



HAL
open science

Évaluer l'efficacité de l'association d'une injection de kétamine et de la venlafaxine dans l'épisode dépressif majeur sévère durant six semaines : “ KETADEP ”

Pierre Courvoisier

► **To cite this version:**

Pierre Courvoisier. Évaluer l'efficacité de l'association d'une injection de kétamine et de la venlafaxine dans l'épisode dépressif majeur sévère durant six semaines : “ KETADEP ”. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01435334

HAL Id: dumas-01435334

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01435334>

Submitted on 13 Jan 2017

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2013

**Evaluer l'efficacité de l'association d'une injection de kétamine et de la
venlafaxine dans l'épisode dépressif majeur sévère durant six semaines
« KETADEP »**

Thèse présentée pour l'obtention du
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'état)

Par

Pierre COURVOISIER
[Données à caractère personnel]

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble
Le 14 octobre 2013

Devant le jury composé de :

M. le Professeur Thierry BOUGEROL (Psychiatrie)	Président du jury
M. le Professeur Philippe KAHANE (Neurologie)	Assesseur
M. le Professeur Mircea POLOSAN (Psychiatrie)	Assesseur
M. le Professeur Christian MARENDAZ (Neuropsychologie)	Assesseur
M. le Docteur Jérôme HOLTZMANN (Psychiatrie)	Directeur de thèse

Remerciements

Au Professeur Bougerol, président de mon jury, pour vos conseils avisés pour améliorer le protocole KETADEP et pour votre enseignement qui depuis ma première année de médecine a joué un rôle déterminant dans mon orientation vers la psychiatrie.

Au Professeur Marendaz, chercheur en neuropsychologie, merci pour m'avoir accueilli cette année dans votre laboratoire et pour la qualité de votre encadrement pour mon master 2. Ce fut un véritable plaisir de travailler avec vous.

Au Professeur Polosan, pour avoir accepté de participer à ce jury, je suis content d'être très bientôt ton collègue.

Au Professeur Kahane, pour avoir accepté de juger mon travail et de participer à ce jury.

Au Docteur Jérôme Holtzmann, pour m'avoir permis de participer à ce projet depuis mon premier stage d'interne dans ton unité. Merci pour ta disponibilité, je suis très fier de pouvoir continuer à travailler avec toi.

Aux Docteurs Philippe Séchier, Nizar Hatem et Nicole Janvier pour m'avoir fait découvrir la psychiatrie sur le terrain. Vous avez énormément compté dans mon parcours d'interne, j'ai vraiment apprécié de travailler avec vous, je vous considère comme « mes mentors ».

Au Docteur Dubuc pour ta compréhension et ta « zen attitude ».

Aux Docteurs Szekely, Baro, Goetz, Noël, Rey, Zellner, Casez, Besson, Moreaud, Haxaire, Dall'Igna avec qui j'ai eu le plaisir de travailler au cours de mon internat.

A l'équipe de l'UTB et tous les infirmiers qui m'ont beaucoup appris.

A Mlle Lysianne Beynel, Mr Alan Chauvin, Mr Sylvain Harquel et Mlle Marcia Bécu du LPNC pour m'avoir transmis un savoir-faire et pour les échanges que nous avons eus au cours de cette année.

A mes co-internes, Anne Sophie, Linda, Elodie, Emna et aux internes de psy : Alexandre, Benjamin, Benoit, Fabien, Gentiane, Nicolas, Robin, Sophie, Zohra et tous ceux du vendredi soir, pour le bon temps passé ensemble à l'hôpital et en dehors.

A mes amis internes, Bubu, Patrice, Chacha, Ludo et les pharmaciens.

A mes potes pour le bon temps passé ensemble, leur soutien particulier pendant ces dix ans d'étude et les « Pierrot, toi qui es médecin.... ».

A Maman et Papa, merci d'avoir toujours été là pour moi, je suis très fier d'être votre fils.

Aux Villacrecès, Ionion, Fredo, Maud et Manon pour tous les moments conviviaux et chaleureux passés en famille.

A mes grand-parents, Mamie j'aurais tant aimé que tu sois là.

A ma belle-famille, Maï, Irène, David, Simon, Clément pour votre soutien et votre affection.

