



Kétamine : **de la pharmacologie au rapport** **bénéfice/risque**

R. Bordet

Département de Pharmacologie Médicale
Université de Lille2 & CHRU de LILLE

glutamate

30 à 40% des neurones

Effet activateur

GABA

30 à 40% des neurones

Effet inhibiteur

Sérotonine

2% des neurones
(noyaux du raphé,
tronc cérébral)

Acétylcholine

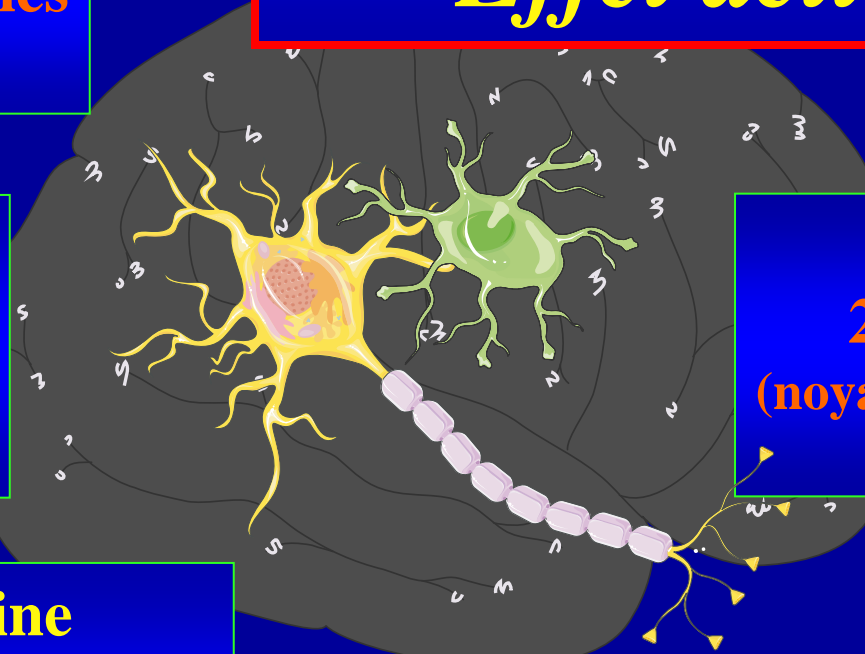
2% des neurones
(noyau de Meynert, septum,
noyaux pontins)

Dopamine

1 à 2% des neurones
(substance noire,
aire tegmentale
ventrale)

Noradrénaline

1 à 2% des neurones
(péduncules, moëlle épinière)



Systeme de recapture :

- neuronal
- glial

Synthèse du glutamate :

- glutamine gliale
- cycle de Krebs neuronal

Diversité des récepteurs glutamatergiques

R. ionotropiques

NMDA

AMPA

KAINATE

R. métabotropiques

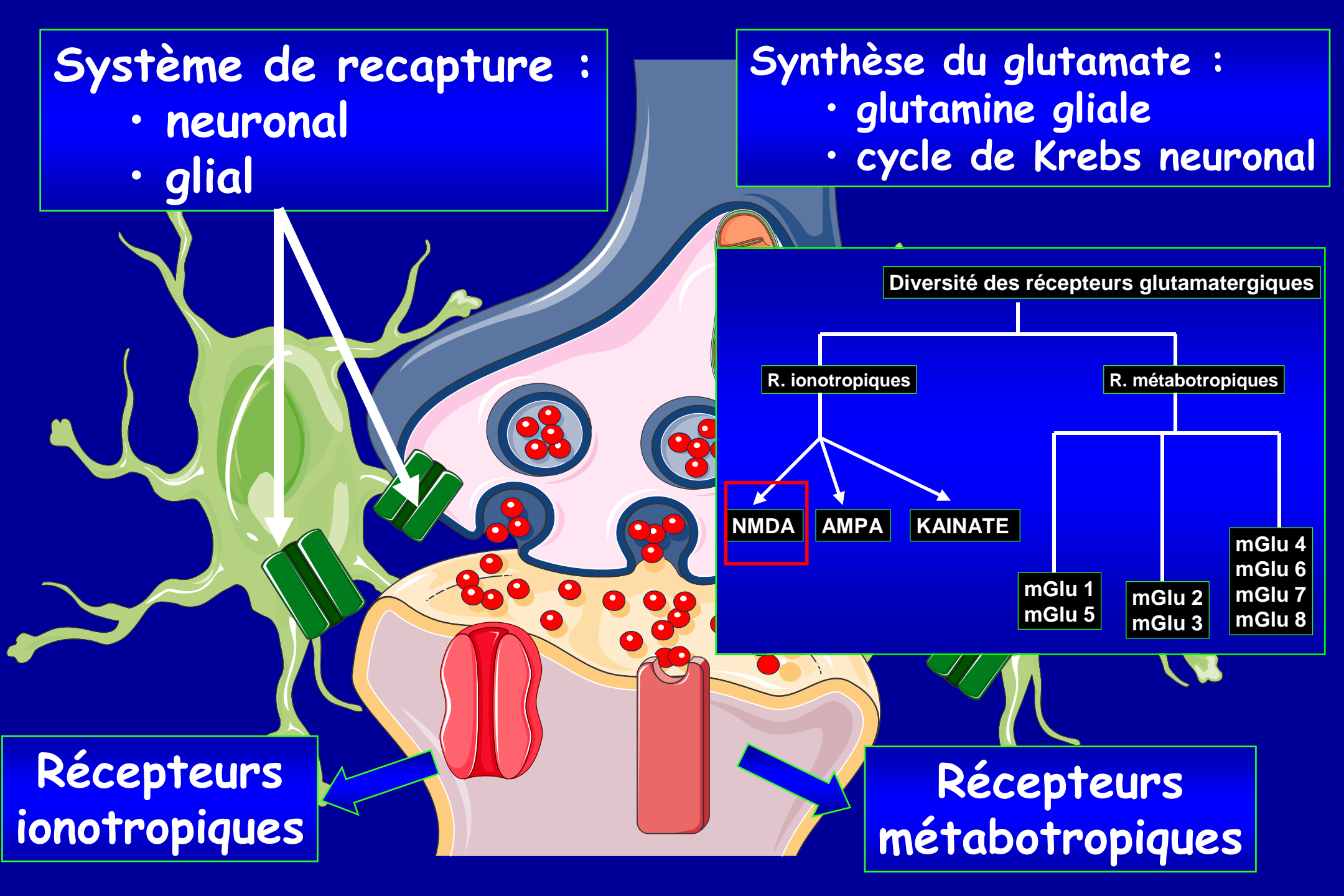
mGlu 1
mGlu 5

mGlu 2
mGlu 3

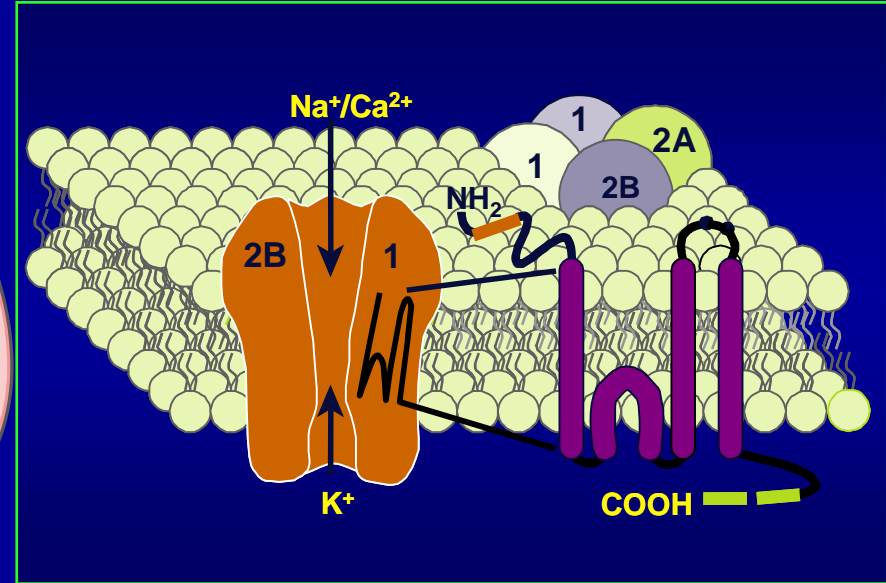
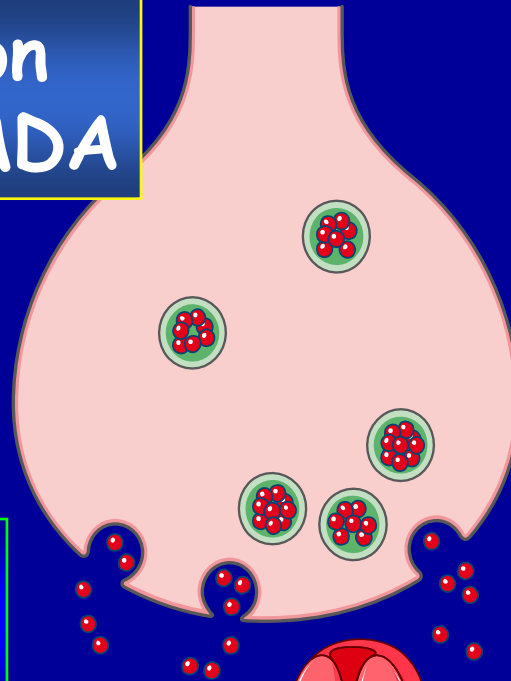
mGlu 4
mGlu 6
mGlu 7
mGlu 8

