



L'usage médical de la kétamine serait peu addictif

En démontrant que la kétamine n'induit qu'une brève hausse de dopamine et ne modifie pas la communication neuronale, une équipe de l'UNIGE suggère que son usage thérapeutique est relativement sûr.

Couramment utilisée en médecine comme anesthésique, la kétamine est également de plus en plus prescrite pour soulager certains symptômes dépressifs. Ce psychotrope, à action très rapide, est en particulier indiqué pour le traitement des patient-es résistant-es aux antidépresseurs classiques. Sa prescription fait toutefois débat: certains-es estiment qu'il présenterait un fort risque addictif. Une équipe de l'Université de Genève (UNIGE) a mené l'enquête en administrant la substance à des souris. Si celle-ci déclenche dans leur cerveau une hausse de la dopamine – comme toutes les drogues – elle active également un récepteur spécifique qui limiterait le risque addictif. Ces résultats sont à découvrir dans la revue *Nature*.

Découverte en 1962 par le chimiste américain Calvin Lee Stevens, la kétamine est une drogue de synthèse dérivée de la phencyclidine et dotée de puissantes propriétés anesthésiques. Elle est couramment utilisée en médecine humaine et vétérinaire, notamment pour soulager les douleurs et opérer de courtes sédations. Elle est également consommée illicitement à des fins récréatives, son effet dissociatif induisant une perception modifiée de la réalité.

Depuis une dizaine d'années, la kétamine est également prescrite pour soulager les symptômes dépressifs des personnes résistantes aux traitements classiques. Son action présente par ailleurs l'avantage d'être très rapide: elle est ressentie quelques heures après la première prise alors que les antidépresseurs traditionnels mettent plusieurs semaines à agir. Bien que sa prescription soit en augmentation pour ce type de traitement, cette substance fait encore largement débat au sein de la communauté scientifique.

«Certains/nes estiment que la kétamine présente un fort risque addictif en cas de prise prolongée, d'autres non. Tout l'enjeu de notre recherche était de tenter d'apporter des éléments de réponse», explique Christian Lüscher, professeur ordinaire au sein du Département des neurosciences fondamentales de la Faculté de médecine de l'UNIGE et spécialiste des mécanismes qui sous-tendent l'addiction.



© Christian Lüscher

L'équipe de recherche a utilisé un dispositif permettant aux souris de s'auto-administrer des doses de kétamine via un cathéter.

Illustrations haute définition

Addiction vs Dépendance

L'addiction est définie comme la consommation compulsive d'une substance en dépit de ses conséquences négatives (trouble du comportement). La dépendance, elle, se caractérise par l'apparition d'un ou plusieurs symptômes de sevrage à l'arrêt brusque de la consommation (trouble physiologique). La dépendance – dont les manifestations physiques varient beaucoup selon les drogues – touche

contact

Christian Lüscher

Professeur ordinaire
Département des
neurosciences fondamentales
Faculté de médecine

+41 22 379 54 23
Christian.Luscher@unige.ch

Yue Li

Post-doctorante
Département des
neurosciences fondamentales
Faculté de médecine

+41 22 379 54 31
Yue.Li@unige.ch

DOI: [10.1038/s41586-022-04993-7](https://doi.org/10.1038/s41586-022-04993-7)

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch

tout le monde. L'addiction, en revanche, ne concerne qu'une minorité de personnes et n'est pas provoquée par toutes les drogues. Par exemple, dans le cas de la cocaïne, seuls 20% des consommateurs/rices deviennent addicts, même après une exposition prolongée. Pour les opiacés, seuls 30%. Dans le cadre de ses récents travaux, c'est précisément le risque addictif de la kétamine que l'équipe de Christian Lüscher a cherché à évaluer.

Brève stimulation du système de récompense

Pour ce faire, elle a utilisé un dispositif permettant à des souris de s'auto-administrer des doses de kétamine. «Les drogues stimulent intensément le système de récompense dans le cerveau, ce qui engendre une augmentation du taux de dopamine. La première étape a consisté à observer si ce mécanisme était également à l'œuvre lors de la prise de kétamine», explique Yue Li, post-doctorante au sein du Département des neurosciences fondamentales de la Faculté de médecine de l'UNIGE.

Les scientifiques ont constaté que le taux de dopamine - aussi appelée «molécule du plaisir» - augmentait bien lors de chaque prise et induisait chez les souris un renforcement positif, ce qui les motivait à répéter l'auto-administration. «Cependant, contrairement à la cocaïne par exemple, nous avons constaté que le taux de dopamine diminuait très rapidement après la prise», indique Yue Li.

Une drogue qui n'imprime pas sa «marque»

L'équipe de recherche a voulu comprendre ce phénomène. Elle a découvert que la kétamine déclenchait une augmentation de la dopamine en inhibant, dans le centre de récompense du cerveau des rongeurs, une molécule appelée récepteur NMDA. Elle a ensuite observé que cette dopamine se liait à un second récepteur (appelé récepteur D2) qui freine rapidement son augmentation. Les chercheurs/euses ont également confirmé que l'action du récepteur NMDA était nécessaire pour modifier la communication entre les cellules nerveuses qui sous-tendent le changement comportemental menant à l'addiction. Lors de la prise de kétamine, son inhibition rend cette modification impossible.

«Cette double action de la kétamine a pour conséquence de ne pas entraîner la plasticité synaptique que provoquent les drogues addictives et qui persiste dans le cerveau après la disparition de la substance. C'est cette "mémorisation" du produit dans le système de récompense – absente dans le cas de la kétamine, donc - qui pousse à la répétition de la consommation, explique Christian Lüscher. Par conséquent, le risque addictif de la kétamine semble nul chez les rongeurs. Est-ce également le cas chez l'être humain? Ce risque pourrait-il varier en fonction des individus? Notre étude pose un cadre solide pour débattre de l'accès à son utilisation thérapeutique», conclut Christian Lüscher.