A Sara, tu es tout pour moi et je suis comblé de savoir que je vais passer ma vie à tes côtés.

Résumé

Le délai d'action des antidépresseurs est de plusieurs semaines. De nouvelles stratégies sont nécessaires pour améliorer les soins de la dépression. Par exemple, l'utilisation de kétamine qui provoque une amélioration des symptômes dépressifs en quelques heures, et se maintient pendant près d'une semaine.

Hypothèse: une seule injection de kétamine (0.5 mg/kg IV) améliore l'efficacité d'un traitement par venlafaxine durant six semaines.

Patients: 40 patients atteints d'un épisode dépressif majeur sévère unipolaire seront inclus.

Méthode: essai clinique de phase III, randomisé, contrôlé, en double aveugle. Après une semaine sans traitement antidépresseur, les patients ont reçu une perfusion de kétamine ou de placebo (jour 0). La venlafaxine a été démarrée pour tous à J0 et a été administrée pendant six semaines. L'intensité de la dépression a été évaluée pendant six semaines.

Résultats préliminaires: 4 patients ont été randomisés dans chaque groupe: kétamine et venlafaxine (KV); placebo et venlafaxine (PV). A la fin de la période de suivi, 4 patients étaient en rémission dans le groupe KV alors que seulement 2 patients l'étaient dans le groupe PV. Cette différence n'est pas significative (OR = INF [intervalle de confiance à 95% 0,1979; ∞], $p = 0,429$). Si ces taux de rémission se confirmaient (100% contre 50%), une différence significative serait mise en évidence à partir de 20 patients (OR = INF [intervalle de confiance à 95% 1.1954; ∞], $p = 0,032$).

Discussion: Ces résultats préliminaires encouragent à poursuivre le protocole (jusqu'en 2015) même si le faible effectif de patients ne permet pas pour l'instant de tester convenablement l'hypothèse d'étude.

Abstract

Antidepressant drugs have a lag of onset of action. Therefore, further strategies are needed to improve patient care. Ketamine (N-methyl-D-aspartate antagonist) is an interesting emergent treatment for depression because improvement comes only after few hours and lasts above one week.

Assumption: A single ketamine infusion (0.5 mg/kg IV) improves efficiency of venlafaxine treatment during six weeks.

Patients: Forty patients suffer from severe unipolar major depressive disorder will be recruited.

Method: It is a phase III, double-blind, randomized, controlled, clinical trial. After one week drug free period, patients were given an intravenous infusion of either ketamine or placebo (Day 0). Venlafaxine was started for all at the same time (Day 0) until six weeks. Depression intensity was assessed by the Montgomery and Asberg rating scale during six weeks.

Preliminary Results: Four patients were randomized to each group: ketamine and venlafaxine (KV); placebo and venlafaxine (PV). At the end of the follow-up period, 4 patients met remission criteria in KV group whereas only 2 patients met remission criteria in PV group. This difference is not significant (OR = INF [95% confidence interval 0.1979; ∞], $p = 0.429$). However, if these remission rates are confirmed (100% versus 50%), a significant difference would be highlighted from 20 patients (OR = INF [95% confidence interval 1.1954; ∞], $p = 0.032$).

Discussion: These preliminary results are encouraging, although the small number of patients does not allow testing adequately assumption. In any case there is no evidence that this assumption is futile and therefore the protocol continues until 2015.

Table des matières: KETADEP

1. Introduction.....	7
1.1. L'épisode dépressif majeur unipolaire.....	7
1.2. Les traitements antidépresseurs	7
1.3. Effet antidépresseur de la kétamine.....	8
1.4. Mécanismes d'action de la kétamine.....	10
1.5. L'excitabilité corticale	12
1.6. Rationnel de l'étude KETADEP	13
1.7. Hypothèses d'étude.....	15
2. Patients et méthodes	16
2.1. Patients.....	16
2.2. Matériel.....	16
2.3. Protocole expérimental.....	17
2.4. Recueil des données	19
2.5. Traitement des données d'excitabilité corticale	20
2.6. Analyse statistique des données	20
3. Résultats	22
3.1. Description de la population d'étude	22
3.2. Résultats d'efficacité et de tolérance.....	23
3.3. Mesures d'excitabilité corticale à J1	30
4. Discussion	37
4.1. Résultats d'efficacité.....	38
4.2. Résultats de tolérance.....	42
4.3. Mesures d'excitabilité corticale	43
5. Conclusion	46
6. Bibliographie	50
Annexe I : Critères d'inclusion et d'exclusion	56
Annexe II : Description des échelles d'évaluation psychométrique.....	57
Annexe III : Description d'une séance d'excitabilité corticale	59
Annexe IV : Description de la population (données à J-3)	61
Annexe V : Mesures d'excitabilité corticale à J-3	63

