



HAL
open science

Psychothérapie augmentée par la kétamine (KAP) dans les troubles de l'humeur : mode d'emploi

Hugo Bottemanne, A. Baldacci, C. Muller, A. Boyreau, A. Claret

► To cite this version:

Hugo Bottemanne, A. Baldacci, C. Muller, A. Boyreau, A. Claret. Psychothérapie augmentée par la kétamine (KAP) dans les troubles de l'humeur : mode d'emploi. *L'Encéphale*, 2021, 10.1016/j.encep.2021.08.011 . halshs-03565368

HAL Id: halshs-03565368

<https://shs.hal.science/halshs-03565368v1>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Psychothérapie augmentée par la kétamine (KAP) dans les troubles de l'humeur : mode d'emploi

Ketamine Augmented Psychotherapy (KAP) in Mood Disorder: User guide

Hugo Bottemanne^{1,2,3*}, Antoine Baldacci³, Caroline Muller³, Arthur Boyreau³, Anne Claret^{1,3}

¹ Paris Brain Institute - Institut du Cerveau (ICM), UMR 7225 / UMRS 1127, Sorbonne University / CNRS / INSERM, Paris, France

² Department of Philosophy, UMR 8011 / FRE 3593, Sorbonne University / CNRS, Paris, France

³ Department of Psychiatry, Pitié-Salpêtrière Hospital, Sorbonne University, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France

*** Corresponding author: Hugo Bottemanne**

Paris Brain Institute - Institut du Cerveau (ICM), UMR 7225 / UMRS 1127, Sorbonne University / CNRS / INSERM, Paris, France

Courriel : hugo.bottemanne@gmail.com

Résumé

La kétamine, un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA, est utilisée aujourd'hui comme traitement antidépresseur d'action rapide dans les troubles dépressifs. Ce traitement provoque des effets dissociatifs associant une déréalisation et une dépersonnalisation, et une cascade de signalisation synaptogénique favorisant la plasticité cérébrale. Malgré plusieurs études préliminaires suggérant l'utilité de son association avec la psychothérapie, l'administration de kétamine n'est généralement pas associée à des protocoles de psychothérapie per et post-perfusion dans le cadre de son utilisation clinique à visée antidépressive. Pourtant, la phénoménologie des expériences psychodysleptiques, et l'effet synaptogénique associé à la kétamine, pourraient potentialiser l'effet des psychothérapies cognitives et comportementales. Dans cet article, nous proposons un guide pratique de psychothérapie augmentée sous kétamine (KAP) synthétisant les données contemporaines de la littérature et notre expérience clinique. Nous détaillons des propositions de bonne pratique clinique, et proposerons quatre étapes importantes pour l'utilisation d'une molécule psychodysleptique à visée antidépressive : la préparation, l'administration, l'intégration et la prolongation. Enfin nous discutons les limites et les perspectives de cette combinaison dans la prise en charge des troubles de l'humeur.

Mots-clés : Kétamine, Psychothérapie augmentée, Psychothérapie assistée par kétamine, Croyance, Mise à jour des croyances, Dissociation, Psychédélique, Codage prédictif, Antidépresseur

Abstract

Ketamine, a non-competitive NMDA receptor antagonist, is used as a fast-acting antidepressant therapy in depressive disorders. This treatment provokes dissociative effects associating derealization and depersonalization, and a synaptogenic signaling cascade promoting brain plasticity. Despite several preliminary studies suggesting the usefulness of its combination with psychotherapy, administration of ketamine isn't generally combined with per- and post-infusion psychotherapy protocols in its clinical antidepressant use. However, the phenomenology of psychodysleptic experiences, and the synaptogenic effect associated with ketamine, could potentiate the effect of cognitive and behavioral therapies. In this article, we purpose a practical guide to augmented psychotherapy with ketamine (KAP) synthesizing contemporary data from the literature and our clinical experience. We detail proposals for clinical practice, and propose four important steps for the use of a psychodysleptic molecule for antidepressant purposes: preparation, administration, integration and prolongation. Finally we discuss the limits and prospects of this combination in the management of mood disorders.

Keywords: Ketamine, Augmented psychotherapy, Ketamine assisted psychotherapy, Belief, Belief updating, Dissociation, Psychedelic, Predictive coding; Antidepressant.

Introduction

La kétamine, un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA (N-méthyl-d-aspartate glutamate), est aujourd'hui l'un des traitements les plus prometteurs dans les troubles de l'humeur (1). Utilisée en anesthésie depuis les années 1960 pour ses vertus analgésiques, son effet antidépresseur d'action rapide a

été suggéré pour la première fois en 1975 dans une étude préclinique chez l'animal (2), puis décrit en 2000 par l'équipe de Robert Berman à l'Université Yale (3). Plusieurs méta-analyses d'études contrôlées randomisées contre placebo ont ensuite confirmé son efficacité dans le trouble dépressif majeur (MDD, *Major Depressive Disorder*) et la dépression résistante au traitement (TRD, *Treatment Resistant Depression*) (4–6). Contrairement à la latence d'action des antidépresseurs monoaminergiques traditionnels, son effet antidépresseur débute environ deux heures après l'administration (7–9), avec un pic d'efficacité à 24 heures et un effet prolongé jusqu'à sept jours pour une administration unique (4). On peut désormais l'utiliser sous forme de perfusion intraveineuse de kétamine, ou d'administration intranasale d'esketamine (10). La stratégie thérapeutique associe souvent une phase d'induction au cours de laquelle le patient reçoit deux administrations de kétamine par semaine pendant deux à quatre semaines, suivie par une phase d'entretien avec une administration par semaine pendant quatre à huit semaines (11). Son efficacité thérapeutique, et sa spécificité d'action rapide, a favorisé l'expansion de son utilisation en pratique clinique contre la dépression à travers le monde.

Comme pour son ancêtre la phencyclidine (PCP), l'administration aiguë de kétamine induit des états altérés de conscience (ASC, *Altered State of Consciousness*) et un spectre d'effets psychodysléptiques, c'est-à-dire des perturbations de la sensorialité, de la cognition, et de l'action (12). Ces effets aigus, survenant pendant l'administration et se dissipant dans l'heure suivante, sont souvent vécus par les patients comme une expérience intime aiguë, avec une dimension onirique, voire mystique (12). Ce spectre comprend des effets majoritairement *dissociatifs*, associant une *déréalisation* et une *dépersonnalisation* (13,14). La *déréalisation* correspond à une expérience d'irréalité de son environnement, à laquelle sont associées des perturbations spatiales (téléopsie, pélopsie, métamorphopsie) et temporelles (sensation d'un allongement ou d'une réduction du temps) (15). Ces effets sont parfois associés à une phénoménologie aspécifique avec une dimension psychédélique (perception de formes géométriques en mouvement) et de dysmétropsie corporelle (syndrome d'Alice au Pays des Merveilles, perception de son corps comme allongé, rétréci, flasque, ou rigide). Les objets autour du patient peuvent lui sembler étranges, comme s'il était dans un film, ou dans une simulation numérique.

En parallèle de cette déréalisation, la dépersonnalisation désigne une expérience d'irréalité du soi, à laquelle est associée une autoscopie, avec la sensation de sortir progressivement de son corps, de flotter au-dessus de soi, et de se percevoir en troisième personne. Ces modifications perceptuelles sont en lien avec une perturbation de l'identité subjective du patient, la sensation de perdre les contours de sa personnalité, pouvant aller jusqu'à une sensation de dissolution de l'ego (15). À son acmé, l'expérience dissociative peut mimer des expériences de mort imminente (EMI) avec la sensation de vivre sa propre mort.

Cette expérience psychodysleptique provoquée par la kétamine est également associée à des modifications directes des *croyances* et des *valeurs* des sujets, survenant pendant l'administration et persistant après la disparition des effets pharmacologiques de la kétamine dans l'organisme (16). Pendant l'administration, la kétamine agit comme un idéolytique : les patients décrivent que leurs pensées disparaissent, se détachent, ou perdent de leur importance (12,17). Cet effet est particulièrement apprécié lorsque les patients sont envahis par des cognitions dépressives (dévalorisation, rejet interpersonnel, pessimisme) conjuguées à un mécanisme de rumination. En plus de cet effet idéolytique, la kétamine induit des cognitions spécifiques à propos d'événements biographiques, ou avec un contenu proprement métaphysique (c'est-à-dire concernant la nature de la réalité), parfois vécues par les patients sous la forme de *révélations*. Ces cognitions qui surviennent pendant l'administration ont pour le patient une signification propre, et s'imposent souvent à lui comme une évidence, sans nécessité de validation externe. Après l'administration aiguë de kétamine, cet effet sur les cognitions se poursuit généralement avec une modification plus profonde 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 (18). Lorsqu'ils avaient des idées suicidaires, ces pensées leur paraissent lointaines, comme si elles appartenaient à quelqu'un d'autre. Ils peuvent d'ailleurs évoquer un sentiment d'étrangeté de leurs propres pensées, une perte de l'égosyntonie avec leurs cognitions. Ces effets cognitifs aigus et prolongés suggèrent que la kétamine pourrait perturber les mécanismes de mise à jour des croyances, c'est-à-dire la manière dont le cerveau construit des modèles du monde à partir des informations qui lui parviennent (19–22). Ces mécanismes

constituent des cibles intéressantes en psychiatrie (23), car ils pourraient être liés aux effets antidépresseurs d'action rapide de la kétamine (18,22).