Récepteurs ionotropiques

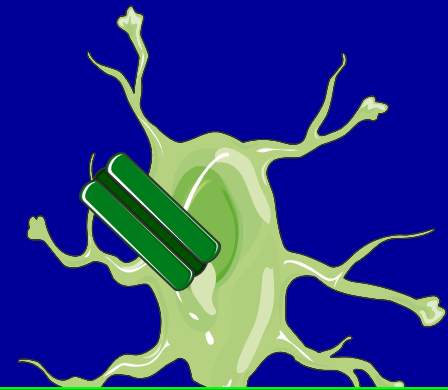
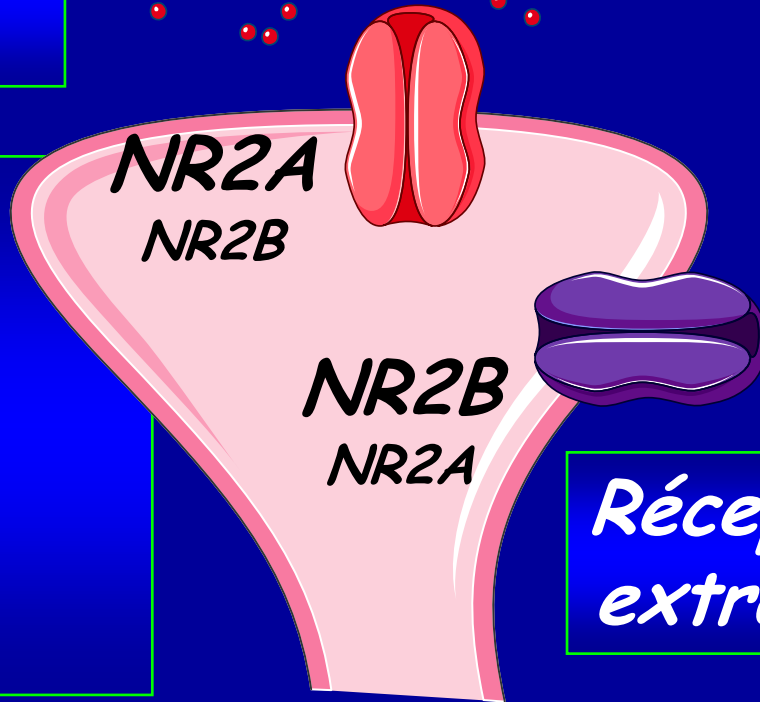
Récepteurs métabotropiques



Double localisation des récepteurs NMDA

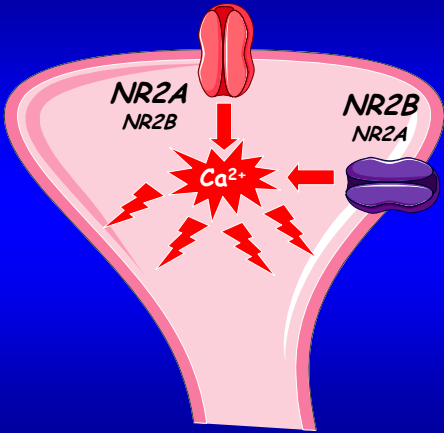


Récepteur NMDA synaptique



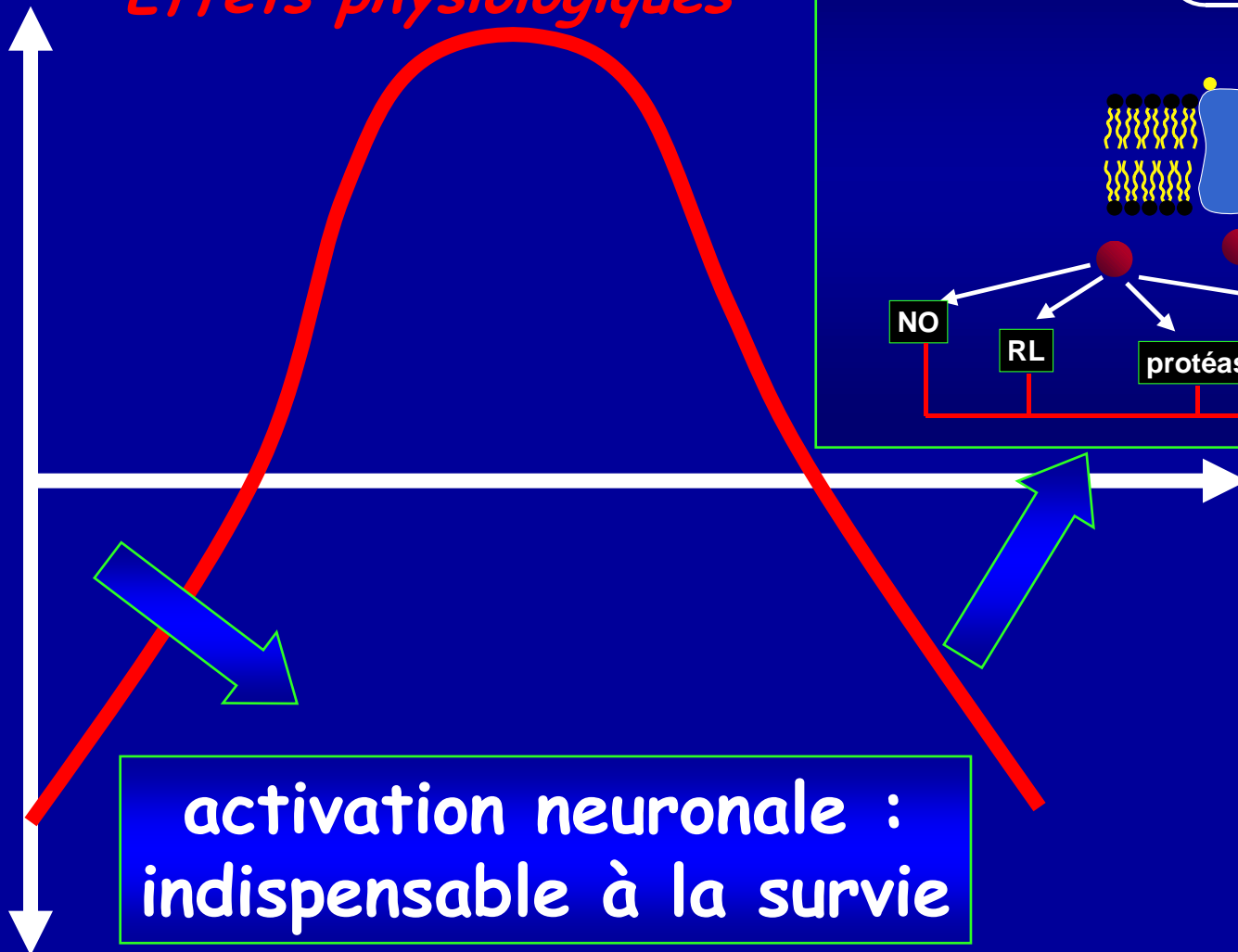
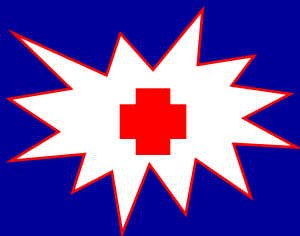
Récepteur NMDA extra-synaptique