1. Introduction

1.1. L'épisode dépressif majeur unipolaire

La dépression unipolaire est un problème à l'échelle mondiale comme en atteste l'étude de la cohorte « World Health Survey Initiative ». En effet, la prévalence du trouble vie entière est de 14.6% chez les adultes vivant dans des pays économiquement développés. Cette même prévalence est légèrement plus basse (11,1%) chez les adultes vivant dans les pays émergent ou du tiers monde (1). En tout cas, c'est un problème global et son retentissement est considérable en termes de mortalité (décès par suicide), de handicap et d'incapacité. La dépression unipolaire était considérée en 2004 comme la troisième pathologie en terme d'impact de morbidité/mortalité à travers le monde. Elle atteindrait la première place à l'horizon 2030 selon le classement des "Disability-Adjusted Life Years" (DALYs) de l'Organisation Mondiale de la Santé (2).

L'épisode dépressif majeur est un syndrome clinique précisément défini (3) qui englobe plusieurs symptômes qui doivent être présents pendant une période d'au moins 2 semaines. Les symptômes nucléaires retrouvés sont la tristesse de l'humeur, l'irritabilité de l'humeur, l'anhédonie et l'aboulie. Peuvent s'associer des symptômes physiques tels que des troubles du sommeil, des troubles de l'appétit, des variations de poids, un ralentissement moteur ou de l'asthénie. Le contenu de pensée est également perturbé : auto-dépréciation, incurabilité, culpabilité. Ce contenu de pensée peut être délirant, lorsqu'irrationnel et non critiqué par le patient (caractéristiques psychotiques de l'épisode). Des idées suicidaires peuvent également être présentes avec un projet plus ou moins bien défini. Ce syndrome peut s'accompagner de troubles cognitifs handicapants, principalement un ralentissement psychique, des ruminations idéiques, des troubles mnésiques et de l'attention. Un épisode dépressif peut être unique ou peut s'intégrer dans deux troubles récurrents de l'humeur différents : le trouble unipolaire de l'humeur où les épisodes thymiques sont exclusivement de tonalité dépressive, et le trouble bipolaire de l'humeur où les épisodes thymiques peuvent être de tonalité dépressive, maniaque ou mixte. Le risque de ces deux troubles est l'évolution chronique, soit par chronicisation d'un épisode thymique, soit par une haute fréquence de récurrence des épisodes (forme à cycles rapides). Ils se distinguent par leur prise en charge pharmacologique : les traitements antidépresseurs sont utilisés dans le trouble unipolaire, alors que les traitements thymorégulateurs sont utilisés dans le trouble bipolaire. Le champ d'investigation de KETADEP se limite à la prise en charge pharmacologique de l'épisode dépressif majeur unipolaire.

1.2. Les traitements antidépresseurs

Les traitements antidépresseurs font partie d'une classe ancienne de médicaments. Au niveau du système nerveux central, la plupart d'entre eux augmente les taux synaptiques de neurotransmetteurs de la famille des monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine) (4). Ils agissent par blocage des mécanismes de destruction ou de recapture des monoamines. L'activation des récepteurs des monoamines est donc augmentée dans tout le système nerveux central et particulièrement dans les neuro-circuits dysfonctionnels dans la dépression.

