



BULLETIN D'INFORMATION TOXICOLOGIQUE

Volume 29, numéro 4, novembre 2013

*Institut national
de santé publique*

Québec 

Direction de la santé environnementale
et de la toxicologie

Rédacteur en chef

Pierre-André Dubé, M. Sc., pharmacien
Institut national de santé publique du Québec

Rédacteur adjoint

René Blais, M.D., directeur médical
Centre antipoison du Québec

Secrétaire à la rédaction

Nicole Dubé, agente administrative
Institut national de santé publique du Québec

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le portail de l'équipe de toxicologie clinique à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle de l'Institut national de santé publique du Québec.

ISSN : 1927-0801 (En ligne)

©Gouvernement du Québec (2013)

Suivez-nous sur les réseaux sociaux :



TOXICITÉ CHRONIQUE DE LA KÉTAMINE

Alexandre Larocque, M.D., F.R.C.P.C.

Urgentologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Consultant en toxicologie, Centre universitaire de santé McGill et Centre antipoison du Québec

Sophie Gosselin, M.D., F.R.C.P.C.

Urgentologue, Centre universitaire de santé McGill
Consultante en toxicologie, Centre universitaire de santé McGill et Centre antipoison du Québec

Résumé

La kétamine est un anesthésique dissociatif dont le potentiel psychoactif fait l'objet d'une consommation non thérapeutique en croissance. Son utilité dans le traitement de la douleur chronique ainsi que le mésusage qui en est fait ont le potentiel d'accroître certains effets toxiques jusqu'alors peu rapportés. Le présent article résume les connaissances actuelles sur les effets toxiques qui peuvent être retrouvés chez les utilisateurs chroniques de kétamine.

Introduction

Dans les années soixante-dix, la phencyclidine commençait à devenir problématique en thérapeutique comme anesthésique compte tenu des effets indésirables de psychose et de dysphorie documentés chez le tiers des patients.⁽¹⁾ Lors d'investigations et d'expérimentations avec les différents dérivés de la phencyclidine, la kétamine a alors été synthétisée. La kétamine, qui n'a que de 5 à 10 % du potentiel pharmacologique de la phencyclidine, a été utilisée d'abord en médecine vétérinaire. Le peu d'effets cardiovasculaires et l'absence de dépression respiratoire associés à son utilisation en doses thérapeutiques en font un médicament de choix pour les sédations procédurales en médecine d'urgence. Ces mêmes propriétés pharmacodynamiques en font aussi une drogue récréative prisée pour son profil sécuritaire.

L'abus de kétamine n'est pas nouveau; il a été décrit en Californie dans les années soixante-dix.⁽²⁾ Les effets recherchés en prise récréative durent environ une heure en insufflation nasale, mais peuvent persister jusqu'à 8 heures en prise orale. Les effets sont plus rapides en injection intraveineuse avec un pic d'action en moins d'une minute et un temps de recouvrement de 15 à 20 minutes.⁽¹⁾

Le principal mode d'action de la kétamine est d'inhiber le récepteur n-méthyl-d-aspartate (NMDA) dans le cortex cérébral et le système limbique. Il s'agit d'un des trois récepteurs du glutamate, le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central. Le rôle du récepteur NMDA dans la physiologie de l'apprentissage, de la mémoire et de la cognition est de plus en plus étudié. La kétamine agit aussi comme antagoniste sur d'autres récepteurs soit les récepteurs muscariniques, sigma, et dopaminergiques (D2). Les effets indésirables de la phencyclidine, et bien qu'en fréquence moindre de la kétamine, sont à l'origine de nombreux modèles d'étude de la schizophrénie.^(3,4) À des concentrations physiologiques obtenues après des doses utilisées en sédation, la kétamine se lie aussi au complexe de recirculation des amines

biogènes. C'est ainsi que les effets de tachycardie, par augmentation des catécholamines dans la synapse, sont observés en thérapeutique.