Activation neuronale

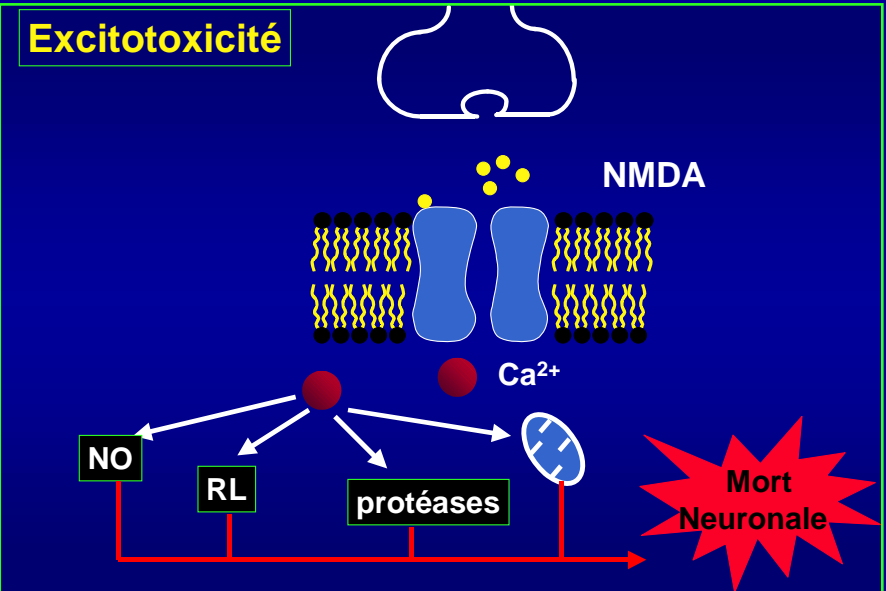


Glutamate : un acteur essentiel du fonctionnement cérébral

Effets physiologiques



activation neuronale :
indispensable à la survie

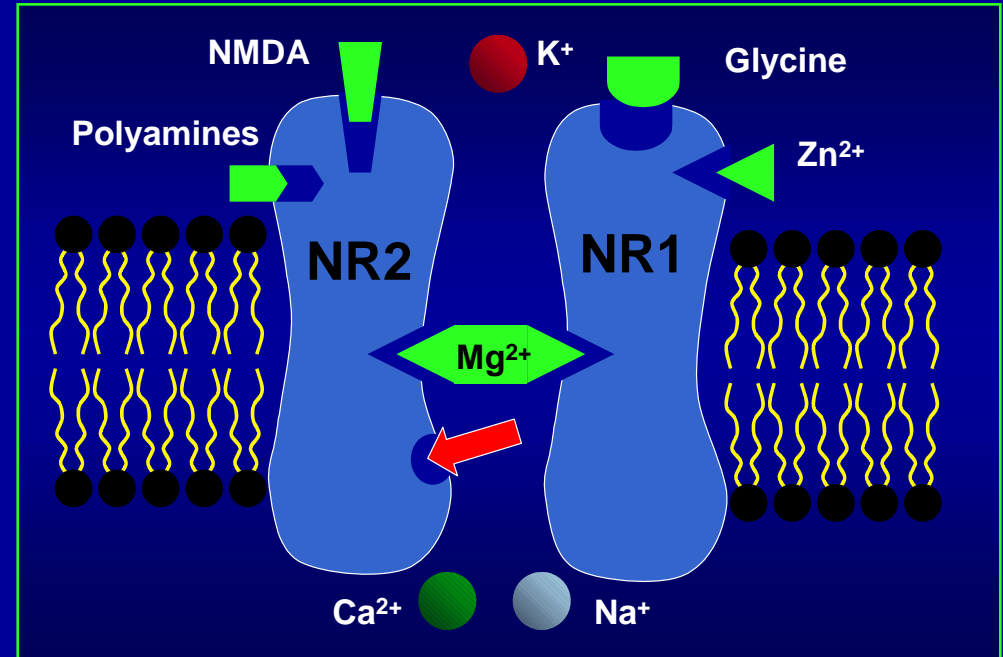


concentration
cérébrale
en glutamate

Modulation pharmacologique du R. NMDA

Nombreux antagonistes aux profils pharmacodynamiques différents

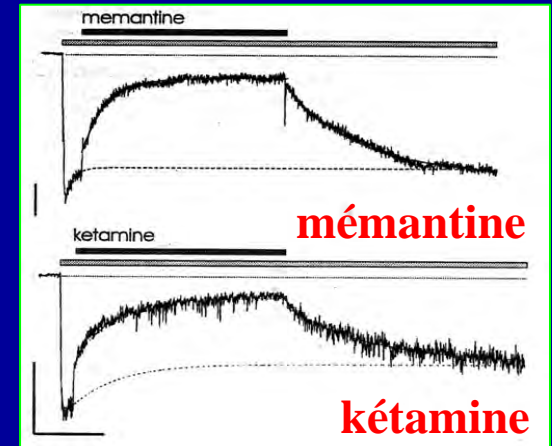
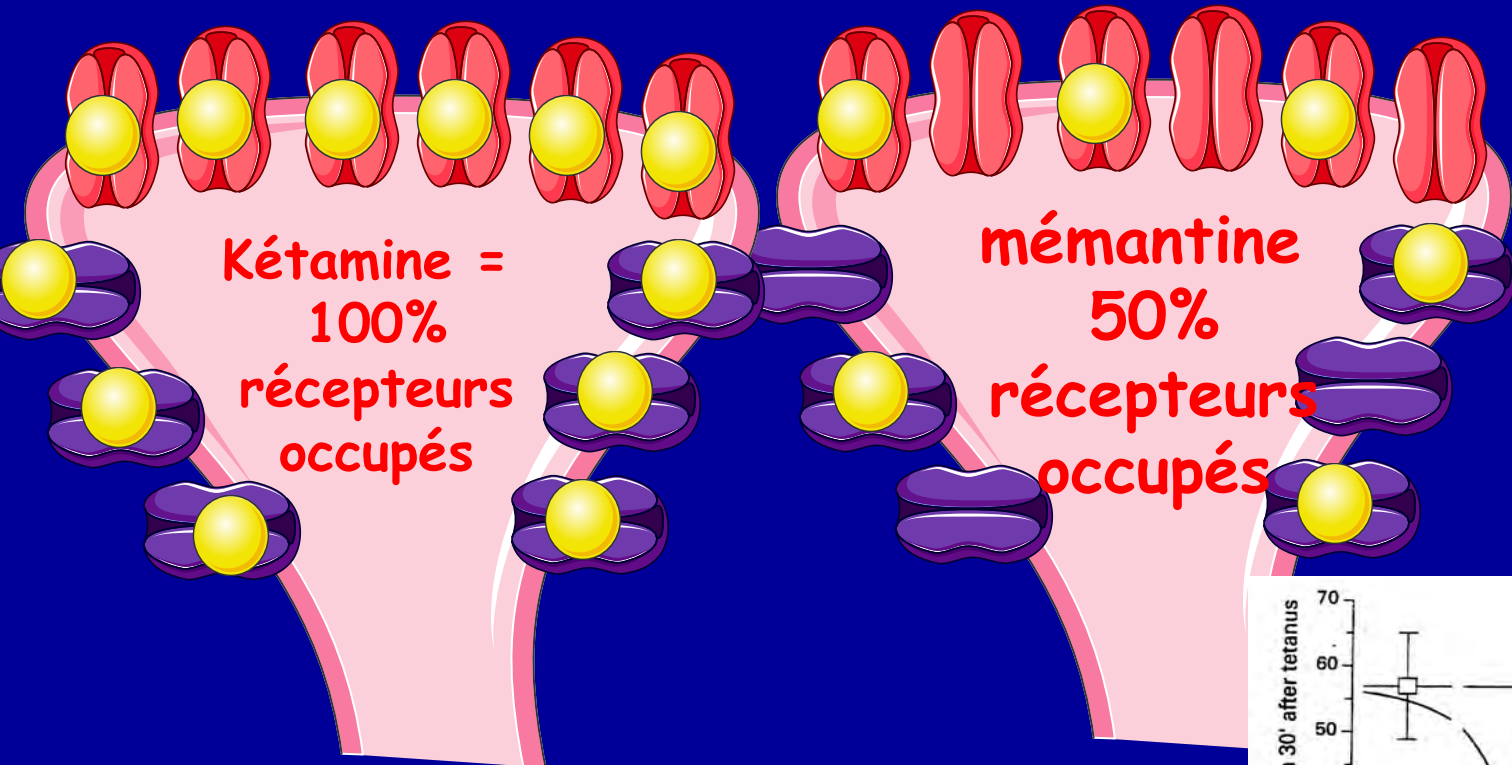
- cations (Mg^{2+} , Zn^{2+})
- MK-801 (dizocilpine)
- phencyclidine
- **kétamine**
- **mémantine**
- amantadine
- ifenprodil, éliprodil
- kynurénine
- dextrorphan



Affinité (K_i)