Plusieurs études préliminaires suggèrent d'ailleurs que les expériences psychodysleptiques sous kétamine pourraient catalyser des changements cliniques chez les patients, et participer au soulagement des symptômes dépressifs (16,24). L'intensité de la phénoménologie psychodysleptique et des changements transpersonnels pendant l'administration aiguë a été associée à l'efficacité clinique de ces molécules, avec une corrélation positive retrouvée par de nombreuses études entre l'intensité de la dissociation et l'amélioration des symptômes dépressifs (15,16,25–27). Cet effet thérapeutique pourrait être médié directement par la phénoménologie de l'expérience, et particulièrement les symptômes de dépersonnalisation survenant pendant l'administration (16,26). Par ailleurs, l'effet de la kétamine sur la signalisation cérébrale glutamatergique favorise la plasticité cérébrale en agissant sur une cascade biochimique complexe impliquant la kinase eEF2K, le BDNF (brain-derived neurotrophic factor), le complexe mTORC, et les protéines synaptiques (Arc, PSD-95, GluR1, synapsin I) (28). La kétamine induit également une reconfiguration de la connectivité fonctionnelle cérébrale (29), modifiant les relations fonctionnelles entre plusieurs aires impliquées dans les cognitions dépressives et la rumination comme le réseau en mode-par-défaut (DMN, Default Mode Network), le cortex préfrontal dorsolatéral et le cortex cingulaire antérieur (30). Plus précisément, la kétamine provoque une diminution de l'activité du cortex cingulaire antérieure, et une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le cortex préfrontal latéral droit et l'aire subgénuaire du cortex cingulaire antérieur (sgACC) (31,32). Ces effets synaptogéniques et sur la connectivité fonctionnelle pourraient participer directement au remodelage des croyances, et indirectement à son efficacité thérapeutique dans la dépression (29).

En France, la kétamine à visée antidépressive est réservée à l'usage hospitalier, et est pratiquée hors AMM concernant la voie intraveineuse (10). Dans le cadre de son utilisation clinique, l'administration de kétamine n'est généralement pas combinée à des protocoles de psychothérapies per-et-post perfusion (4,9). Les expériences psychodysleptiques sous kétamine sont généralement considérées comme un effet secondaire indésirable, plutôt que comme une cible thérapeutique spécifique (10). Pourtant la

phénoménologie des expériences transpersonnelles sous kétamine, la modification des cognitions per- et post-perfusion, ou encore son effet synaptogénique, pourraient être particulièrement utiles pour les approches psychothérapeutiques (22,24,33,34). Plusieurs études préliminaires ont suggéré que l'association avec une prise en charge psychothérapeutique sous la forme de *psychothérapie augmentée par kétamine* (KAP) pourrait potentialiser les effets cliniques de la kétamine (24), particulièrement dans les troubles addictifs (35–37). Elles suggèrent que la kétamine pourrait inhiber les cognitions dysfonctionnelles et favoriser les nouveaux apprentissages en augmentant la flexibilité des cognitions. Ces effets pourraient également être utilisés pour potentialiser la reconfiguration de la connectivité fonctionnelle cérébrale, l'un des mécanismes majeurs de l'efficacité des psychothérapies cognitives et comportementales (CBT, *cognitive and behavioral therapy*) (38). Pourtant, malgré l'attrait de ces protocoles pour le traitement des cognitions dépressives, on retrouve encore très peu d'études KAP dans les troubles de l'humeur (33,38).

En comparaison, d'autres molécules comme la 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine (MDMA), l'acide lysergique diéthylamide (LSD), ou la psilocybine sont fréquemment utilisées en combinaison avec la psychothérapie dans les pays autorisant leur usage en recherche biomédicale (39–42). Ces approches hybrides inspirées de la littérature psychédélique remettent en cause la distinction historique entre les traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques (43,44) : plutôt que de considérer l'effet pharmacologique comme un correcteur d'un déséquilibre neurochimique, ces psychothérapies combinées suggèrent que les molécules utilisées induisent des modifications temporaires du fonctionnement cérébral qui peuvent être utilisées pour médier l'effet thérapeutique recherché (45). Dans ces protocoles, les effets psychodysléptiques spécifiques de ces molécules sont ainsi utilisés pour potentialiser l'effet psychothérapeutique (46) : par exemple, l'effet entactogène sous MDMA, ou psychédélique sous psilocybine, peut être respectivement utilisé pour travailler des représentations traumatiques dans un contexte de trouble de stress post-traumatique (47), ou pour favoriser l'acceptation de la mort chez un patient en soins palliatifs (48,49). Ce renouveau d'intérêt s'est focalisé sur la combinaison de psychothérapie de soutien ou d'approche cognitive avec la psilocybine (50), en particulier dans les troubles de l'humeur (51). Malgré leur attrait, ces psychothérapies sous psychédéliques sont souvent proposées

sous la forme de *thérapie psychédélique avec soutien psychologique*, ou de *thérapie psychédélique assistée par psychothérapie* (46), soulignant l'hégémonie de la pharmacologie sur la psychothérapie (52). Par ailleurs, la plupart de ces articles se focalisent sur les résultats cliniques en termes d'efficacité, sans détailler ou comparer les pratiques psychothérapeutiques ou d'administration des molécules (42).

Dans cet article, nous proposons un guide pratique de *psychothérapie augmentée sous kétamine* (KAP) synthétisant les données contemporaines de la littérature et notre expérience clinique. Nous proposons plusieurs situations cliniques au cours desquelles ce protocole KAP pourrait être bénéfique en considérant : 1) la capacité de la kétamine à induire une expérience psychodysleptique riche de sens pour les sujets ; 2) la capacité de ces expériences à modifier les croyances et les valeurs des sujets qui les vivent ; 3) l'importance de ces modifications de croyances et de valeurs dans les troubles de l'humeur. Nous proposons de définir quatre étapes importantes pour l'utilisation d'une molécule psychodysleptique à visée antidépressive : la *préparation*, l'*administration*, l'*intégration* et l'*amplification*. Nous insistons particulièrement sur la nécessité de médiation thérapeutique des expériences psychodysleptiques vécues sous kétamine, bien au-delà de l'échelle temporelle limitée à la session aiguë. Nous détaillons la manière dont l'accompagnement psychothérapeutique pourrait être réalisé per- et post-perfusion, et la méthodologie qui pourrait être utile pour ce processus. Enfin, nous discutons des limites et des perspectives d'un tel protocole dans le traitement des troubles de l'humeur.

Phase préliminaire : Préparation

La kétamine est actuellement utilisée en France comme traitement antidépresseur avec des protocoles pouvant varier selon les services (10). Ces protocoles comprennent généralement deux administrations de kétamine IV ou d'esketamine IN (eskétamine, Spravato®), par semaine pendant la phase d'induction, suivie par une administration par semaine pendant la phase d'entretien (12). Le traitement par kétamine est généralement associé à un antidépresseur monoaminergique conventionnels comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline, ou les antidépresseurs tricycliques, mais peut également être associé à des inhibiteurs de la monoamine oxydase en maintenant une surveillance du risque

hypertensif (53). Le protocole de psychothérapie augmentée pourra être intégré dans ces protocoles cliniques d'administration, avec réalisation des séances psychothérapeutiques au cours et au décours de chacune des administrations de kétamine, selon le protocole détaillé ensuite.

Avant le début de la cure, une étape préliminaire dite de *préparation* est indispensable pour vérifier l'indication thérapeutique, recueillir les éléments cliniques, réaliser le bilan pré-thérapeutique, et enfin évaluer les facteurs non pharmacologiques associés à l'expérience psychodysleptique. Cette étape préliminaire réalisée quelques jours avant l'administration de kétamine sera réalisée de préférence par le thérapeute qui suivra le patient au cours du traitement. En plus du recueil des éléments cliniques, ce premier entretien aura pour objectifs principaux :

1. D'établir une relation thérapeutique avec le patient,
2. D'informer le patient sur les effets psychodysleptiques provoqués par la kétamine,
3. D'évaluer ses attentes et ses intentions à propos du traitement.