Les effets de la kétamine en surdose aiguë sont relativement bien décrits dans les textes de toxicologie médicale et sont généralement une prolongation des effets thérapeutiques (euphorie, expérience extracorporelle) et la toxicité cardiorespiratoire est très rare et ne se voit qu'à très hautes doses.

Une des particularités de la kétamine retrouvée sur le marché noir est qu'elle n'est généralement pas produite dans des laboratoires clandestins, mais fait plutôt l'objet de mésusage de prescriptions thérapeutiques ou de vols dans des établissements médicaux ou vétérinaires. Elle est disponible sous une variété de formulations (liquide, capsules ou poudre) et est souvent adultérée avec des stimulants. Son utilité possible dans le traitement de la dépression, de la douleur chronique de même que de la dépendance aux opioïdes et à l'éthanol nécessite un examen plus approfondi des données disponibles ainsi que des études supplémentaires. Ceci permettrait de s'assurer que les bénéfices escomptés ne sont pas occultés par des risques qui restent encore à apprécier pleinement.

L'échelle rationnelle développée par Nutt et ses collaborateurs peut être utilisée pour classer les dangers associés à la kétamine : risques aigus ou chroniques physiques, dangers liés à la dépendance (recherche de plaisir) et risques sociaux (coûts sociétaux et de santé).⁽⁵⁾ Le but de cet article est de présenter certaines complications de plus en plus rapportées dans la littérature chez les utilisateurs chroniques de kétamine, le plus souvent à des fins récréatives.

Psychoses

Les travaux sur les antagonistes des récepteurs NMDA tels que la phencyclidine et la kétamine ont mené au cours des dernières années les chercheurs à jeter un regard nouveau sur la pathophysiologie des psychoses et de la schizophrénie sous l'angle de l'implication glutamatergique et non seulement dopaminergique.^(6,7) Ces modèles s'inscrivent dans le continuum d'observations concernant notamment la présence d'une concentration de glutamate inférieure à la moyenne dans le liquide céphalo-rachidien de patients souffrant de schizophrénie.⁽⁸⁾ La kétamine est bien connue comme étant un agent impliqué dans les troubles psychotiques induits par une substance. La similarité entre la toxicité produite par les antagonistes des récepteurs NMDA et des troubles psychotiques primaires rend l'évaluation de ces patients et l'établissement d'un diagnostic d'autant plus difficile, surtout que l'usage et l'abus de substances psychoactives surviennent fréquemment en concomitance avec un problème psychiatrique primaire.⁽⁹⁾ Des études exposant des volontaires sains et des volontaires schizophrènes à la kétamine ont démontré une similarité importante entre les deux groupes dans la perception de symptômes psychotiques positifs.⁽¹⁰⁾ D'autres études ont également montré que la kétamine reproduit assez fidèlement les symptômes psychotiques perçus par des schizophrènes décompensés.^(11,12) Malgré cette similarité quant à certains aspects, les symptômes psychotiques observés chez les utilisateurs de bloqueurs des récepteurs NMDA ne reproduisent pas complètement le spectre de symptômes retrouvés dans la schizophrénie.⁽¹³⁾ Certains auteurs

soulignent notamment que bien que la kétamine arrive à produire des idées de référence délirantes chez des volontaires sains, les troubles perceptuels sont de nature plus dissociative que franchement hallucinatoire et qu'il est difficile de distinguer ce qui pourrait être interprété comme des symptômes négatifs de la psychose des effets sédatifs de la kétamine.⁽¹⁴⁾ Bien que l'usage aigu de kétamine produise un état de psychose et que des symptômes du spectre de la psychose s'observent chez les utilisateurs chroniques, une revue récente de la littérature n'a pu établir de lien clair entre l'usage chronique et intensif de kétamine et le diagnostic d'un trouble psychotique.⁽¹⁵⁾