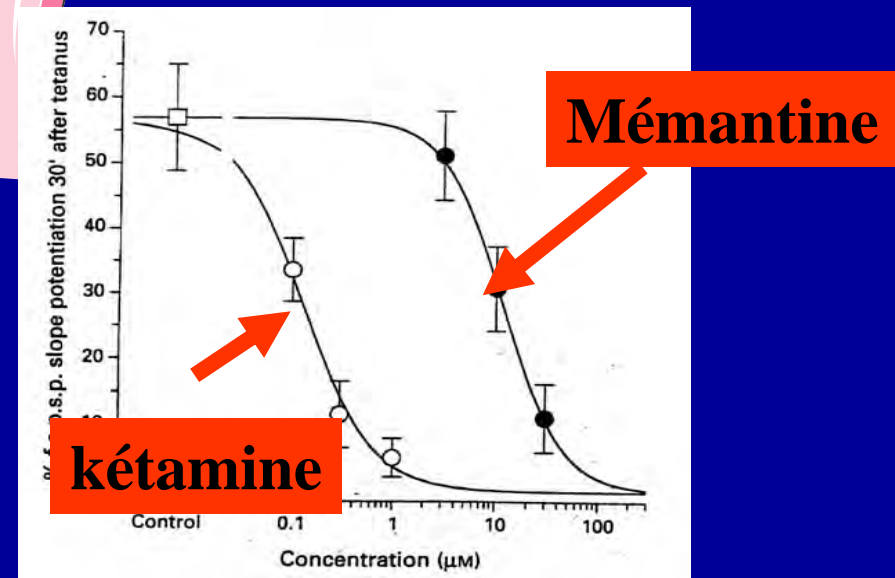
← forte → faible

Propriétés pharmacodynamiques de la mémantine

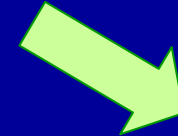


Kétamine :