Au cours de cet entretien, le thérapeute pourra évoquer la gamme d'effets sensoriels, cognitifs et affectifs qui peuvent être ressentis pendant l'administration du traitement, ainsi que l'importance de ne pas lutter contre ces effets y compris pour la déréalisation, la dépersonnalisation, ou encore les effets transpersonnels (12). Cette explication est indispensable pour ne pas prendre de court l'individu qui en essayant de lutter contre ces effets pourrait vivre une expérience particulièrement désagréable (10).

Bien que majoritairement dépendante de l'effet neurobiologique de la kétamine sur le cerveau, la phénoménologie psychodysleptique est aussi influencée par plusieurs facteurs non pharmacologiques désignés comme *effets de cadre* (41). Parmi eux, l'environnement culturel du patient, mais également la personnalité, l'humeur, ou encore les croyances à propos du produit, impactent le type d'expérience vécue par le patient. Plusieurs études ont montré que les attentes influencent drastiquement la nature de l'expérience : par exemple, lorsque l'on annonce à des utilisateurs récréatifs de LSD que les buvards de couleur verte ou de couleur bleu sont respectivement associés à différents types d'effets, ceux-ci perçoivent des symptômes psychodysleptiques différents selon la couleur du comprimé malgré la dose

équivalente d'acide entre les différents comprimés (54,55).

Dans une autre étude menée sur trois ans à Boston, les effets psychodysléptiques variaient selon que les sujets étaient invités à consommer du LSD dans un contexte de recherche avec (le passage de tâches expérimentales) ou dans un contexte récréatif (en situation de rêverie libre) : les premiers avaient souvent une expérience de valence négative, angoissante et désagréable, tandis que les seconds expérimentaient plutôt des effets qu'ils associaient à une valence positive (56). Cet effet désigné par le philosophe Ian Hacking comme un *effet de boucle* reflète le poids des prédictions sur la perception, déterminant la phénoménologie de notre expérience (57).

L'effet de ces facteurs non-pharmacologiques comme l'environnement sensoriel immédiat ou les caractéristiques idiosyncratiques des patients (personnalité, humeur, émotion, croyances, culture) doit être monitoré par le psychiatre. La *préparation* permet ainsi de calibrer les attentes du patient, produisant un effet de cadrage en lien avec l'efficacité du produit. Cette exigence de préparation est d'autant plus importante que la tendance actuelle est à la démocratisation des protocoles d'administration de la kétamine, en particulier avec l'arrivée de la formulation intranasale de la kétamine administrée par des thérapeutes très différents dans des contextes divers.

Cette phase sera aussi l'occasion de réaliser un bilan pré-thérapeutique avec une prise de sang, et de dépister systématiquement les contre-indications somatiques et psychiatriques à l'administration de kétamine (10). En raison de l'action de la kétamine sur les interneurons inhibiteurs et du risque d'inhibition de son effet thérapeutique par les benzodiazépines, le psychiatre pourra conseiller au patient de ne pas prendre les benzodiazépines à demi-vie longue ou les hypnotiques apparentés dans les douze heures avant l'administration, ou de les remplacer par des molécules à demi-vie courte (58).

Phase 1 : Administration

La première étape du traitement commence par l'*administration* (Figure 1). Pour la voie intraveineuse, la posologie de 0,5 mg/kg de kétamine administrée en 40 minutes à la seringue électrique est recommandée,

avec une augmentation possible de la posologie par paliers de 0,25 mg/kg jusqu'à 1,0 mg/kg en cas de bonne tolérance de la posologie usuelle, et de non efficacité de celle-ci (12,59). Une posologie est généralement définie comme non efficace lorsque le patient ne rapporte pas d'amélioration subjective quelques heures après l'administration ou le lendemain de l'administration. Pour la voie intranasale, après une posologie initiale allant de 28 mg à 56 mg selon l'âge du patient destinée à évaluer la tolérance, les posologies suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 84 mg par administration en fonction de la réponse thérapeutique (12,60). La kétamine devra être administrée dans un lieu calme, avec une lumière douce, et un environnement neutre. On préférera une pièce confortable et rassurante où le patient peut être allongé, éclairée avec une lumière tamisée, en évitant les situations de privation sensorielle (masque, protection auditive) majorant les manifestations hallucinatoires, sauf si demande du patient. La surveillance comprendra un monitoring de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'oxymétrie toutes les 15 minutes pendant la perfusion, puis à 30 et 60 minutes après la perfusion.

En termes d'effets psychodysléptiques, l'objectif sera de rechercher une intensité modérée des effets avec un vécu subjectif suffisamment intense pour le patient tout en maintenant une communication fluide et un souvenir de l'expérience. Ces effets psychodysléptiques ne sont pas catégoriques, mais s'apparentent plus à un gradient progressif en fonction de la posologie administrée, de la rapidité de perfusion, des effets de cadre, et de la métabolisation du patient. En plus du protocole de suivi médical, le thérapeute devra être présent pendant la durée des symptômes psychodysléptiques. Que la kétamine soit administrée sous forme intraveineuse ou intranasale, l'accompagnement pourra durer entre une heure et une heure et demie selon l'intensité et la persistance des effets psychodysléptiques. Pendant cette phase, le rôle du thérapeute sera amené à osciller entre plusieurs rôles en fonction de la situation et de la demande du patient :

1. Un rôle de facilitateur où le thérapeute accompagne le patient pendant l'expérience psychodysléptique pour l'aider à accepter les effets psychodysléptiques, en particulier lors des premières administrations (*Facilitation*),

2. Un rôle d'accompagnement où le thérapeute déploie une écoute bienveillante des associations libres du patient et l'invite à accepter les cognitions survenant pendant l'administration (*Accompagnement*).

Ces rôles pourront être définis en amont de la séance, et varier au cours du temps, notamment en raison de la diminution progressive de l'intensité des effets psychodysléptiques au fur et à mesure des administrations. Au cours des premières perfusions, le rôle facilitateur pourra être privilégié afin de favoriser l'alliance thérapeutique et l'adhésion du patient au protocole. Ensuite, le rôle d'accompagnement favorisant l'association libre pourra progressivement prendre place au cours de l'administration, et le thérapeute pourra passer de l'un à l'autre en s'adaptant à l'expérience vécue par son patient.

Le rôle facilitateur est particulièrement important pour monitorer les effets dissociatifs et psychédéliques associés à l'administration de la molécule, et s'inspire des protocoles de *thérapie psychédélique avec soutien psychologique* (61). Au cours de l'administration de kétamine, les patients décrivent souvent des sensations corporelles progressivement croissantes associant une perturbation de leur schéma corporel avec un syndrome d'Alice au pays des merveilles (macropsie, micropsie), une augmentation de la sensibilité à la lumière et au son ou au contraire un affaiblissement de ces afférences sensorielles, ainsi qu'une modification de la perception temporelle. L'effet anesthésique est souvent associé à un effet anxiolytique immédiat, mais ces perturbations sensorielles peuvent parfois constituer une expérience négative provoquant une anxiété massive. Le thérapeute pourra accompagner le patient pendant l'administration et l'inviter à accepter sans résistance les représentations qui surviennent. Lorsque des perturbations sensorielles ou cognitives effrayantes surviennent pendant l'administration, le thérapeute pourra inviter le patient à ne pas essayer de les supprimer, mais à les accepter et les laisser passer en utilisant des techniques de décentration attentionnelle.

Le rôle d'accompagnement sera plutôt centré sur les cognitions verbalisées par le patient, invité à s'exprimer sous la forme d'association libre, et auxquelles le thérapeute pourra répondre par résonance empathique. Pendant l'administration de kétamine, le patient peut décrire un relâchement physique et une sédation, généralement associé à une sensation de relâchement cognitif avec une diminution de

l'intensité des préoccupations habituelles (16). Il est fréquent que les pensées restent présentes mais que leur dimension affective s'estompe : le patient est alors capable d'émettre des jugements sur ses états mentaux, mais ce qui lui semblait autrefois chargé d'affect négatif lui semble maintenant sans importance (62). Dans ce contexte, ces défenses habituelles sont assouplies, permettant un accès plus net au contenu subjectif de la pensée, et une élaboration libre plus facile (Tableau 1). Des problèmes proximaux vécus de manière angoissante sont généralement aperçus comme très distaux, en arrière-plan (10). Cette sensation de déconnexion égotique est généralement congruente avec une expérience de connexion étrange avec le monde, avec la sensation de faire partie d'un tout unifié (62). L'intensité de cette expérience a été associée à l'effet thérapeutique, et pourra être travaillée avec le thérapeute (48,63,64). Après la cessation des effets psychodysléptiques, survenant par gradient progressif une dizaine à une vingtaine de minutes après la fin de la perfusion pour la forme intraveineuse, et environ une à deux heures après l'administration pour la forme intranasale, le patient pourra être laissé au repos dans la salle d'administration.