Déficit cognitif

L'impact de la kétamine sur le système nerveux central et sur les performances cognitives fait l'objet de nombreuses recherches et d'une certaine controverse. Plusieurs études animales et des modèles *in vitro* suggèrent effectivement que la kétamine pourrait avoir des effets délétères significatifs sur le cerveau en développement, notamment en favorisant une cytotoxicité apoptotique et excitotoxique et en affectant la neurogénèse par un effet sur les cellules souches neuronales, tant au stade de prolifération que de différenciation.⁽¹⁶⁾ La transposition clinique de ces résultats, souvent obtenus dans des conditions très particulières (notamment avec une exposition prolongée et à très hautes doses de kétamine), demeure l'objet de débats dans la littérature.⁽¹⁷⁾ Au-delà de l'impact de la kétamine sur le système nerveux central en développement, l'effet d'un usage répété ou chronique chez l'humain suscite également énormément d'intérêt. Dans une étude publiée en 2005, on démontrait que l'utilisation chronique de kétamine à des fins récréatives chez des adultes entraînait des modifications dans la transmission dopaminergique du cortex préfrontal en augmentant la disponibilité des récepteurs D1. Ce système est intimement lié à la mémoire et aux fonctions exécutives dans cette région du cerveau.⁽¹⁸⁾ Des tests cognitifs appliqués chez des consommateurs de kétamine abusant aussi d'autres drogues ont révélé des déficits de la mémoire verbale et visuelle par rapport à des non-utilisateurs, déficits qui demeuraient détectables malgré l'arrêt de la consommation.⁽¹⁹⁾ Cette persistance d'effets cognitifs au-delà de la phase aiguë de toxicité avait déjà été rapportée.⁽²⁰⁾ D'autres auteurs n'ont par contre pas observé un tel phénomène après une période d'abstinence prolongée, mais ont observé des déficits cognitifs persistants et des symptômes dépressifs d'intensité variable chez les utilisateurs réguliers.⁽²¹⁾ D'autres études notent également une perturbation du traitement de l'information verbale ainsi que de la mémoire verbale et visuelle chez les utilisateurs chroniques, perturbation dont l'intensité corrèle avec le degré cumulatif de consommation.⁽²²⁾ Encore une fois, plusieurs facteurs confondants (utilisation concomitante d'autres substances psychoactives, impact d'une maladie psychiatrique sous-jacente sur les fonctions cognitives, caractéristiques de base des consommateurs et des non consommateurs, etc.) forcent une analyse prudente de ces résultats, mais plusieurs études distinctes rapportent des résultats concordants, et ce, même en contrôlant pour l'impact de symptômes dépressifs chez cette population.⁽²³⁾

Cystite ulcéreuse

La cystite ulcéreuse a été initialement décrite à Toronto en 2007 par Shahani chez neuf patients présentant des symptômes d'infection urinaire tels que dysurie, ténesme, et hématurie douloureuse.⁽²⁴⁾ L'analyse et les cultures d'urines sont souvent négatives. Seules la tomodensitométrie ou la cystographie permettent d'identifier un épaississement de la muqueuse vésicale. Les biopsies démontrent dans presque tous les cas une inflammation ressemblant à un carcinome *in situ*.⁽²⁵⁾ Les lésions épithéliales seraient proportionnelles à l'importance de l'utilisation de kétamine, les utilisateurs journaliers étant susceptibles de présenter des lésions sévères. La cessation de la kétamine parvient dans la plupart des cas à soulager les symptômes, mais des cas sévères allant jusqu'à la nécessité de cystostomie ont été rapportés. Un seul cas a été rapporté en utilisation thérapeutique chez une adolescente de 16 ans traitée pour douleur chronique. Par ailleurs, une hydronéphrose, le plus souvent bilatérale, a été retrouvée dans une majorité (51 %) des patients avec cystite ulcéreuse causée par la kétamine.⁽²⁶⁾

Il est donc important de considérer cette entité chez des patients se présentant avec symptômes d'infection urinaire récidivante pour lesquelles les analyses habituelles sont non concluantes. Des communications personnelles des auteurs avec des intervenants de la rue porteraient à croire que cette affection est peut-être sous-diagnostiquée chez les travailleurs du sexe qui utilisent l'effet dissociatif de la kétamine dans le cadre de leurs activités.