- sérotonine
- dopamine
- GABA

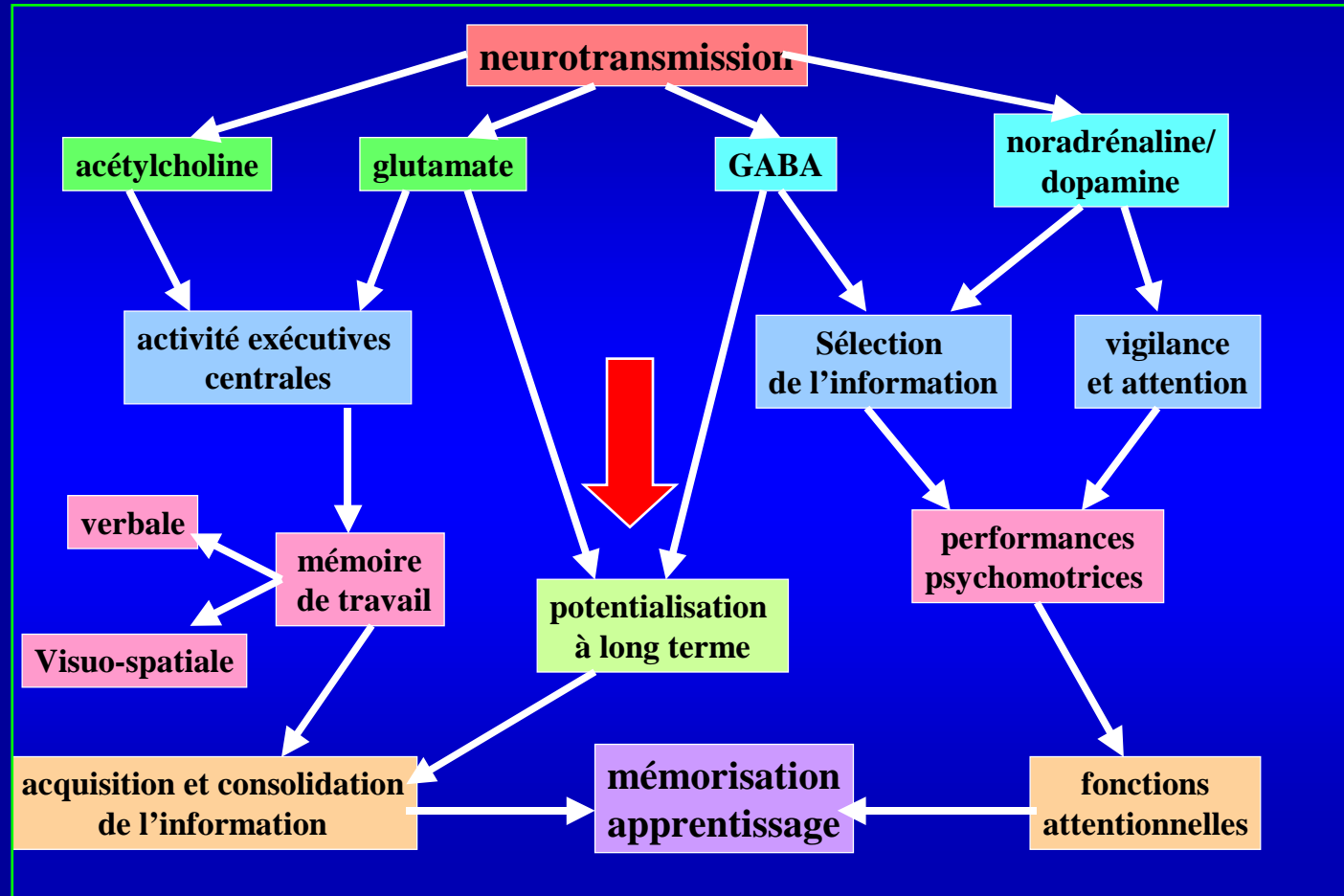


Rôles du couple glutamate/R. NMDA

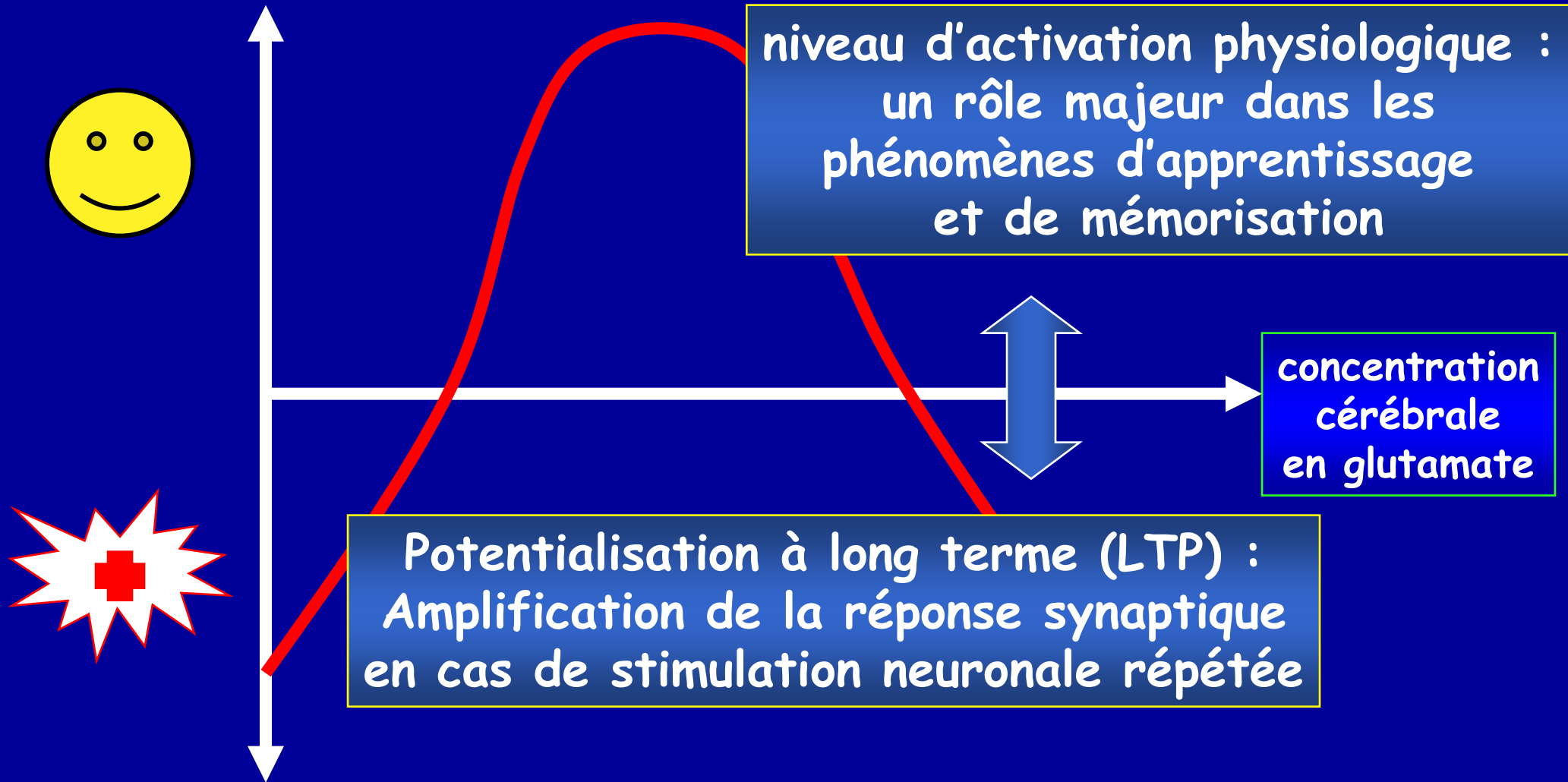


Fonctions
Psycho-
comportementales

Fonctions
Cognitives :
mémoire

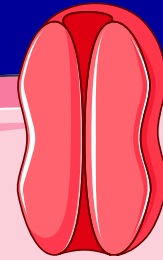


Glutamate : un acteur essentiel des processus cognitifs



*Récepteur NMDA
synaptique*

*Récepteur NMDA
extra-synaptique*



NR2A
NR2B

LTP ↓

NR2B
NR2A

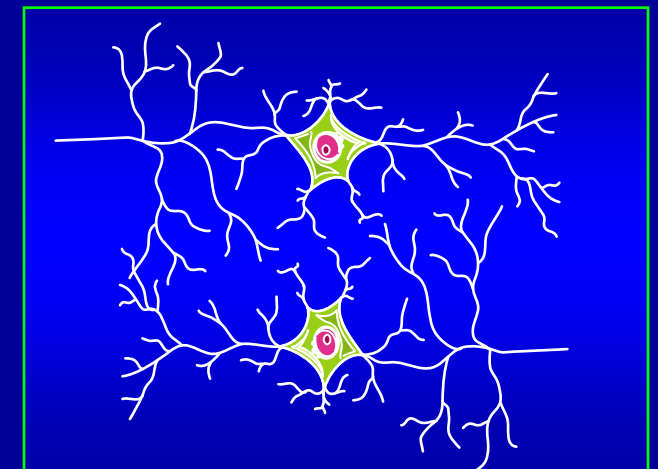
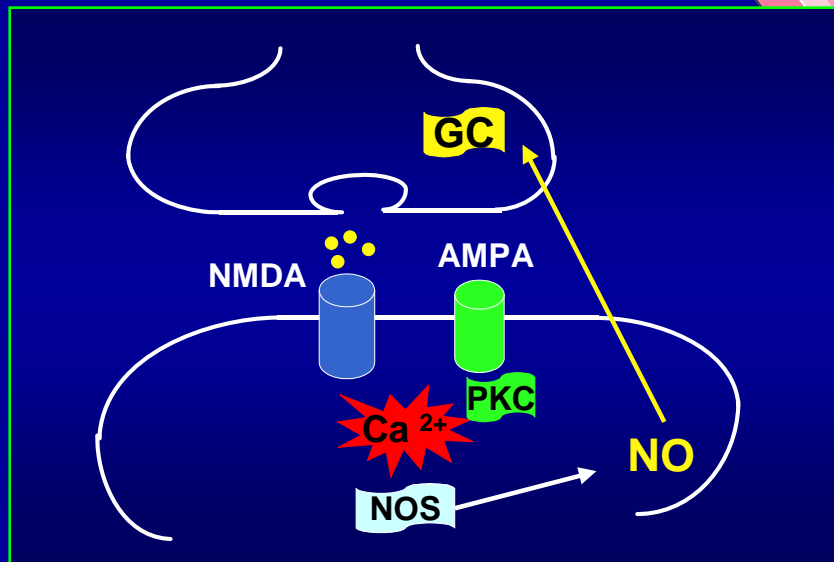
**Plasticité
neuronale**

LTD ←



*Nouvelles
synapses*

*Modifications
moléculaires*



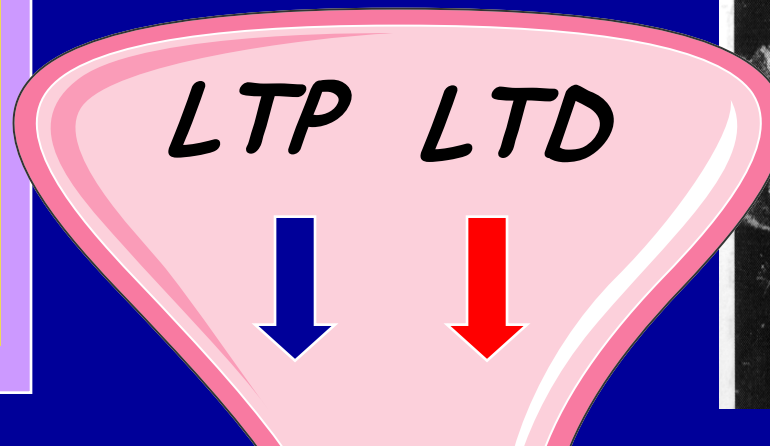
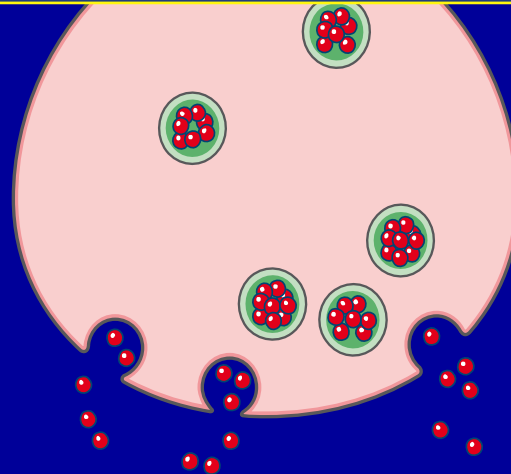
LTP : potentialisation à long terme
LTD : dépression à long terme

Hippocampe/R.NMDA

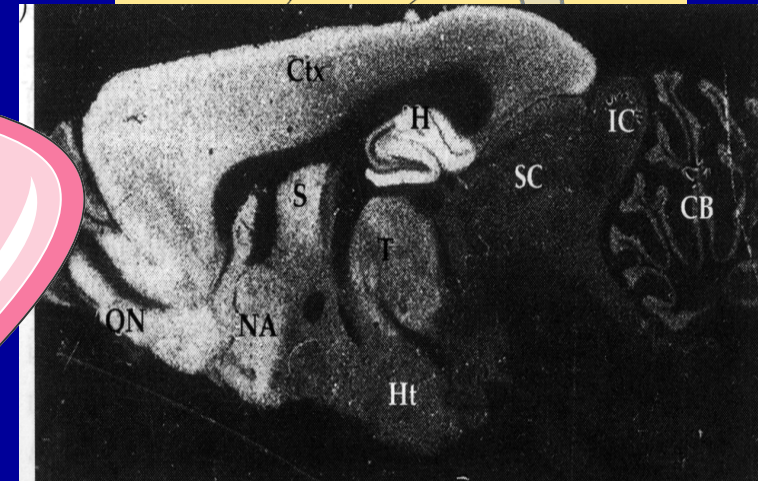
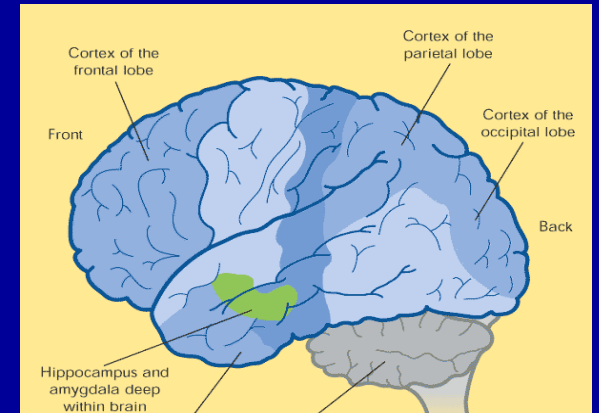
LTP/LTD



acquisition
consolidation
contrôlées



Plasticité neuronale



Kétamine et mémoire

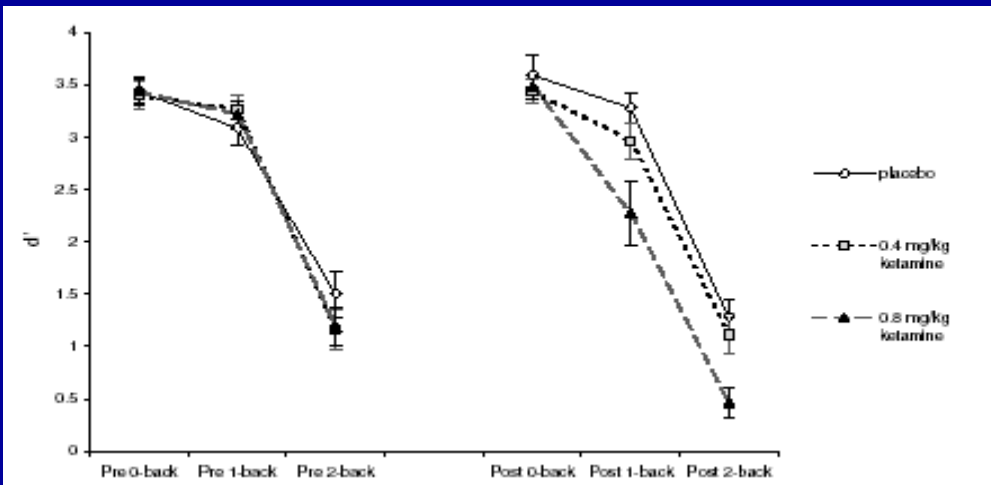
- mémoire épisodique
- mémoire sémantique
- mémoire de travail