Phase 2 : Intégration

Entre deux à six heures après l'administration de kétamine, un nouvel entretien pourra être réalisé avec le patient. Cette période désignée comme phase d'*intégration* est initiée après la cessation des symptômes psychodysléptiques, et pourra être adaptée en fonction de l'état de vigilance du patient. Dans la prise en charge des troubles dépressifs, cette phase constitue le cœur du travail psychothérapeutique, et pourra durer entre 30 minutes et une heure. Elle aura pour objectifs :

1. De favoriser l'élaboration autour du vécu phénoménologique pendant l'administration (le *débriefing*),
2. De favoriser l'acceptation des cognitions survenues pendant l'administration de kétamine (*l'Acceptation*).

Pendant le *débriefing*, le thérapeute pourra favoriser la *libre expression* du patient autour de l'expérience psychodysléptique, l'amenant progressivement à détailler les cognitions, émotions, et sensations

physiques ressenties au cours de l'expérience. L'expérience dissociative sous kétamine provoque généralement une désobjectivation, en lien avec la dépersonnalisation parfois intense ressentie au cours de l'administration. La sensation de perdre les contours corporels, pouvant aller jusqu'à une expérience d'autoscopie (i.e. flotter au-dessus de son corps) ou de perte de l'identité, fait que cette expérience peut être vécue en *troisième personne*, comme si un autre que soi-même avait été au cœur de l'expérience. Il peut aussi arriver que le patient hallucine un défunt aimé (parents, conjoint, enfant) ou vive l'expérience de sa propre mort (EMI, expérience de mort imminente). Cette phase de débriefing aura ainsi pour objectif de subjectiviser l'expérience du patient, de lui rendre son aspect égocentrique, afin de l'ancrer dans sa narrativité personnelle. Cette étape permet au patient de verbaliser rapidement le sens de son expérience, de rapporter les éléments qu'il ne pouvait pas évoquer à l'acmé des effets, comme les représentations heureuses ou effrayantes, mais aussi l'anxiété parfois associée à la dépersonnalisation, la perte temporaire d'identité ou la sensation d'un changement radical de perspective.

Dans un second temps, le thérapeute pourra favoriser l'*acceptation* des cognitions survenues pendant l'administration en l'invitant à s'engager dans un processus métacognitif. L'état cognitif post-administration est particulièrement intéressant pour le déploiement des outils thérapeutiques utilisés dans les thérapies cognitives, en particulier les thérapies métacognitives utilisant le principe des croyances de second-ordre (ou croyances sur les croyances) (65–67). Pendant cette phase, le thérapeute aura pour tâche de guider l'expression des croyances du patient. Il pourra spécifiquement amener le patient à évoquer les représentations associées au trouble, à en explorer les dimensions affectives, et à provoquer une réflexion sur ces représentations. Ce travail pourra participer à promouvoir des changements dans le système de croyance du patient, en potentialisant l'effet provoqué par les perturbations psychodysléptiques.

Par ailleurs, lorsque les cognitions surviennent pendant la phase aiguë d'administration, elles sont généralement acceptées par le patient sans besoin de validation externe par le thérapeute, à la fois pour les cognitions de valence positive et négatives. Toutefois après l'administration le patient se retrouve ensuite généralement confronté à de nombreuses questions concernant la réalité ou la signification de son

expérience, en particulier pour les cognitions à caractère autobiographique ou métaphysique survenues au cours de l'administration aiguë. Le rôle du thérapeute sera de faciliter la validation de ces cognitions, en les intégrant dans un cadre plus large en lien avec les caractéristiques socio-culturelles du patient (68). Ces techniques fondées sur la thérapie d'acceptation et d'engagement (ACT) sont décrites dans la littérature et utilisées dans les psychothérapies sous psilocybine contre la dépression à l'*Imperial College London*, sous la forme de l'approche *Accept Connect Embody* (ACE) (68). Cette validation offre la possibilité pour le patient de faire récit autour de son expérience, et plus tard de favoriser la validation intersubjective, notamment lorsqu'il en fera part à ses proches.

Phase 3 : Amplification

La troisième étape de la thérapie augmentée par kétamine, dite d'*amplification* (ou de *prolongation*), constitue la clé du maintien des modifications cognitives et comportementales. Cette phase pourra être proposée au patient le lendemain ou quelques jours après l'administration en fonction des besoins et des attentes du patient. Elle comportera deux axes :

1. Une dimension *métacognitive* visant à stabiliser les changements cognitifs, affectifs, et métacognitifs induits par l'expérience,
2. Une dimension *comportementale* visant à promouvoir les comportements permettant de renforcer ces changements ;

L'administration de kétamine est associée à des changements dans les croyances et les valeurs qui persistent longtemps après son effet pharmacologique (18,22). Plusieurs études ont montré que les expériences psychodysleptiques en général avaient un effet sur les croyances prospectives, mais aussi sur le fonctionnement et les dimensions de personnalité (69–71). La dimension *métacognitive* permettra de travailler les changements de perspective du patient, sous la forme d'une métacognition portant à la fois sur le contenu de l'expérience sensorielle et les cognitions survenues au décours de l'administration. Le travail psychothérapeutique en lui-même participera au remodelage des cognitions débuté pendant la

phase d'intégration. Le thérapeute accompagnera la recherche de sens du patient autour des thématiques centrales comme les relations interpersonnelles, amoureuses et professionnelles. Les cognitions spécifiques à la dépression autour de la culpabilité, de l'incapacité, et du pessimisme pourront être abordées, et mises en perspective avec les pensées ayant émergé pendant l'administration. L'objectif sera alors de confronter les schémas de pensées habituels du patient aux nouvelles perspectives qu'il a pu expérimenter pendant l'administration de kétamine, en favorisant la subjectivisation de son expérience.

Cette phase métacognitive est généralement propice pour favoriser le recul du patient vis-à-vis de son expérience psychodysleptique. Contrairement à la phase post-aiguë d'*intégration* où le patient était amené à verbaliser sur son vécu pendant l'administration de kétamine, la phase d'*amplification* offre la possibilité d'une mise en perspective. Elle est aussi particulièrement importante chez les patients ayant vécu une dimension enthéogène ou de mort imminente pendant l'expérience : bien que beaucoup de ces patients évoquent un effet cathartique de cette expérience, elle peut également provoquer des questionnements métaphysiques plus larges, sortant du cadre de la thérapie antidépressive au sens strict. Ces réflexions pourront être accompagnées par le thérapeute pendant la phase d'amplification, en utilisant à la fois les outils des approches métacognitives et des thérapies de troisième vague (65).

Au cours de la phase *comportementale*, le thérapeute pourra aider le patient à utiliser ces cognitions émergentes pour modifier ses comportements. Le thérapeute pourra amener le patient à détailler les changements comportementaux que celui-ci a constaté dans son état après la perfusion. Il pourra faire le lien entre ces changements et la modification des cognitions du patient. L'objectif sera alors de valoriser les stratégies comportementales visant à renforcer le changement de perspective sur le monde, de manière à modifier le positionnement du patient dans son environnement. Elle comportera une confrontation entre le cadre de vie du patient et les changements potentiels induits par l'expérience. L'ensemble de ces éléments pourra être associé avec les aspects de la vie quotidienne du sujet, notamment les conséquences personnelles et sociales, et confronté à son expérience passée. Le thérapeute pourra y associer un cahier de suivi protocolisé (*cahier KAP*) sur lequel le patient pourra détailler les changements constatés et les objectifs visés au cours de la cure (Tableau 2).