Crampes abdominales de type colique biliaire

Des crampes abdominales de type colique biliaire ont été décrites principalement chez des utilisateurs chroniques avec consommation importante de kétamine. Les crampes abdominales sont parfois aussi interprétées comme un symptôme de sevrage et incitent les utilisateurs à consommer de nouveau, ce qui rend le sevrage difficile. Le peu d'études disponibles semble pointer vers une pathologie biliaire, puisque les tomodensitométries abdominales des patients présentant ce type de symptômes ont mis en évidence une dilation des voies biliaires communes se résorbant lors de l'abstinence de kétamine.^(27,28)

Sevrage

L'existence d'un phénomène de dépendance et d'un syndrome de sevrage à la kétamine fait l'objet de débats dans la littérature. Malgré tout, il est intéressant de noter qu'un phénomène de tolérance est bien décrit, tant chez l'animal qu'en utilisation thérapeutique chez l'enfant et en usage récréatif.^(21,29-32) L'importance de la dépendance chez les utilisateurs chroniques n'est pas bien quantifiée dans la littérature, bien que plusieurs cas soient décrits et que des auteurs se soient avancés sur des mécanismes possibles et des avenues de traitement.⁽³³⁾ Alors que certains auteurs décrivent un syndrome de sevrage psychologique marqué principalement par de l'anxiété et une avidité ou un fort désir (*craving*) de consommer, mais sans symptômes de sevrage physique, d'autres rapportent un syndrome psychologique accompagné dans certains cas de symptômes somatiques tels que des tremblements, de la diaphorèse et des palpitations.^(15,32,33) Une récente revue de la littérature souligne que bien que des symptômes

de sevrage tant au plan psychologique que physique soient de plus en plus rapportés, un syndrome spécifique de sevrage à la kétamine n'est pas encore décrit.⁽¹⁵⁾

Conclusion

Nous avons observé au cours des dernières années un regain d'intérêt pour la kétamine, tant comme agent thérapeutique pour de nouvelles indications aiguës et chroniques que pour son usage récréatif. De ce phénomène résulte une exposition répétée et parfois chronique à la kétamine chez une variété d'individus. Alors que les propriétés et les complications aiguës de la kétamine sont assez bien décrites, la toxicité chronique secondaire à cet agent anesthésique dissociatif reste à être décrite adéquatement. Plusieurs nouveaux phénomènes ont récemment été rapportés, dont les atteintes cognitives, psychiatriques et urologiques. Les phénomènes de dépendance et de sevrage restent également à qualifier. Il est donc d'une grande importance que les cliniciens et les chercheurs impliqués dans le traitement et l'étude de ces phénomènes émergents restent ouverts et n'hésitent pas à rapporter leurs observations afin que nous soyons pleinement en mesure d'apprécier les risques associés à une utilisation répétée ou chronique de la kétamine.

Pour toute correspondance

Sophie Gosselin
Centre universitaire de santé McGill
687, avenue des Pins Ouest, local C4.69
Montréal (Québec) H3A 1A1
Téléphone : 514 934-1934, poste 34277
Télécopieur : 514 843-2852
Courriel : sophie.gosselin@mcgill.ca

Références

- 1) Stahl SM. Mechanism of action of ketamine. *CNS spectrums* 2013;18(4):171-4.
- 2) Siegel RK. Phencyclidine and ketamine intoxication: a study of four populations of recreational users. *NIDA research monograph* 1978 (21):119-47.
- 3) Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Antonini A, Maguire P, Missimer J, *et al.* Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [18F]fluorodeoxyglucose (FDG). *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 1997;7(1):9-24.
- 4) Chatterjee M, Ganguly S, Srivastava M, Palit G. Effect of 'chronic' versus 'acute' ketamine administration and its 'withdrawal' effect on behavioural alterations in mice: implications for experimental psychosis. *Behavioural brain research* 2011;216(1):247-54.
- 5) Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 2007;369(9566):1047-53.