C'est fortuitement, dans les années 1950, que les premiers traitements antidépresseurs ont été identifiés. En 1957, l'imipramine (antidépresseur tricyclique) a été utilisée chez des patients psychiatriques par Roland Kuhn en Suisse. Il recherchait un effet sédatif, pourtant il observa un effet antidépresseur de l'imipramine sur « la dépression vitale ou mélancolie ». La même année, Nathan Kline, un psychiatre newyorkais, rapporte dans le New York Times l'effet antidépresseur d'un traitement antituberculeux : l'iproniazide (inhibiteur de la mono amine oxydase) (5). Depuis ces découvertes, aucun traitement antidépresseur n'a montré d'efficacité clinique supérieure à ces deux molécules. A partir des années 1970, apparaissent de nouvelles molécules qualifiées « d'antidépresseurs de seconde génération ». Elles apportent une action pharmacologique plus ciblée : inhibition sélective de la recapture de la sérotonine, inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, inhibition de la recapture de la dopamine. Le gain en tolérance est important, principalement par diminution d'effets indésirables cardio-vasculaires et anti-cholinergiques. De plus, ces produits sont beaucoup moins toxiques en cas d'ingestion massive au cours d'intoxication médicamenteuse volontaire. Ce meilleur profil de tolérance constitue un progrès indéniable. En revanche, ces traitements ne sont pas plus efficaces sur les symptômes dépressifs que ceux de première génération (6).

Globalement, l'apport thérapeutique des antidépresseurs montre certaines limites. Dans l'épisode dépressif majeur, l'objectif de prise en charge est d'obtenir la rémission symptomatique de l'épisode, c'est-à-dire l'amendement de l'ensemble des symptômes dépressifs. Cet objectif est primordial puisque la persistance de symptômes résiduels après un épisode est l'un des facteurs pronostics péjoratifs principaux de mauvaise évolution. En effet, la persistance de quelques symptômes augmente considérablement les risques de rechute et de récurrence d'épisodes dépressifs. Selon l'étude de Paykel, la récurrence d'un épisode dépressif surviendrait chez 76% des patients qui gardent une symptomatologie résiduelle au cours des 10 mois suivant un épisode. Ce même taux de récurrence est ramené à 25% pour les patients en rémission complète (7). D'autre part, la présence de symptômes résiduels après épisode dépressif raccourcit le délai moyen avant récurrence (de 68 à 23 semaines) (8). Or, la rémission symptomatique n'est pas le cas le plus fréquent. L'étude STAR*D (9) précise ces données : seulement 36.8% des patients obtiennent la rémission clinique après 12 semaines de traitement bien mené. Le pourcentage de rémission atteint 30.6% après une deuxième ligne thérapeutique, puis 13.7% après un troisième traitement et enfin 13.0% après un quatrième essai (9). Ces résultats soulignent que la pharmacorésistance est un problème fréquent. Une autre limite à souligner est le délai d'action de ces traitements. Effectivement, leur effet clinique s'installe progressivement, plusieurs semaines de traitement sont généralement nécessaires à l'obtention d'une efficacité pleine (10). Ces limites appellent au développement de nouveaux outils et stratégies thérapeutiques pour la dépression majeure.

1.3. Effet antidépresseur de la kétamine

La kétamine est un antagoniste non compétitif du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du glutamate. Elle a été synthétisée par le Dr Calvin Stevens en 1964 à partir de la phencyclidine. Son utilisation première est anesthésique. Elle est capable d'induire et de maintenir des anesthésies générales pour des posologies à partir d'1 mg/kg en bolus

(induction) (11). La kétamine est aussi couramment utilisée comme traitement antalgique avec des indications privilégiées (les névralgies post herpétiques, les migraines, la fibromyalgie, les douleurs neuropathiques, les brûlures et comme potentialisateur des traitements opioïdes (12)). La kétamine bénéficie d'un excellent profil de tolérance cardiovasculaire et respiratoire par rapport à d'autres traitements anesthésiants (13). Elle est connue pour provoquer des effets psychodysléptiques au réveil d'anesthésies générales (symptômes psychotomimétiques). Les patients décrivent des modifications agréables de leurs perceptions corporelles telles qu'une impression de flotter ou de ne plus sentir leurs membres. Ces symptômes sont rapportés dans 10 à 20 % des anesthésies générales par kétamine (13) et ont limité son utilisation en anesthésie. Ces effets psychotomimétiques sont aussi responsables d'un usage récréatif en expansion (14).