Perspectives et limites

Le développement exponentiel de l'utilisation de la kétamine contre la dépression en pratique clinique pose question pour ses modalités d'utilisation, et motive la réalisation de nouvelles recherches sur les psychothérapies combinées (38). En considérant l'effet des psycho-traumatismes et du stress environnemental sur la santé mentale, les effets cathartiques des expériences transpersonnelles sous kétamine pourraient être utilisés pour induire des effets durables chez les patients souffrant de troubles de l'humeur. Les études existantes dans la littérature sur la psilocybine et le LSD sont encourageantes et peuvent constituer des guides pour définir les bonnes pratiques dans l'utilisation de la kétamine, bien que les techniques psychothérapeutiques utilisées divergent (72,73). Pour la psilocybine, on retrouve généralement un soutien psychologique pendant l'administration et une phase d'*intégration* ressemblant respectivement aux phases d'*accompagnement* et d'*intégration* que nous avons proposées (44). Pour le LSD, on retrouve généralement un plus grand nombre de séances d'intégration post-administration, parfois jusqu'à trois, en grande partie en raison de l'intensité des effets psychodysléptiques provoqués par la molécule (39,46). Par ailleurs concernant la kétamine IV, certaines équipes titrent la posologie de manière à obtenir à chacune des administrations des effets psychodysléptiques d'intensité suffisante (74). Une meilleure systématisation des techniques psychothérapeutiques (méthodologie, fréquence) serait bénéfique pour l'amélioration de ces prises en charge dans les troubles de l'humeur (38).

La kétamine pourrait également être utilisée dans d'autres cadres psychothérapeutiques. Pour l'état de stress post-traumatique (ESPT), plusieurs essais cliniques sont en cours pour déterminer son efficacité (75). En parallèle de l'amélioration thymique dans les épisodes dépressifs comorbides, ces protocoles montrent généralement une diminution des symptômes spécifiques à l'ESPT (cauchemars, flash-back, anxiété anticipatoire). Pendant leur expérience psychodysléptique sous kétamine, les patients revivent parfois les événements traumatiques de manière moins violente, et avec une plus grande distance émotionnelle (74). Ces études suggèrent que ces éléments traumatiques pourraient être spécifiquement retravaillés pendant l'administration aiguë, ou pendant les séances de débriefing sans la présence de flash-back ou

d'hyperactivation neurovégétative (76). La kétamine pourrait également être utilisée au cours de protocole de reconsolidation mnésique, favorisant l'extinction des mémoires aversives (77). Toutefois d'autres essais cliniques randomisés contre placebo sont encore nécessaires avant de conclure à l'efficacité de la kétamine dans cette indication (78,79), et pour déterminer de quelle manière les techniques psychothérapeutiques pourraient être combinées à l'effet pharmacologique.

Dans le cadre du trouble obsessionnel-compulsif, les techniques de psychothérapie d'exposition avec prévention de la réponse (EPR) pourraient également être utilisées pendant l'administration de kétamine (80), en utilisant le détachement idéo-affectif provoqué par la kétamine pour potentialiser la prévention de la réponse émotionnelle aux stimuli angoissants (81). Plusieurs études ont souligné l'effet idéolytique de la kétamine sur les obsessions spécifiques du TOC, pendant la perfusion et avec un effet persistant d'un à sept jours après l'administration (82). La kétamine pourrait aussi directement améliorer l'extinction de la peur pendant la phase de prévention de la réponse, désamorçant la boucle de renforcement entre les obsessions stressantes et les compulsions (83). Ces effets pourraient être spécifiquement utilisés lors de l'EPR pour potentialiser l'effet de la thérapie cognitive pour ces troubles généralement caractérisés par un haut degré de résistance chimiothérapeutique et psychothérapeutique (80).

Ces perspectives prometteuses ont toutefois leurs limites. Les psychothérapies augmentées que nous avons présentées sont majoritairement héritées des protocoles sous LSD testées dans les années 1950-1960 (84). Ces essais cliniques ont donné lieu à de nombreuses dérives éthiques et scientifiques, notamment en lien avec le psychologue Timothy Leary (85). Ces dérives ont abouti à la décision de placer les psychédéliques dans l'annexe I de la Convention des Nations unies sur les stupéfiants de 1967 malgré les effets thérapeutiques encourageants de ces premiers essais cliniques. Les recherches sur ces produits se sont ainsi arrêtées et n'ont pu reprendre qu'à partir de 1991 aux USA avant de connaître un nouvel essor dans les années 2000 (86). Pour éviter de nouvelles dérives, il est important que les psychothérapies utilisées en association avec la kétamine soient encadrées, validées et testées dans des protocoles de recherche clinique scientifiquement rigoureux et soumis aux avis des comités éthiques.

Ces exigences scientifiques et éthiques sont d'autant plus importantes que l'utilisation de la kétamine à

visée antidépressive n'est pas sans risque. La nature psychodysleptique de l'expérience et les révélations qui sont induites peuvent aussi générer une importante détresse psychologique chez les patients. L'expérience peut être associée à des émotions négatives d'intensité majeure, provoquant une humeur dysphorique. La capacité de la kétamine à produire ces symptômes pourrait augmenter le risque de complications émotionnelles iatrogènes pendant l'administration et perdurant après la cure. Par ailleurs, des révélations autobiographiques ou métaphysiques troublantes peuvent survenir, et ne pas parvenir à être pleinement intégrées par le patient malgré l'accompagnement psychothérapeutique. La kétamine peut également provoquer des processus délirants en perturbant les mécanismes de mise à jour des croyances, et un dépistage des symptômes ou des antécédents psychotiques devrait être systématiquement proposé (20,20).

Certains patients décrivent également une résurgence de souvenirs traumatiques refoulés au cours de l'administration. Le risque de trauma secondaire associé à l'émergence de mémoires refoulées est à évaluer avant toute administration et tout type de prise en charge psychothérapeutique combinée à la kétamine. Cet effet est d'autant plus important que le mélange de perturbations sensorielles et cognitives au cours de la phase aiguë de l'administration limite la possibilité pour le patient de distinguer la nature mnésique, biographique, ou imaginaire du contenu des cognitions qui lui parviennent. Ce problème participe au risque de développer des complications iatrogènes telles des paramnésies, ou un syndrome des faux souvenirs. Dans notre expérience clinique, plusieurs patients ont pu décrire l'apparition de cognitions survenant sous la forme de souvenirs mais non liées à des éléments biographiques réels, et il est souvent difficile pour le thérapeute de discriminer ces produits de l'imagerie mentale et la résurgence de mémoire refoulée.

Par ailleurs la modification des croyances et des valeurs des patients après l'administration de kétamine a des implications éthiques significatives. La flexibilité des croyances des patients au cours d'un traitement par kétamine fait courir le risque de l'appropriation d'éléments exogènes issus du thérapeute, ne participant pas pleinement à l'effet psychothérapeutique. Cet effet est particulièrement pertinent pour les dimensions enthéogènes de l'expérience, à même de provoquer l'appropriation de théories cosmologiques

ou mystiques par les patients (20). L'usage de ce type de psychothérapies devrait être légalement encadré afin d'éviter des phénomènes sectaires, de manipulation cognitive, ou de conversion spirituelle dirigée. Considérant l'expansion progressive de l'utilisation de la kétamine en pratique clinique, et l'intérêt croissant pour sa combinaison avec la psychothérapie, ces limites justifient des recherches plus approfondies sur les effets psychodysleptiques et neurocognitifs de la kétamine.

Conclusion

Nous avons proposé dans cet article un protocole de psychothérapie augmentée par kétamine, pouvant être utilisé en pratique clinique et exploré au cours d'études expérimentales. Nous suggérons que la kétamine pourrait constituer un adjuvant potentialisant l'effet de psychothérapie cognitive, et que l'approche psychothérapeutique pourrait participer à augmenter l'effet antidépresseur de la kétamine. Malgré la diversité des effets psychodysleptiques sous kétamine et des réponses des patients au cours de l'administration, nous proposons ici un modèle de psychothérapie augmentée sous psychodysleptique à partir des recherches contemporaines en littérature psychédélique. Nous suggérons plusieurs techniques permettant de médier les effets thérapeutiques associés aux effets psychodysleptiques, et de répondre aux problèmes spécifiques qui peuvent survenir au cours de l'utilisation de kétamine. Malgré leurs limites, la combinaison de traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques pourrait représenter l'une des voies les plus prometteuses dans le traitement des troubles de l'humeur.

Titres et Légendes des figures et tableaux

Figure 1

Titre : Protocole de psychothérapie augmentée par la kétamine dans les troubles de l'humeur.

Légende : Association du protocole pharmacologique et du protocole psychothérapeutique dans le cadre de la psychothérapie augmentée par kétamine. Sur le plan pharmacologique, la cure de kétamine commence avec deux administrations par semaine pendant quatre semaines, suivie par un rythme d'une administration par semaine jusqu'à la rémission clinique. La psychothérapie pourra être associée dès le début de la cure, après une phase préliminaire de *préparation* destinée à informer le patient des effets psychodysleptiques provoqués par la kétamine, à évaluer ses attentes à propos du traitement, et à établir une relation thérapeutique. À chaque administration de kétamine, le protocole de psychothérapie en trois phases (*administration, intégration, amplification*) pourra être réalisé avant la prochaine administration.

