 25 à 90%, celui des rechutes est de 60 à 90% dans les 2 à 4 semaines post-traitement. Le taux de rémissions à court terme (1 à 3 mois) atteint 15 à 25%, mais on ne dispose pas encore d'études prospectives à long terme.<sup>15,19,20,25</sup> Le besoin et les modalités d'un traitement de maintenance doivent être évalués individuellement.

## CONCLUSION

La kétamine est un traitement novateur, particulièrement intéressant pour les troubles affectifs dont le caractère est notoirement récurrent et résistant. Comme les autres psychothérapies usuelles ou avec un modèle spécifique comme la psychothérapie assistée par la kétamine (KAP, Ketamine Assisted Psychotherapy).<sup>9,26</sup> La recherche se poursuit pour apporter des réponses aux questions en suspens, notamment la durée optimale de traitement, les effets à long terme, les moyens d'étendre la durée de son effet et son utilité dans d'autres indications psychiatriques.

<b>TABLEAU 3</b>		<b>Évaluation préintervention</b>	
<b>Screening</b>		<b>Contre-indications</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic de trouble psychiatrique résistant</li> <li>• Comorbidités psychiatriques et somatiques</li> <li>• Traitement pharmacologique</li> <li>• Poids, IMC</li> <li>• Fréquence cardiaque, tension artérielle</li> <li>• Échelles psychométriques</li> <li>• Dépistage cognitif (si indiqué)</li> <li>• Consentement éclairé</li> </ul>		<b>Critères d'exclusion</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertension artérielle non traitée</li> <li>• Cardiopathie sévère</li> <li>• Maladie anévrismale</li> <li>• Hypertension intracrânienne ou intra-oculaire</li> <li>• Grossesse, allaitement</li> </ul>	
		<b>Contre-indications relatives</b>	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptômes psychotiques</li> <li>• Pneumopathie</li> <li>• Maladie hépatique</li> <li>• Porphyrie</li> <li>• Épilepsie</li> <li>• Dysthyroïdie</li> </ul>	

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- La kétamine agit rapidement et devrait être envisagée comme traitement de 3<sup>e</sup> ligne en cas de trouble dépressif résistant
- La kétamine peut aussi être considérée dans d'autres indications, en particulier les troubles anxieux et l'abus de substances, bien que le niveau de preuves soit actuellement plus faible
- Son administration est minimalement invasive (intraveineuse), voire non invasive (par voie nasale pour l'esketamine)
- La kétamine est utilisée en combinaison avec une prise en charge classique, tant pharmacologique que psychothérapeutique

1 Khorramzadeh E, Loftly AO. The Use of Ketamine in Psychiatry. *Psychosomatics* 1973;14:344-6.

2 Sergentanis I, Vibert V, Costanza A, et al. À propos de l'utilisation du traitement de la kétamine aux urgences psychiatriques. *Rev Med Suisse* 2021;17:303-6.

3 \*McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, et al. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry* 2021;178:383-99.

4 \*\*Swainson J, McGirr A, Blier P, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Use of Racemic Ketamine in Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry* 2021;66:113-25.

5 Lopez-Diaz A, et al. Off-Label Use of Ketamine for Treatment-Resistant Depression in Clinical Practice: European perspective. *Br J Psychiatry* 2019;215:447-8.

6 Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev* 2018;70:621-60.

7 Muller J, Pentalya S, Dilger J, et al. Ketamine Enantiomers in the Rapid and Sustained Antidepressant Effects. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016;6:185-92.

8 Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA. Comparative Efficacy of Racemic Ketamine and Esketamine for depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Affect Disord* 2021;278:542-55.

9 \*Walsh Z, Mollaahmetoglu O, Rootman J, et al. Ketamine for the Treatment of Mental Health and Substance Use Disorders: Comprehensive Systematic Review. *BJPsych Open* 2021;8:e19.

10 Whittaker E, Dadabayev AR, Joshi SA, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Ketamine in the Treatment of Refractory Anxiety Spectrum Disorders. *Ther Adv Psychopharmacol*

2021;11:20451253211056743.

11 Martinotti G, Chiappini S, Pettorusso M, et al. Therapeutic Potentials of Ketamine and Esketamine in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD), Substance Use Disorders (SUD) and Eating Disorders (ED): A Review of the Literature. *Brain Sci* 2021;11:856.

12 Jones JL, Mateus CF, Malcolm RJ, et al. Efficacy of Ketamine in the Treatment of Substance Use Disorders: A Systematic Review. *Front Psychiatry* 2018;9:277.

13 Hochschild A, Grunebaum MF, Mann JJ. The Rapid Anti-Suicidal Ideation Effect of Ketamine: A Systematic Review. *Prev Med* 2021;152:106524.

14 Schwartz T, Trunko ME, Feifel D, et al. A Longitudinal Case Series of IM Ketamine for Patients with Severe and Enduring Eating Disorders and Comorbid Treatment-Resistant Depression. *Clin Case Rep* 2021;9:e03869.

15 Di Vincenzo JD, Siegel A, Lipsitz O, et al. The Effectiveness, Safety and Tolerability of Ketamine for Depression in Adolescents and Older Adults: A Systematic Review. *J Psychiatr Res* 2021;137:232-41.

16 Gupta A, Dhar R, Patadia P, et al. A Systematic Review of Ketamine for the Treatment of Depression Among Older Adults. *Int Psychogeriatr* 2021;33:179-91.

17 Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:221-34.

18 Bokma WA, Wetzter GAAM, Gehrels JB, et al. Aligning the Many Definitions of Treatment Resistance in Anxiety Disorders: A Systematic Review. *Depress Anxiety* 2019;36:801-12.

19 Marcantoni WS, Akoumba BS, Wassef M, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Intravenous Ketamine Infusion for Treatment Resistant Depression: January 2009 – January 2019. *J Affect Disord* 2020;277:831-41.

20 McIntyre RS, Rodrigues NB, Lee Y, et al. The Effectiveness of Repeated Intravenous Ketamine on Depressive Symptoms, Suicidal Ideation and Functional Disability in Adults with Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder: Results from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence. *J Affect Disord* 2020;274:903-10.

21 Mahase E. NICE Reconsiders Esketamine for Depression. *BMJ* 2020;370:m3479.

22 Mahase E. Depression: EU Approves Expanded Use of Esketamine for Rapid Reduction of Symptoms. *BMJ* 2021;372:n398.

23 Compendium suisse des médicaments. <https://compendium.ch/fr>

24 Veraart JKE, Smith-Appledorn SY, Bakker IM, et al. Pharmacodynamic Interactions Between Ketamine and Psychiatric Medications Used in the Treatment of Depression: A Systematic Review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2021;24:808-31.

25 McInnes A, Qian JJ, Gargeya RS, et al. A Retrospective Analysis of Ketamine Intravenous Therapy for Depression in Real-World Care Settings. *J Affect Disord* 2022;301:486-95.

26 Bottemanne H, Baldacci A, Muller C, et al. Psychothérapie augmentée par la kétamine (KAP) dans les troubles de l'humeur : mode d'emploi. *Encéphale* 2021;S0013-7006(21)00224-4.

\* à lire

\*\* à lire absolument