Des données issues de l'expérimentation animale à propos de l'effet pseudo antidépresseur d'antagonistes du récepteur NMDA (éliprodil (15) ; acide 1-aminocyclopropanecarboxylique (16)) sont disponibles depuis le début des années 1990. Ces travaux ont donné lieu au premier essai clinique sur l'emploi de la kétamine chez des patients déprimés unipolaires et pharmacorésistants en 2000 (17). Après une période de sevrage en traitement antidépresseur, sept patients ont reçu une injection de kétamine, à posologie hypo-anesthésiante (0.5 mg/kg en perfusion sur 40 minutes). Les résultats montrent un effet antidépresseur inattendu : une amélioration de la symptomatologie dépressive évaluée par l'échelle de dépression d'Hamilton (HDRS) est obtenue dès 240 minutes après traitement et maintenue jusqu'à 72 heures, fin de l'évaluation ($p < 0.05$ à 240 min ; $p < 0.001$ à 72H). Au-delà de cette supériorité contre placebo, un effet antidépresseur perceptible cliniquement a été mis en évidence car pour 4 patients l'état de réponse clinique (diminution d'au moins 50% du score de dépression) était présent à 72 heures de l'injection. La diminution moyenne du score HDRS était de 14 (déviation standard: 10) 72 heures après une perfusion de kétamine (17). En 2006, Zarate et collaborateurs (18) ont confirmé ces résultats par un essai clinique de plus grande ampleur. Cette étude de référence, contrôlée en double aveugle, précise la cinétique de l'effet antidépresseur de la kétamine. Dix-huit patients unipolaires souffrant d'un épisode dépressif majeur résistant ont participé à l'étude. Après deux semaines sans traitement, 9 patients ont reçu une perfusion de kétamine et 9 autres une injection placebo ; au bout d'une semaine chaque groupe a reçu l'autre injection. Le score HDRS des deux groupes a été observé pendant les sept jours suivant l'injection. La supériorité de la kétamine a été statistiquement significative dès 110 minutes et jusqu'à sept jours : au bout de quelques heures, les symptômes dépressifs étaient atténués et certains patients étaient en rémission (près de 20% à 230 minutes) ; à 24 heures d'une injection de kétamine, une réponse clinique (diminution de 50% ou plus du score HDRS) était retrouvée chez 71% des patients et la rémission clinique (score HDRS < 7) chez 29% des sujets traités ; pour 35% d'entre eux la réponse clinique a été maintenue pendant une semaine (18). Ces résultats ont été ensuite fréquemment reproduits (19).

Certains travaux ont permis de dégager des utilisations prometteuses de la kétamine dans les soins de la dépression. Par exemple, la kétamine permet une diminution rapide du risque suicidaire. Cette diminution est présente dès 40 minutes (20) et se maintient au moins pendant

24 heures (21). D'autres auteurs ont étudié l'impact de l'utilisation anesthésique de la kétamine chez les patients déprimés. Ainsi, Kudoh et al. (22) ont montré que l'induction d'une anesthésie générale par kétamine améliorait l'état thymique de patients déprimés en postopératoire d'une intervention orthopédique et ce malgré le stress chirurgical. Une autre application conjointe des effets antidépresseur et anesthésiant de la kétamine, est son utilisation pour induire l'anesthésie générale de patients déprimés pendant une séance d'électroconvulsivothérapie. Mais malgré la description initiale d'améliorations spectaculaires (23) (24), les résultats des essais cliniques ultérieurs ne confirment pas l'efficacité supérieure d'une telle procédure par rapport à l'utilisation des autres anesthésiants (25) (26).