- *administration aiguë*
- *administration chronique*

Perry et al, 2007

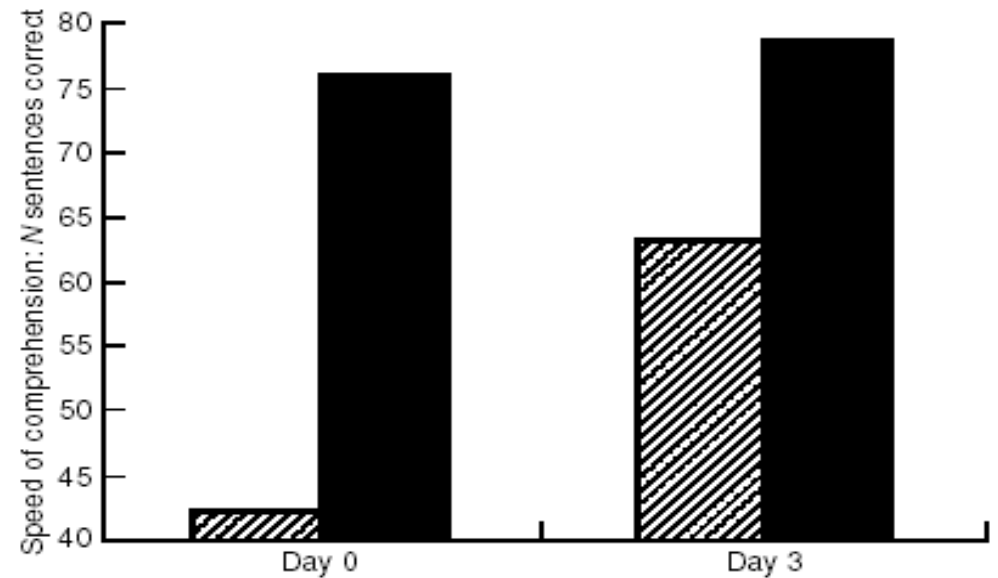
Kétamine et mémoire

Altération de la mémoire de travail chez des volontaires sains à la dose de 0.8 mg/kg



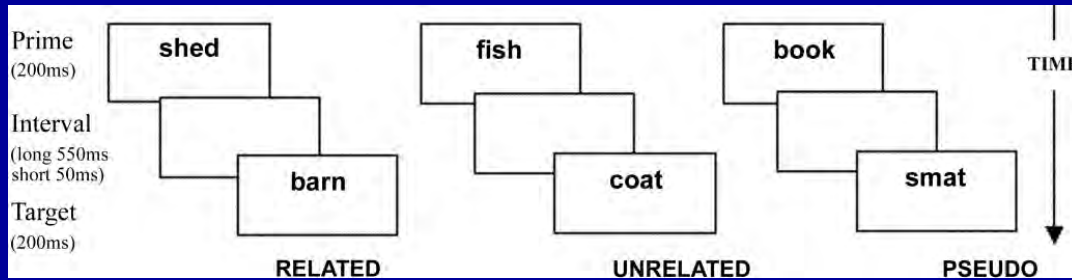
Morgan et al, 2004

*Mémoire sémantique et fonction frontale
test de compréhension :
effet persistant chez
les utilisateurs chroniques*

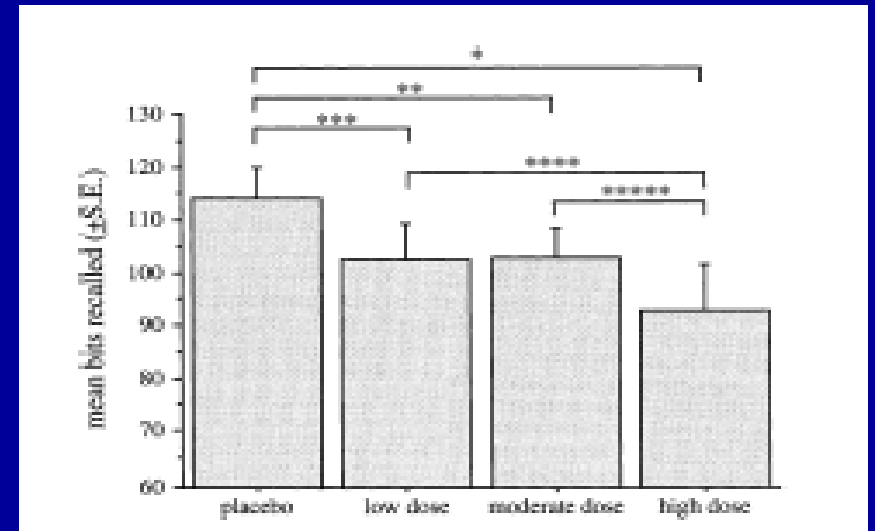
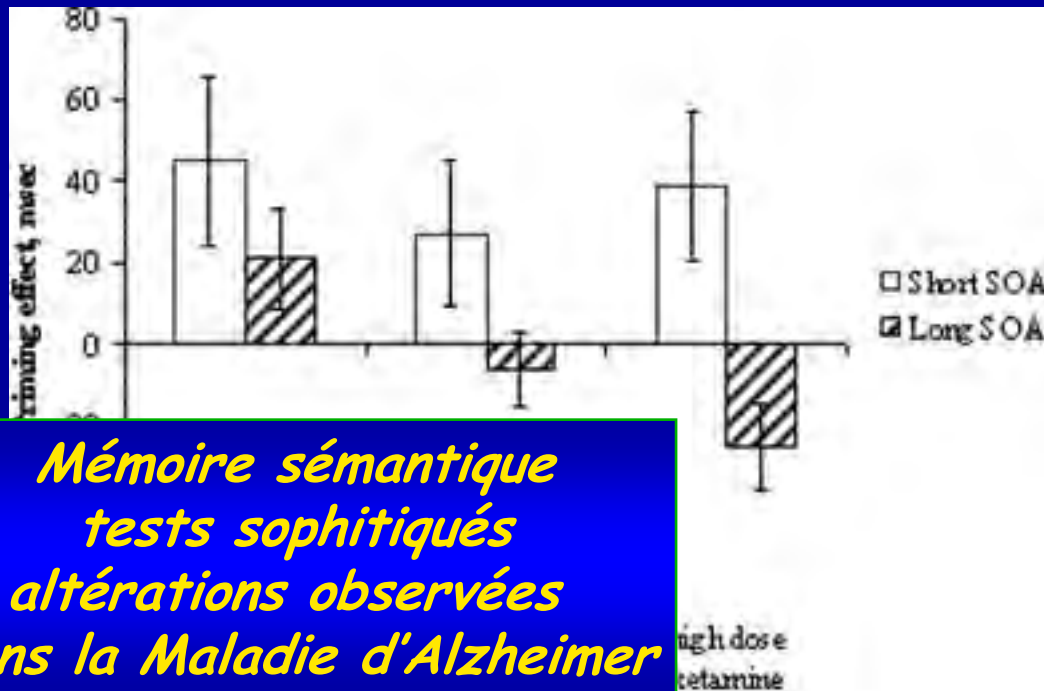


Curran & Morgan, 2000

Kétamine et mémoire



*Épreuve de rappel :
Effet dose-dépendant
Dose max = 1/5 dose anesth.*



*Mémoire sémantique
tests sophistiqués
altérations observées
dans la Maladie d'Alzheimer*

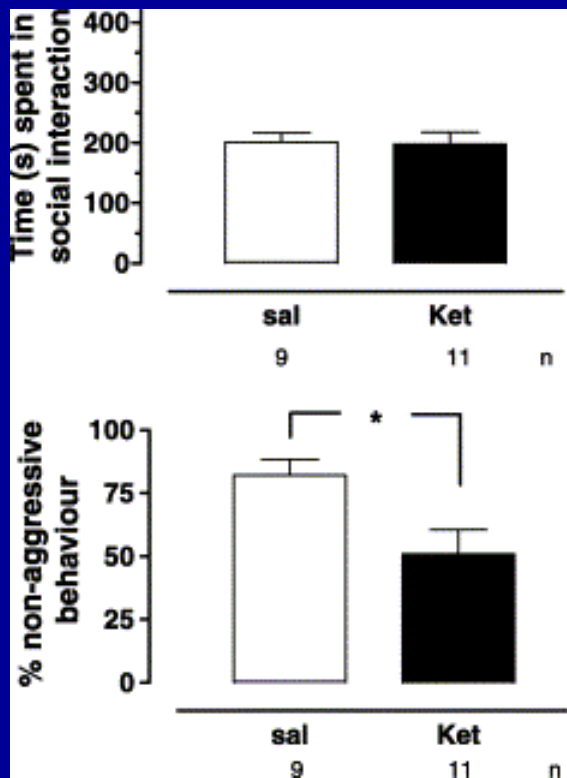
Morgan et al, Biol Psychiatry 2006

Newcomer et al, 1999

Rôles du couple glutamate/R. NMDA

Fonctions
Cognitives :
mémoire

Fonctions
Psycho-comportementales



*Administration chronique
de faibles doses de
kétamine :
Modifications importantes
du comportement
(interactions sociales)*