- 6) Javitt DC, Zukin SR, Heresco-Levy U, Umbricht D. Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 2012;38(5):958-66.
- 7) Corlett PR, Honey GD, Krystal JH, Fletcher PC. Glutamatergic model psychoses: prediction error, learning, and inference. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2011;36(1):294-315.
- 8) Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience letters* 1980;20(3):379-82.
- 9) Mathias S, Lubman DI, Hides L. Substance-induced psychosis: a diagnostic conundrum. *The Journal of clinical psychiatry* 2008;69(3):358-67.
- 10) Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2001;25(4):455-67.
- 11) Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 1995;13(1):9-19.
- 12) Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM, Elman I, Clifton A, Pickar D, *et al.* Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 1997;17(3):141-50.
- 13) Murray RM, Paparelli A, Morrison PD, 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):661-70.
- 14) Pomarol-Clotet E, Honey GD, Murray GK, Corlett PR, Absalom AR, Lee M, *et al.* Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. Phenomenological study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2006;189:173-9.
- 15) Morgan CJ, Curran HV. Ketamine use: a review. *Addiction (Abingdon, England)* 2012;107(1):27-38.
- 16) Dong C, Anand KJ. Developmental neurotoxicity of ketamine in pediatric clinical use. *Toxicology letters* 2013;220(1):53-60.
- 17) Soriano SG. Neurotoxicity of ketamine: known unknowns. *Critical care medicine* 2012;40(8):2518-9.
- 18) Narendran R, Frankle WG, 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):2352-9.

- 19) Liang HJ, Lau CG, Tang A, Chan F, Ungvari GS, Tang WK. Cognitive impairments in poly-drug ketamine users. *Addictive behaviors* 2013;38(11):2661-6.
- 20) Curran HV, 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* (Abingdon, England) 2001;96(5):749-60.
- 21) Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction* (Abingdon, England) 2010;105(1):121-33.
- 22) Chan KW, Lee TM, Siu AM, Wong DP, Kam CM, Tsang SK, *et al.* Effects of chronic ketamine use on frontal and medial temporal cognition. *Addictive behaviors* 2013;38(5):2128-32.
- 23) Tang WK, Liang HJ, Lau CG, Tang A, Ungvari GS. Relationship between cognitive impairment and depressive symptoms in current ketamine users. *Journal of studies on alcohol and drugs* 2013;74(3):460-8.
- 24) Shahani R, Streutker C, Dickson B, Stewart RJ. Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology* 2007;69(5):810-2.
- 25) Oxley JD, Cottrell AM, Adams S, Gillatt D. Ketamine cystitis as a mimic of carcinoma in situ. *Histopathology* 2009;55(6):705-8.
- 26) Chu PS-K, Ma W-K, Wong SC-W, Chu RW-H, Cheng C-H, Wong S, *et al.* The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? *BJU international* 2008;102(11):1616-22.
- 27) Wood DM, Nicolaou M, Dargan PI. Epidemiology of recreational drug toxicity in a nightclub environment. *Substance use & misuse* 2009;44(11):1495-502.
- 28) Ng SH, Lee HKH, Chan YC, Lau FL. Dilated common bile ducts in ketamine abusers. *Hong Kong medical journal* 2009;15(2):157.
- 29) Cumming JF. The development of an acute tolerance to ketamine. *Anesthesia and analgesia* 1976;55(6):788-91.
- 30) Bree MM, Feller I, Corssen G. Safety and tolerance of repeated anesthesia with CI 581 (Ketamine) in monkeys. *Anesthesia and analgesia* 1967;46(5):596-600.
- 31) Byer DE, Gould AB. Development of tolerance to ketamine in an infant undergoing repeated anesthesia. *Anesthesiology* 1981;54(3):255-6.
- 32) Morgan CJA, Rees H, Curran HV. Attentional bias to incentive stimuli in frequent ketamine users. *Psychological medicine* 2008;38(9):1331-40.
- 33) Jansen KL, Darracot-Cankovic R. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. *Journal of psychoactive drugs* 2001;33(2):151-8.