Malgré son effet antidépresseur rapide, l'utilisation de la kétamine souffre d'une limitation importante. Effectivement, cet effet antidépresseur est transitoire puisque les patients traités finissent par rechuter au bout d'environ une semaine (18). Diverses stratégies de maintien ont été testées mais jusqu'à présent sans grands résultats. Tout d'abord, Murrough et collaborateurs ont testé un schéma de répétition de 6 injections sur 12 jours (à J1, J3, J5, J8, J10, J12) chez 17 patients atteints d'un épisode dépressif unipolaire résistant. Ces patients avaient déjà répondu à une injection de kétamine au cours d'une précédente étude. La période maximale de suivi était 83 jours, à ce terme 4 patients n'avaient pas rechuté. Le délai médian de rechute était de 18 jours (24^{ème} percentile à 11 jours et 75^{ème} percentile à 27 jours) (27). La répétition des injections ne permet donc pas l'obtention d'une rémission durable ni d'une résolution de l'épisode dépressif. Une autre stratégie de maintien par prise régulière de riluzole (action sur la neurotransmission glutamatergique) n'a pas montré d'intérêt (28). Par ailleurs, Kollmar rapporte le cas d'un patient dépressif unipolaire amélioré après deux administrations de kétamine. Il a reçu ensuite un traitement par mémantine (antagoniste non compétitif du récepteur NMDA) et l'état de rémission a été maintenu pendant au moins 13 semaines, fin de l'évaluation (29). Quoiqu'il en soit, actuellement il n'existe aucune stratégie de maintien de l'effet antidépresseur de la kétamine.

1.4. Mécanismes d'action de la kétamine

La kétamine opère par antagonisme du récepteur NMDA (30). Ainsi, elle agit directement sur le système de neurotransmission glutamatergique. L'élément unitaire de ce système est la synapse glutamatergique. Celle-ci est modélisée en trois compartiments distincts mais fonctionnellement dépendants (31). Ces trois compartiments sont le bouton pré synaptique, le bouton post synaptique et l'astrocyte (une cellule gliale dont le rôle est la protection et la nutrition des neurones aux alentours). L'astrocyte participe également à la communication cellulaire. Il est le principal agent de la recapture du glutamate et il régule ainsi son taux synaptique. D'une manière générale, la communication entre les neurones ne se limite pas à l'espace synaptique, et des récepteurs sont aussi présents dans l'espace extra synaptique.

Sanacora propose un modèle explicatif entre perturbations du système glutamatergique et trouble de l'humeur. Le stress provoque la sécrétion de glucocorticoïdes. L'exposition prolongée aux glucocorticoïdes perturbe le métabolisme des cellules gliales (32). Il en résulte une diminution de l'absorption du glutamate par ces cellules. Cela déstabilise le système glutamatergique, l'efficacité des synapses glutamatergiques est diminuée et les taux extra

synaptiques en glutamate augmentent. Ce déséquilibre a pour conséquence une sur-stimulation des récepteurs glutamatergiques extra synaptiques qui conduit à une atrophie de l'arborisation dendritique (33).

Plusieurs molécules ciblant des composants du système glutamatergique ont été testées sur des modèles animaux dans le but de rétablir l'homéostasie du glutamate perturbée dans des modèles de dépression (34). Parmi les cibles identifiées, le récepteur NMDA s'avère l'une des plus intéressantes. Le récepteur NMDA supporte le mécanisme synaptique de potentialisation à long terme (LTP). La LTP est l'un des mécanismes les mieux décrits de plasticité synaptique. Les récepteurs NMDA se répartissent sur plusieurs sites neuronaux (35). On les retrouve au niveau de la synapse glutamatergique sur le bouton post synaptique. Ils sont également présents au niveau de l'espace extrasynaptique et aussi en amont du bouton synaptique d'interneurones GABAergiques. Comme en attestent des données expérimentales animales, la kétamine renverserait en quelques heures les perturbations du système glutamatergique créées par l'exposition au stress. 24 heures après administration, la kétamine provoque une augmentation proximale et distale de la densité des épines synaptiques sur les dendrites de cellules pyramidales. De plus, l'efficacité des synapses préexistantes est renforcée. Ces données, issues de l'expérimentation animale, supportent donc une promotion rapide de la synaptogenèse (36) (37). Cet effet repose sur trois actions différentes, consécutives à l'antagonisme du récepteur NMDA par la kétamine. En effet, en fonction de la localisation de ces récepteurs sur les différents éléments du système glutaminergique, le message intracellulaire transmis par l'antagonisme du récepteur NMDA est différent (35). Par conséquent, l'action de la kétamine repose premièrement sur l'activation de la voie du brain-derived neurotrophic factor (BDNF) par son action sur les récepteurs NMDA extra synaptiques (38). Deuxièmement, elle repose sur l'activation de la voie de la mammalian target of rapamycin (m TOR) par son action sur les récepteurs post synaptiques (36). Ces deux voies de signalisation intracellulaire sont connues comme support de neuroplasticité (39). Particulièrement celle du BDNF, qui est une neurotrophine dont l'activité est connue comme impliquée dans l'effet des antidépresseurs modulateurs des taux de monoamine (40) (41). Le BDNF pourrait constituer une voie finale commune à l'action des traitements antidépresseurs. Une troisième action synaptique est impliquée dans l'activité de la kétamine. Il s'agit de l'effet de l'antagonisme NMDA au niveau des récepteurs présents sur les interneurones GABAergiques (42). Cette action provoque indirectement un relargage massif de glutamate par la levée d'un frein GABAergique sur les neurones glutamatergiques. Cette libération intrasynaptique de glutamate entraîne une stimulation phasique des récepteurs AMPA post synaptiques (acide amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionique : un autre récepteur ionotropique au glutamate). Or, cette stimulation semble indispensable à l'effet antidépresseur de la kétamine puisque la co-administration d'un antagoniste du récepteur AMPA inhibe l'effet pseudo-antidépresseur de la kétamine chez le rongeur (43).