Becker et al, 2003

Kétamine : des observations subjectives parfois trompeuses

Table 1 PSE Clinical Ratings: Number of Subjects Exhibiting Symptoms Rated Using the PSE

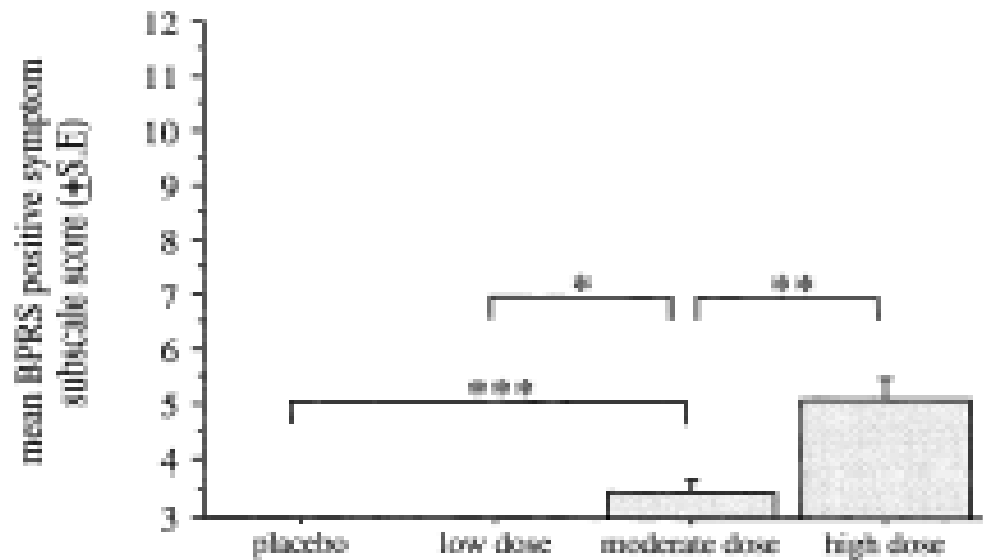
Subscale	Placebo	Ketamine
Tiredness	2	7
Subjective feeling 'nervous tension'	1	2
Autonomic anxiety	0	2
Subjectively inefficient thinking	3	12
Poor concentration	3	11
Depressed mood	—	3
Simple ideas of reference	—	1
Expansive mood	3	3
Subjective ideomotor pressure	—	—
Derealization	—	—
Depersonalitation	—	1
Delusional mood	—	0
Heightened perception	—	3
Dulled perception	—	—
Changed perception	—	3
Changed perception time, déjà vu	—	2
Auditory hallucinations	—	—
Visual hallucinations	—	—
Olfactory hallucinations	—	—
Delusions of reference	—	—