Tableau 1

Titre : Vignettes cliniques à propos de l'utilisation de la psychothérapie augmentée par kétamine.

Légende : Rapports de cas sous la forme de vignettes cliniques illustrant l'utilisation de la psychothérapie augmentée par kétamine dans la pratique psychiatrique, issue de notre activité clinique. Nous présentons brièvement trois exemples de patients souffrant de trouble de l'humeur et ayant bénéficié de notre protocole de psychothérapie augmentée par kétamine. Dans ces trois situations, les patients ont pu bénéficier de ce protocole dans des contextes cliniques et thérapeutiques différents.

Tableau 2

Titre : Synthèse des différentes phases du protocole de psychothérapie augmentée par kétamine.

Légende : Ce tableau présente une synthèse récapitulant les différentes phases du protocole de psychothérapie par kétamine. Après une phase préliminaire de *préparation* précédant le début de la cure, une phase d'*administration* (facilitation, accompagnement) et d'*intégration* (débriefing, acceptation) pourront être réalisées pendant et juste après chaque administration de kétamine. Ces deux phases seront suivies par une phase d'*amplification* à distance de l'administration, visant à promouvoir les leviers métacognitifs et comportementaux.

Bibliographie

1. Aan Het Rot M, Zarate CA, Charney DS, Mathew SJ. Ketamine for depression: where do we go from here? *Biol Psychiatry*. 2012 Oct 1;72(7):537–47.
2. Sofia RD, Harakal JJ. Evaluation of ketamine HCl for anti-depressant activity. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1975 Mar;214(1):68–74.
3. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb 15;47(4):351–4.
4. Romeo B, Choucha W, Fossati P, Rotge J-Y. Meta-analysis of short- and mid-term efficacy of ketamine in unipolar and bipolar depression. *Psychiatry Res*. 2015 Dec 15;230(2):682–8.
5. Kryst J, Kawalec P, Mitoraj AM, Pilc A, Lasoń W, Brzostek T. Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Rep*. 2020;72(3):543–62.
6. Conley AA, Norwood AEQ, Hatvany TC, Griffith JD, Barber KE. Efficacy of ketamine for major depressive episodes at 2, 4, and 6-weeks post-treatment: A meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Mar 31;
7. Fava M, Freeman MP, Flynn M, Judge H, Hoepfner BB, Cusin C, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry*. 2020;25(7):1592–603.
8. Chen M-H, Chang W-C, Lin W-C, Tu P-C, Li C-T, Bai Y-M, et al. Functional dysconnectivity of frontal cortex to striatum predicts ketamine infusion response in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020 Jul 30;
9. Han Y, Chen J, Zou D, Zheng P, Li Q, Wang H, et al. Efficacy of ketamine in the rapid treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2859–67.
10. Bottemanne H, Claret A, Fossati P. Kétamine et autres psychotropes. In Millet B, Vanelle JM, Prescrire les psychotropes, 2nd édition. Paris: Elsevier Masson. 2020. In.
11. Vande Voort JL, Morgan RJ, Kung S, Rasmussen KG, Rico J, Palmer BA, et al. Continuation phase intravenous ketamine in adults with treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 2016 Dec;206:300–4.

12. Botteman H, Claret A, Fossati P. [Ketamine, psilocybin, and rapid acting antidepressant: new promise for psychiatry?]. *Encephale*. 2020 Nov 12;
13. Şar V. The many faces of dissociation: opportunities for innovative research in psychiatry. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2014 Dec;12(3):171–9.
14. Braithwaite JJ, James K, Dewe H, Medford N, Takahashi C, Kessler K. Fractionating the unitary notion of dissociation: disembodied but not embodied dissociative experiences are associated with exocentric perspective-taking. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:719.
15. Niciu MJ, Shovestul BJ, Jaso BA, Farmer C, Luckenbaugh DA, Brutsche NE, et al. Features of dissociation differentially predict antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 2018 May;232:310–5.
16. Sumner RL, Chacko E, McMillan R, Spriggs MJ, Anderson C, Chen J, et al. A qualitative and quantitative account of patient's experiences of ketamine and its antidepressant properties. *J Psychopharmacol*. 2021 Mar 30;269881121998321.
17. Adler CM, Malhotra AK, Elman I, Goldberg T, Egan M, Pickar D, et al. Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999 Oct;156(10):1646–9.
18. Hasler G, Suker S, Schoretsanitis G, Mihov Y. Sustained Improvement of Negative Self-Schema After a Single Ketamine Infusion: An Open-Label Study. *Front Neurosci*. 2020;14:687.
19. Corlett PR, Frith CD, Fletcher PC. From drugs to deprivation: a Bayesian framework for understanding models of psychosis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Nov;206(4):515–30.
20. Corlett PR, Honey GD, Fletcher PC. Prediction error, ketamine and psychosis: An updated model. *J Psychopharmacol*. 2016 Nov;30(11):1145–55.
21. Corlett PR, Cambridge V, Gardner JM, Piggot JS, Turner DC, Everitt JC, et al. Ketamine effects on memory reconsolidation favor a learning model of delusions. *PLoS One*. 2013;8(6):e65088.
22. Botteman H, Morlaàs O, Claret A, Fossati P, Schmidt L. Can we change depressive beliefs? Modulation of belief updating by ketamine in treatment resistant depression. *PsyArXiv*; 2021.
23. Rief W, Glombiewski JA, Gollwitzer M, Schubö A, Schwarting R, Thorwart A. Expectancies as core features of mental disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2015 Sep;28(5):378–85.
24. Kolp E, Friedman H, Krupitsky E, Jansen K, Sylvester M, Young M, et al. Ketamine Psychedelic Psychotherapy: Focus on its Pharmacology, Phenomenology, and Clinical Applications. *International Journal of Transpersonal Studies*. 2014 Jul 1;33(2).
25. Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Ionescu DF, Nolan NM, Richards EM, Brutsche NE, et al. Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects? *J Affect Disord*. 2014 Apr;159:56–61.
26. Pennybaker SJ, Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Zarate CA. Symptomatology and Predictors of Antidepressant Efficacy in Extended Responders to a Single Ketamine Infusion. *J Affect Disord*. 2017 Jan 15;208:560–6.
27. Mathai DS, Meyer MJ, Storch EA, Kosten TR. The relationship between subjective effects induced by a single dose of ketamine and treatment response in patients with major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2020 Mar 1;264:123–9.
28. Harraz MM, Tyagi R, Cortés P, Snyder SH. Antidepressant action of ketamine via mTOR is mediated by inhibition of nitric oxide synthase degradation. *Mol Psychiatry*. 2016 Mar;21(3):313–9.
29. Ionescu DF, Felicione JM, Gosai A, Cusin C, Shin P, Shapero BG, et al. Ketamine-Associated Brain Changes: A Review of the Neuroimaging Literature. *Harv Rev Psychiatry*. 2018 Dec;26(6):320–39.