Ces études permettent de progresser sur la connaissance de la physiopathologie de la dépression. La kétamine offre un modèle d'étude unique d'effet antidépresseur et focalise l'attention sur le dysfonctionnement des systèmes de neurotransmission glutamatergique et GABAergique (perturbation de l'activité d'interneurones inhibiteurs). L'effort actuel de

compréhension de son effet pharmacologique pourrait aboutir à la conception de nouvelles molécules aux mêmes cibles moléculaires. L'objectif ultime est l'émergence d'un nouveau traitement antidépresseur d'efficacité comparable à celle de la kétamine mais d'administration simple et sans effets indésirables psychiques.

1.5. L'excitabilité corticale

Les mesures d'excitabilité corticale du cortex moteur par stimulation magnétique transcrânienne (TMS) sont des outils originaux d'exploration des systèmes de neurotransmission glutamatergique et GABAergique (44). Il s'agit de mesures électrophysiologiques. Le principe est de provoquer une contraction musculaire (muscle premier interosseux dorsal) par TMS du cortex moteur controlatéral. La contraction est recueillie par enregistrement d'un potentiel évoqué moteur (PEM). Il existe plusieurs modes de stimulation et plusieurs types de mesures différentes de l'excitabilité corticale (cf. méthodes - **Annexe III**).

Certaines mesures d'excitabilité corticale évaluent l'état d'excitabilité globale de la voie pyramidale : le seuil moteur (RMT) et la mesure de la ligne de base (baseline). D'autres mesures permettent une appréciation fine de certaines influences corticales sur les neurones pyramidaux. En effet, d'un point de vue fonctionnel, on peut séparer les neurones du cortex moteur en trois catégories: les cellules pyramidales, les interneurons excitateurs et les interneurons inhibiteurs. Les afférences des cellules pyramidales proviennent directement d'interneurones inhibiteurs GABAergiques qui activent les récepteurs post synaptiques GABA_A et GABA_B et indirectement d'interneurones excitateurs qui activent les récepteurs AMPA et NMDA post synaptiques des interneurons inhibiteurs (45). Certaines mesures d'excitabilité corticale permettent d'isoler les différents composants de ces afférences. Ainsi, l'inhibition intracorticale (ICI) renseigne sur l'état d'activation du réseau d'interneurones inhibiteurs et plus précisément sur le degré d'activation des récepteurs GABA_A (46). La période de silence corticale (CSP) renseigne également sur l'activité de ce réseau mais en précisant l'activation des récepteurs GABA_B (47). A l'inverse, la facilitation intracorticale (ICF) renseigne sur l'état d'activation du réseau d'interneurones excitateurs et sur le degré d'activation des récepteurs NMDA (48).

Ces mesures sont intéressantes pour des études pharmacologiques puisqu'elles fournissent des données *in vivo* issues de l'expérimentation humaine sur l'action d'un traitement sur les neurotransmissions glutamatergique et GABAergique (49).