12 volontaires

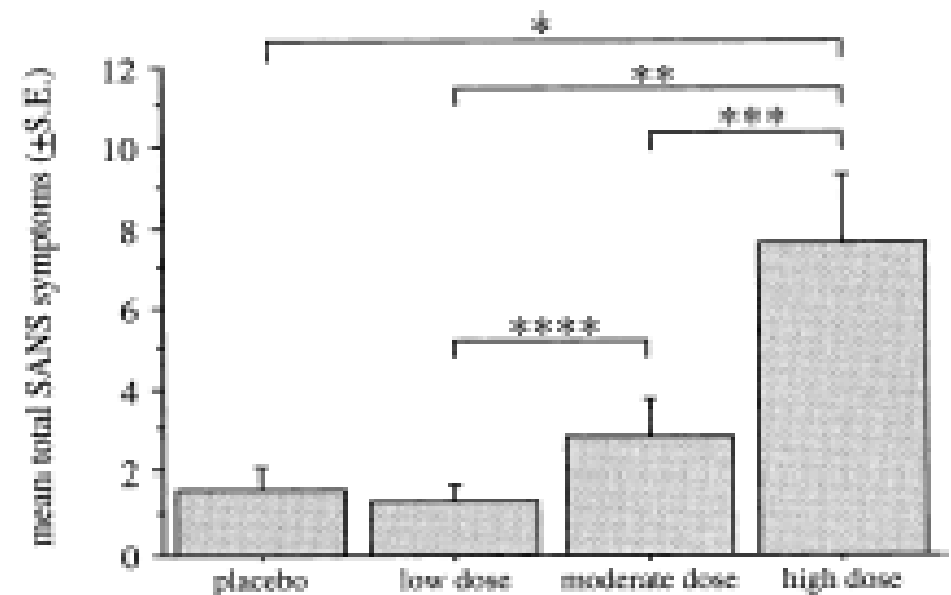
Honey et al, 2006

Kétamine et comportement

Symptômes positifs



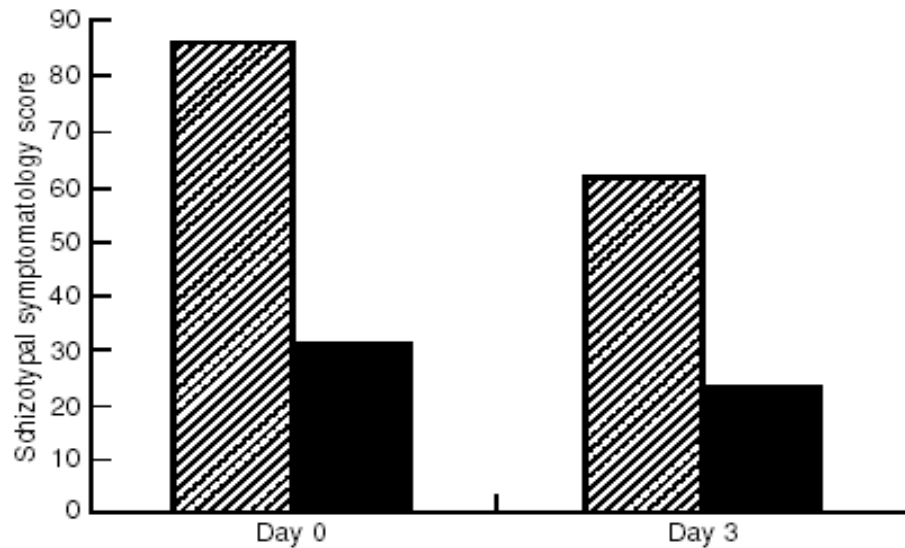
Symptômes négatifs



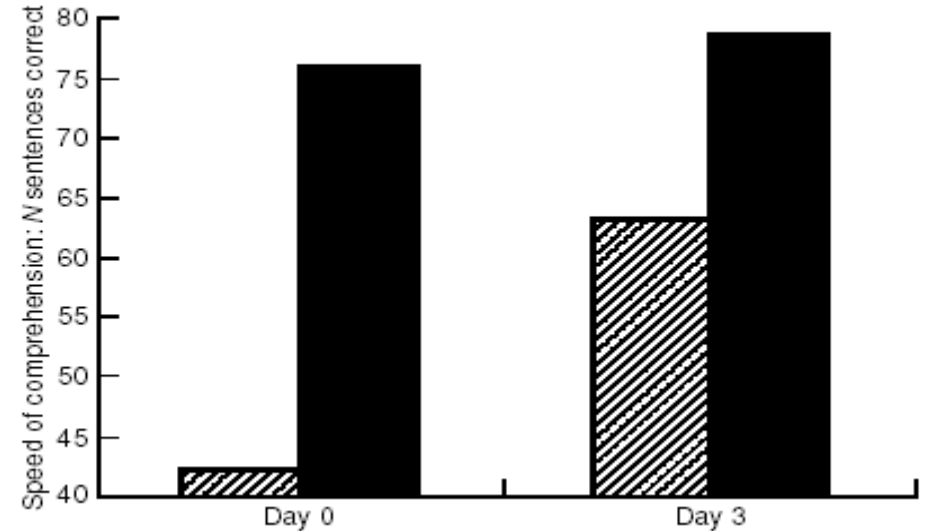
Newcomer et al, 1999

Kétamine et comportement

Symptômes dissociatifs



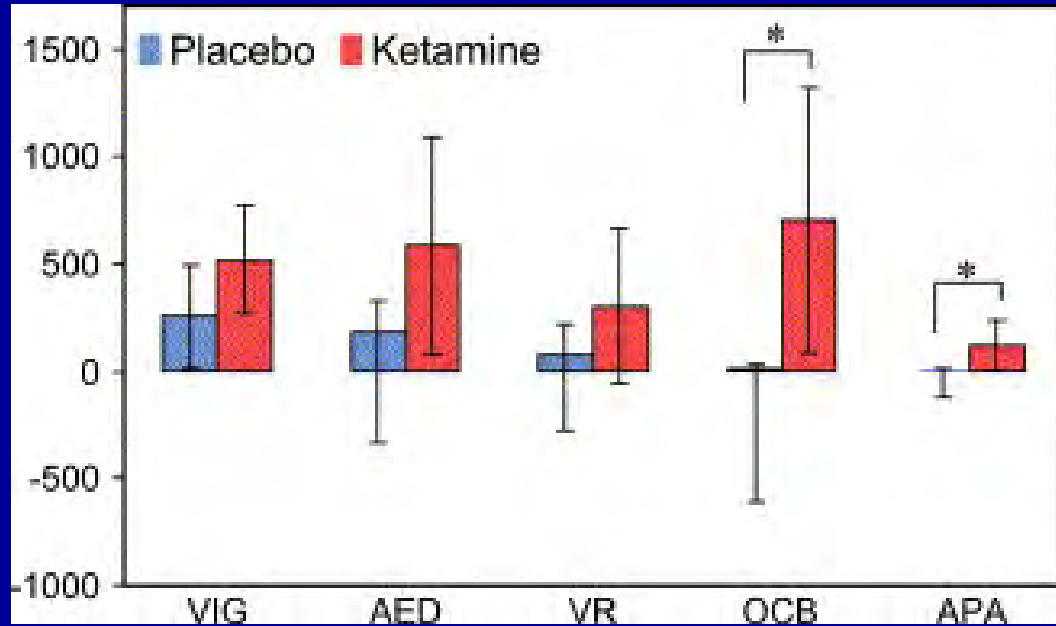
Symptômes schizoïdes



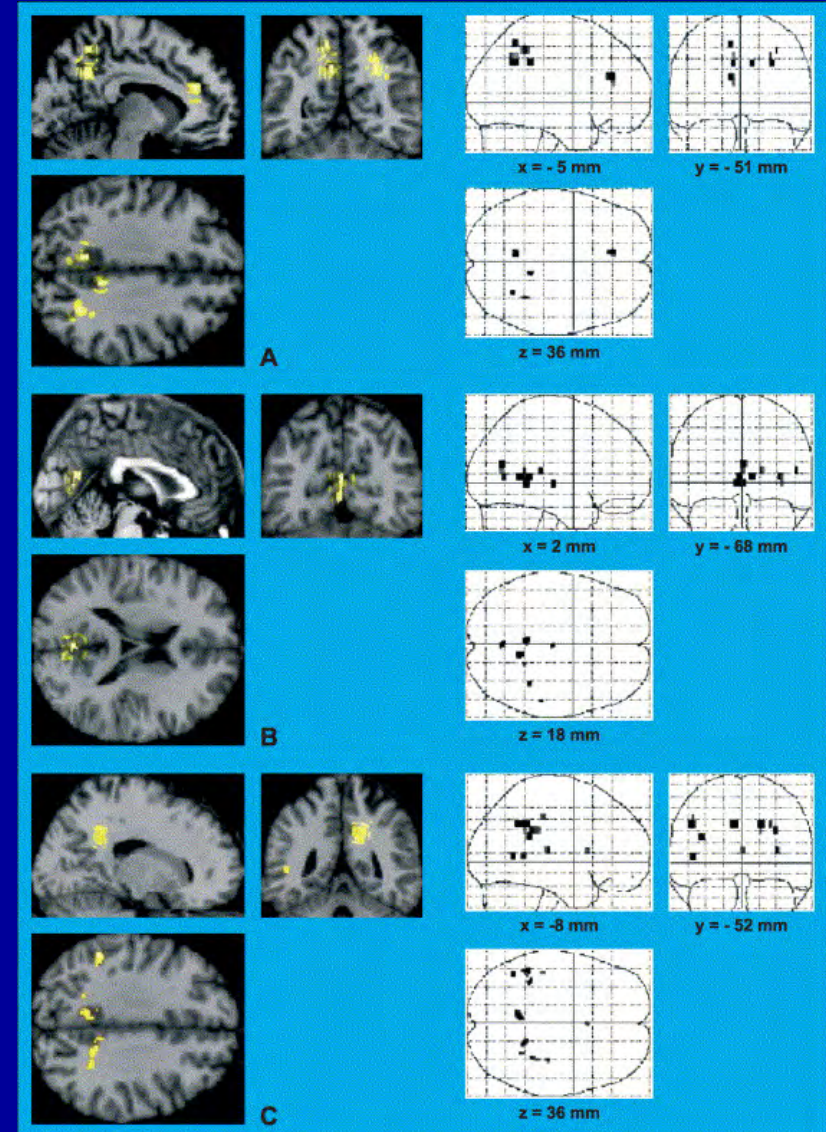
Effets à distance de la prise

Curran & Morgan, 2000

Kétamine et comportement

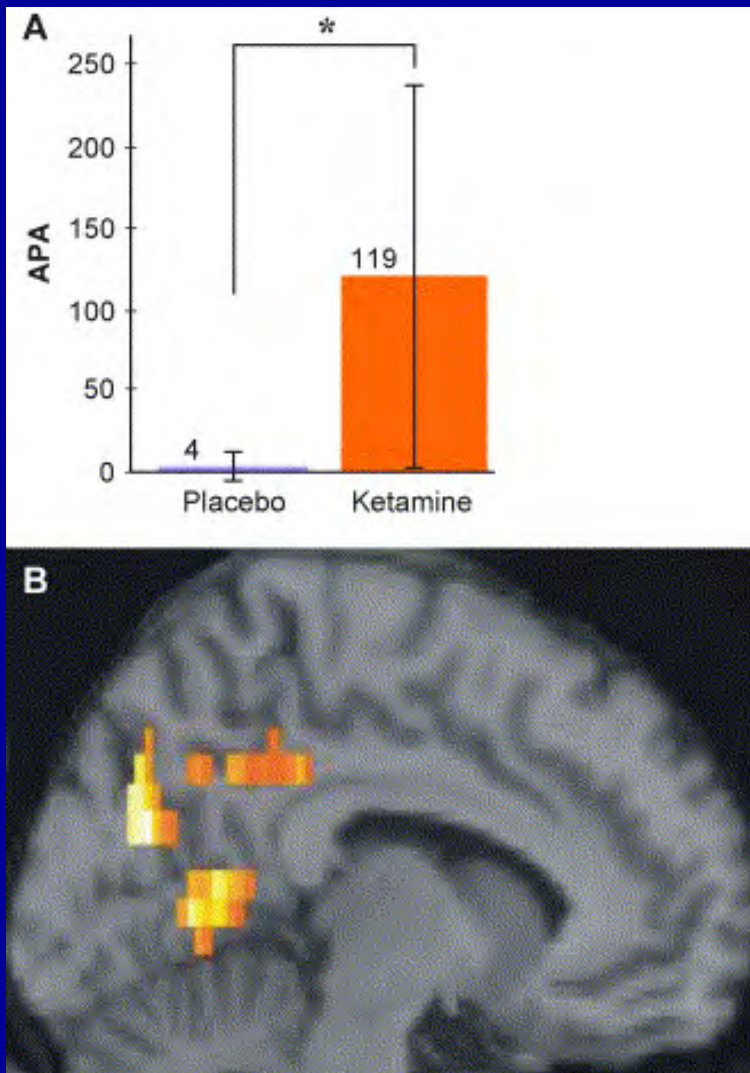


Modifications psycho-comportementales corrélées à des modifications en IRMf



Northoff et al, 2005

Kétamine et comportement



*Altérations de la perception
auditive corrélées à des
anomalies fonctionnelles
du cortex cingulaire
postérieur
« paradigme de type
schizophrénique »*

Northoff et al, 2005

Kétamine et douleur : quel risque médicamenteux ?

- petites séries (Cvrcek, 2008 ; Correll et al, 2004)
- plutôt rassurantes
- mais pas d'analyse fine
 - cognitive
 - psycho-comportementale

Plasticité cérébrale

Conclusion

- Effets cognitifs et psycho-comportementaux
- relation dose-effet
- mécanismes complexes
- rapport bénéfice/risque : à approfondir
- alternative : autres antagonistes NMDA ?