30. Abdallah CG, Averill LA, Collins KA, Geha P, Schwartz J, Averill C, et al. Ketamine Treatment and Global Brain Connectivity in Major Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2017 May;42(6):1210–9.
31. Gärtner M, Aust S, Bajbouj M, Fan Y, Wingenfeld K, Otte C, et al. Functional connectivity between prefrontal cortex and subgenual cingulate predicts antidepressant effects of ketamine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019 Apr;29(4):501–8.
32. Alexander L, Jelen LA, Mehta MA, Young AH. The anterior cingulate cortex as a key locus of ketamine's antidepressant action. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021 Aug 1;127:531–54.
33. Dore J, Turnipseed B, Dwyer S, Turnipseed A, Andries J, Ascani G, et al. Ketamine Assisted Psychotherapy (KAP): Patient Demographics, Clinical Data and Outcomes in Three Large Practices Administering Ketamine with Psychotherapy. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2019 Mar 15;51(2):189–98.
34. Kolp E, Young S, Freidman H, Krupitsky E, Jansen K, O'Connor L-A. Ketamine-Enhanced Psychotherapy: Preliminary Clinical Observations on its Effects in Treating Death Anxiety. *International Journal of Transpersonal Studies*. 2007 Jan 1;26(1).
35. Krupitsky E, Burakov A, Romanova T, Dunaevsky I, Strassman R, Grinenko A. Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up. *J Subst Abuse Treat*. 2002 Dec;23(4):273–83.
36. Krupitsky EM, Burakov AM, Dunaevsky IV, Romanova TN, Slavina TY, Grinenko AY. Single versus repeated sessions of ketamine-assisted psychotherapy for people with heroin dependence. *J Psychoactive Drugs*. 2007 Mar;39(1):13–9.
37. Krupitsky EM, Grinenko AY. Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research. *J Psychoactive Drugs*. 1997 Jun;29(2):165–83.
38. Wilkinson ST, Wright D, Fasula MK, Fenton L, Griep M, Ostroff RB, et al. Cognitive Behavior Therapy May Sustain Antidepressant Effects of Intravenous Ketamine in Treatment-Resistant Depression. *Psychother Psychosom*. 2017;86(3):162–7.
39. Mechaneck R, Feldstein S, Dahlberg CC, Jaffe J. Experimental investigation of LSD as a psychotherapeutic adjunct. *Compr Psychiatry*. 1968 Sep;9(5):490–8.
40. Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JAS, Riba J, Zuardi AW, Hallak JEC. Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016 Jun;6(3):193–213.
41. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Oct;42(11):2105–13.
42. Luoma JB, Chwyl C, Bathje GJ, Davis AK, Lancelotta R. A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials of Psychedelic-Assisted Therapy. *J Psychoactive Drugs*. 2020 Oct;52(4):289–99.
43. Tupper KW, Wood E, Yensen R, Johnson MW. Psychedelic medicine: a re-emerging therapeutic paradigm. *CMAJ*. 2015 Oct 6;187(14):1054–9.
44. Reynolds CF. Psilocybin-Assisted Supportive Psychotherapy in the Treatment of Major Depression-Quo Vadis? *JAMA Psychiatry*. 2020 Nov 4;
45. Greenway KT, Garel N, Jerome L, Feduccia AA. Integrating psychotherapy and psychopharmacology: psychedelic-assisted psychotherapy and other combined treatments. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Jun;13(6):655–70.
46. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, et al. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *Am J Psychiatry*. 2020 May 1;177(5):391–410.
47. Hutchison CA, Bressi SK. MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder: Implications for

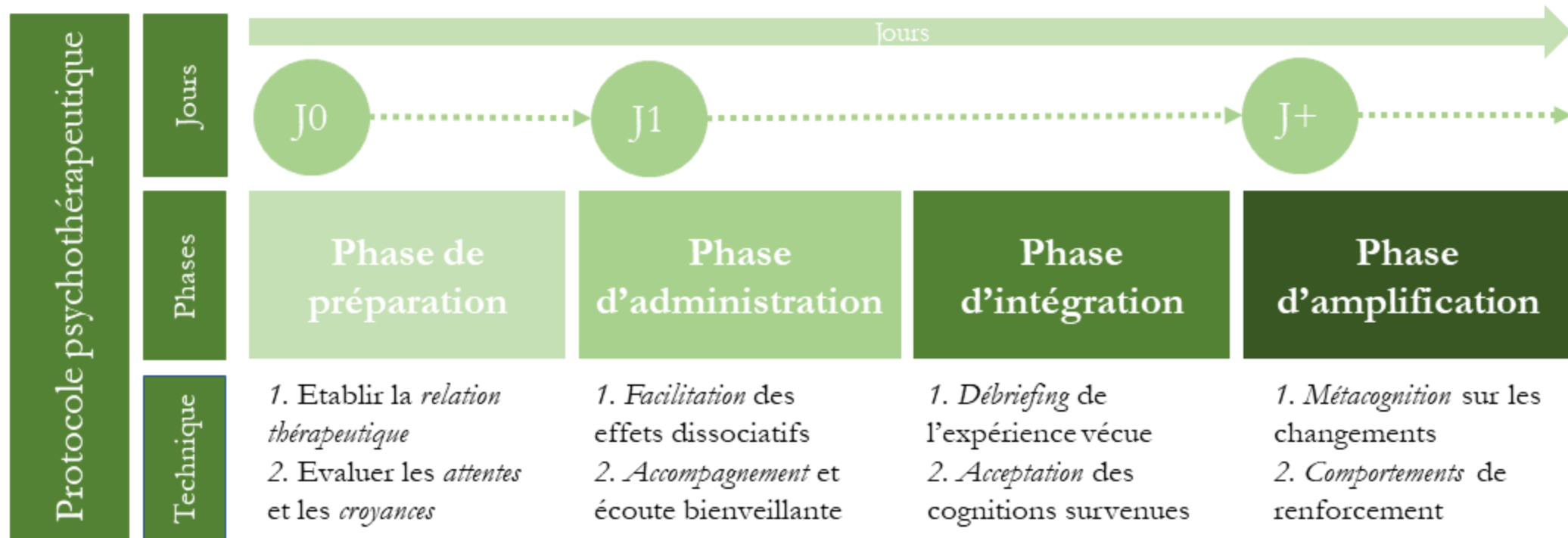
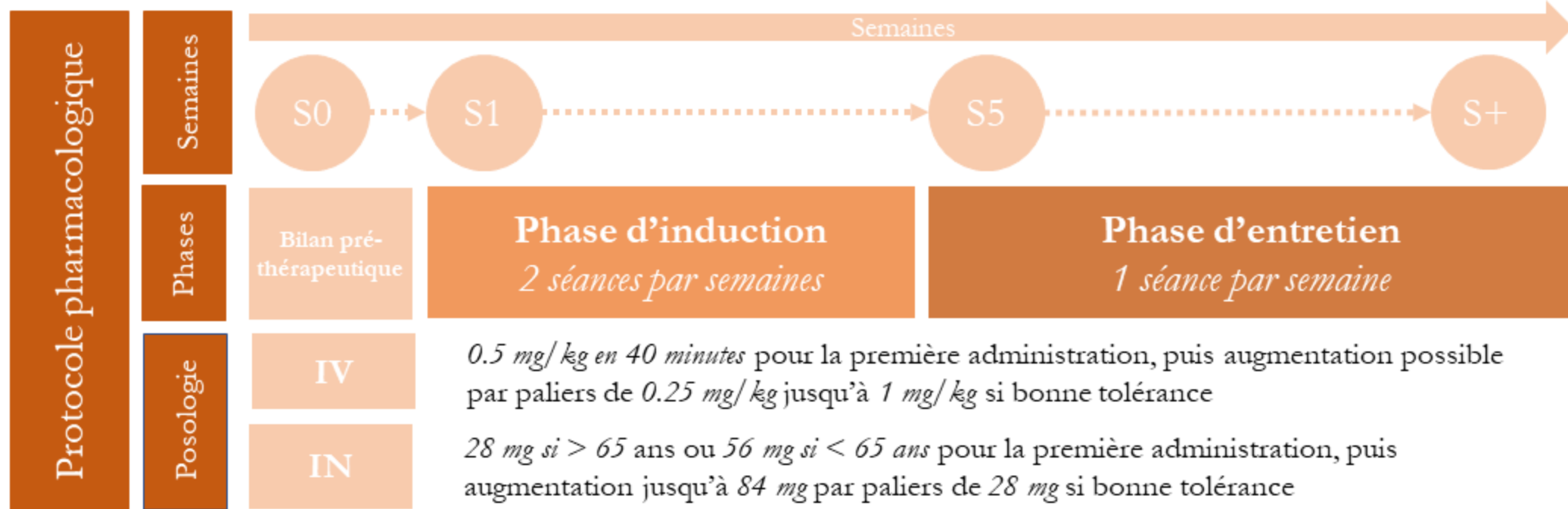
Social Work Practice and Research. Clin Soc Work J. 2020 Dec 1;48(4):421–30.

48. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2016 Dec;30(12):1165–80.
49. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Jan;68(1):71–8.
50. Gill H, Gill B, Chen-Li D, El-Halabi S, Rodrigues NB, Cha DS, et al. The emerging role of psilocybin and MDMA in the treatment of mental illness. *Expert Rev Neurother*. 2020 Dec;20(12):1263–73.
51. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2020 Nov 4;
52. Mithoefer MC, Grob CS, Brewerton TD. Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: psilocybin and MDMA. *Lancet Psychiatry*. 2016 May;3(5):481–8.
53. Bottemanne H, Bonnard E, Claret A, Petit A-C, Gaillard R, Fossati P. Ketamine and Monoamine Oxidase Inhibitor Combination: Utility, Safety, Efficacy? *J Clin Psychopharmacol*. 2020 Dec;40(6):636–8.
54. Stafford P. Re-recreational Uses of LSD. *Journal of Psychoactive Drugs*. 1985 Oct 1;17(4):219–28.
55. Farber D. Acid matters: LSD and the counterculture. *The Sixties*. 2017 Jul 3;10(2):247–9.
56. Slater PE, Morimoto K, Hyde RW. The effect of group administration upon symptom formation under LSD. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1957 Jun;125(2):312–5.
57. Hohwy J. *The Predictive Mind*. Oxford University Press, Oxford, 2013. ISBN: 978-0-19-968273-7.
58. Albott CS, Shiroma PR, Cullen KR, Johns B, Thuras P, Wels J, et al. The Antidepressant Effect of Repeat Dose Intravenous Ketamine Is Delayed by Concurrent Benzodiazepine Use. *J Clin Psychiatry*. 2017 Mar;78(3):e308–9.
59. Loo CK, Gálvez V, O’Keefe E, Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D, Leyden J, et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;134(1):48–56.
60. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018 01;75(2):139–48.
61. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(2):399–408.
62. Watts R, Day C, Krzanowski J, Nutt D, Carhart-Harris R. Patients’ accounts of increased “connectedness” and “acceptance” after psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of Humanistic Psychology*. 2017;57(5):520–64.
63. Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Pharmacol*. 2018 Jan 17;8.
64. Majić T, Schmidt TT, Gallinat J. Peak experiences and the afterglow phenomenon: when and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? *J Psychopharmacol*. 2015 Mar;29(3):241–53.
65. Callesen P, Reeves D, Heal C, Wells A. Metacognitive Therapy versus Cognitive Behaviour Therapy in Adults with Major Depression: A Parallel Single-Blind Randomised Trial. *Sci Rep*. 2020 May 12;10(1):7878.

66. Philipp R, Kriston L, Lanio J, Kühne F, Härter M, Moritz S, et al. Effectiveness of metacognitive interventions for mental disorders in adults-A systematic review and meta-analysis (METACOG). *Clin Psychol Psychother*. 2019 Mar;26(2):227–40.
67. Solem S, Kennair LEO, Hagen R, Havnen A, Nordahl HM, Wells A, et al. Metacognitive Therapy for Depression: A 3-Year Follow-Up Study Assessing Recovery, Relapse, Work Force Participation, and Quality of Life. *Front Psychol*. 2019;10:2908.
68. Watts R, Luoma JB. The use of the psychological flexibility model to support psychedelic assisted therapy. *Journal of Contextual Behavioral Science*. 2020 Jan 1;15:92–102.
69. MacLean KA, Johnson MW, Griffiths RR. Mystical Experiences Occasioned by the Hallucinogen Psilocybin Lead to Increases in the Personality Domain of Openness. *J Psychopharmacol*. 2011 Nov;25(11):1453–61.
70. Lebedev AV, Kaelen M, Lövdén M, Nilsson J, Feilding A, Nutt DJ, et al. LSD-induced entropic brain activity predicts subsequent personality change. *Hum Brain Mapp*. 2016 May 6;37(9):3203–13.
71. Carhart-Harris RL, Kaelen M, Bolstridge M, Williams TM, Williams LT, Underwood R, et al. The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychol Med*. 2016 May;46(7):1379–90.
72. Thomas K, Malcolm B, Lastra D. Psilocybin-Assisted Therapy: A Review of a Novel Treatment for Psychiatric Disorders. *J Psychoactive Drugs*. 2017 Dec;49(5):446–55.
73. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PCR, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol*. 2015 Mar;29(3):289–99.
74. Ross C, Jain R, Bonnett CJ, Wolfson P. High-dose ketamine infusion for the treatment of posttraumatic stress disorder in combat veterans. *Ann Clin Psychiatry*. 2019;31(4):271–9.
75. Abdallah CG, Roache JD, Averill LA, Young-McCaughan S, Martini B, Gueorguieva R, et al. Repeated ketamine infusions for antidepressant-resistant PTSD: Methods of a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Contemp Clin Trials*. 2019 Jun;81:11–8.
76. Krediet E, Bostoen T, Brecksema J, van Schagen A, Passie T, Vermetten E. Reviewing the Potential of Psychedelics for the Treatment of PTSD. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020 Jun 24;23(6):385–400.
77. Fattore L, Piva A, Zanda MT, Fumagalli G, Chiamulera C. Psychedelics and reconsolidation of traumatic and appetitive maladaptive memories: focus on cannabinoids and ketamine. *Psychopharmacology*. 2018 Feb 1;235(2):433–45.
78. Feder A, Parides MK, Murrough JW, Perez AM, Morgan JE, Saxena S, et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014 Jun;71(6):681–8.
79. Varker T, Watson L, Gibson K, Forbes D, O'Donnell ML. Efficacy of Psychoactive Drugs for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review of MDMA, Ketamine, LSD and Psilocybin. *J Psychoactive Drugs*. 2020 Sep 15;1–11.
80. Bottemanne H, Arnould A. Ketamine Augmentation of Exposure Response Prevention Therapy for Obsessive Compulsive Disorder. *Innovations in Clinical Neuroscience*. 2021 Oct 1;
81. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006 Nov;67(11):1735–40.
82. Rodriguez CI, Kegeles LS, Flood P, Simpson HB. Rapid resolution of obsessions after an infusion of intravenous ketamine in a patient with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2011 Apr;72(4):567–9.
83. Rodriguez CI, Wheaton M, Zwerling J, Steinman SA, Sonnenfeld D, Galfalvy H, et al. Can Exposure-Based CBT

Extend IV Ketamine's Effects in Obsessive-Compulsive Disorder? An Open-Label Trial. *J Clin Psychiatry*. 2016 Mar;77(3):408–9.

84. Garcia-Romeu A, Richards WA. Current perspectives on psychedelic therapy: use of serotonergic hallucinogens in clinical interventions. *Int Rev Psychiatry*. 2018 Aug;30(4):291–316.
85. Moreno JD. Acid Brothers: Henry Beecher, Timothy Leary, and the psychedelic of the century. *Perspect Biol Med*. 2016;59(1):107–21.
86. Rucker JJH, Iliff J, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology*. 2018 Nov;142:200–18.



Vignettes cliniques	<i>Situation clinique</i>	<i>Administration de kétamine</i>	<i>Rôle du thérapeute</i>
<i>Cas clinique n°1</i>	Patiente de 26 ans hospitalisée dans un contexte de crise suicidaire. Idées suicidaires envahissantes avec visualisation mentale du mot <i>suicide</i> .	Aperçoit progressivement les lettres du mot suicide s'effacer pendant la séance, pour laisser place aux visages rassurants de sa famille.	Accompagner le vécu phénoménologique pendant l'administration, puis travailler sur sa signification pendant la phase d'intégration.
<i>Cas clinique n°2</i>	Patient de 58 ans hospitalisé pour dépression résistante aux traitements. Ruminations sur ses échecs professionnels et sentimentaux.	Décrit une sensation de mise à distance des cognitions dépressives, suivie par un changement de perspective sur son histoire personnelle.	Aider le patient à verbaliser son expérience pendant l'intégration, puis favoriser une réflexion métacognitive pendant la phase d'amplification.
<i>Cas clinique n°3</i>	Patiente de 43 ans hospitalisée pour épisode dépressif caractérisé dans un contexte de deuils traumatiques répétés avec hyperactivation végétative.	Aperçoit ses proches décédés autour d'elle pendant la séance, et ressent la sensation de s'être réconciliée avec eux au décours.	Rassurer la patiente en train de vivre une expérience de mort imminente, et l'aider à intégrer ce vécu intense au décours de la séance.

Protocole de psychothérapie augmentée par kétamine

Protocole de psychothérapie augmentée par kétamine			
Phase préliminaire <i>Préparation</i>	Relation thérapeutique : Etablissement de la relation thérapeutique avec le patient, avant l'administration de kétamine	Information et attentes : Information sur l'expérience psychodysleptique, et recueil des attentes du patient à propos du traitement	Un ou deux entretiens les jours précédents l'administration, à adapter selon les besoins du patient
Phase 1 <i>Administration</i>	Facilitation : Faciliter l'adaptation du patient aux effets psychodysleptiques de la kétamine	Accompagnement : écoute bienveillante des associations libres du patient	Intervention pendant toute la durée des effets psychodysleptiques consécutifs à l'administration aiguë de kétamine
Phase 2 <i>Intégration</i>	Débriefing : Favoriser l'élaboration autour du vécu phénoménologique pendant l'expérience	Acceptation : Favoriser l'acceptation des cognitions survenues pendant l'administration de kétamine	Un entretien au cours des heures suivant l'administration de kétamine, après la fin des effets psychodysleptiques
Phase 3 <i>Amplification</i>	Métacognition : Stabiliser les changements cognitifs et affectifs induits par l'expérience	Comportemental : Promouvoir les comportements permettant de renforcer les changements induits	Un ou deux entretiens les jours suivant le traitement et avant la prochaine administration de kétamine