Les mesures d'excitabilité corticale sont sensibles pour apprécier l'effet pharmacologique de molécules ciblant les systèmes glutamatergique, GABAergique et monoaminergique. Ainsi, les traitements inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) modifient l'excitabilité corticale. Par exemple, une prise unique de sertraline augmente l'amplitude des potentiels évoqués moteurs et diminue l'ICF (50). Une prise de citalopram augmente le seuil moteur, la durée de la CSP et l'ICI (51). D'autres traitements antidépresseurs modifient ces mêmes mesures. Une prise de mirtazapine (antagoniste du récepteur alpha 2), augmente la durée de la CSP chez les sujets sains (52). Ces données plaident en faveur de l'hypothèse que

ces traitements agissent via le système des monoamines, par modulation des systèmes glutamatergiques et GABAergiques.

D'autres molécules qui ciblent des récepteurs au glutamate modifient aussi ces mesures d'excitabilité corticale. La mémantine (antagoniste NMDA) augmente l'ICI et réduit l'ICF chez le sujet sain (51). Le dextrométhorphan (antagoniste NMDA) produit une augmentation de l'ICI, une diminution de l'ICF et une légère augmentation de la CSP (53). La kétamine à dose hypo-anesthésiante (de 0.01 à 0.04 mg/kg/min IV ; 15 à 20 minutes) modifie également l'excitabilité corticale chez le sujet sain (54). Elle diminue le seuil moteur au repos et lors d'une contraction musculaire. Elle provoque également une augmentation de l'amplitude des PEM. Ce profil de perturbation de l'excitabilité corticale témoigne d'une augmentation de l'excitabilité globale de la voie pyramidale. Cette même étude ne retrouve pas d'effet sur l'ICF ni sur l'ICI. Ces résultats soulignent l'intrication et l'importance des connections entre systèmes glutamatergique et GABAergique puisque des molécules à tropisme glutamatergique (mémantine et dextrométhorphan) influencent l'inhibition intracorticale (mécanisme GABAergique).

1.6. Rationnel de l'étude KETADEP

En somme, l'administration à dose hypo-anesthésiante de kétamine (0,5 mg/kg sur 40 minutes IV) exerce un effet antidépresseur rapide, soutenu et transitoire, maintenu pendant une semaine chez des patients souffrant de dépression pharmaco-résistante (17) (18) (19). Les traitements antidépresseurs pharmacologiques classiques n'assurent pas d'action thérapeutique aussi précoce. Avec ces traitements, un taux de réponse équivalent est obtenu après plusieurs semaines de prise régulière (9). La cinétique d'action de la kétamine contredit donc le paradigme du délai d'action inévitable de plusieurs semaines des traitements antidépresseurs.

Néanmoins, en dépit de cet effet spectaculaire, les limitations à l'utilisation de la kétamine en pratique clinique sont importantes. Tout d'abord parce que son administration est contraignante : par voie intraveineuse et uniquement à délivrance hospitalière en France. Ensuite parce que son action est transitoire et qu'il n'existe aucune stratégie de maintien de son effet antidépresseur. Pour finir, à cause des effets indésirables qu'elle induit. En effet, à dose hypoanesthésiante (0.5 mg/kg sur 40 minutes) l'administration ponctuelle de kétamine est acceptable, puisqu'à cette posologie la tolérance cardio vasculaire et la tolérance psychique sont de bonne qualité. Chez les sujets sains, les effets indésirables psychiques sont rapportés dans 1,45% des injections (au moins 450 sujets soit 833 injections) (55). Chez les patients déprimés unipolaires, les effets psychotomimétiques sont fréquents mais peu intenses, brefs et transitoires (19). La prise chronique de kétamine, par contre, provoque des troubles cognitifs, des symptômes psychotiques persistants (56), des troubles urinaires fonctionnels et lésionnels (57) et son utilisation répétée peut être addictogène (14). Ainsi, la répétition des injections à intervalles réguliers durant toute la durée de prise en charge de l'épisode dépressif majeur (plusieurs mois) est inenvisageable.

A cause de ces limites, l'utilisation de la kétamine dans la prise en charge de l'épisode dépressif majeur ne peut s'envisager que comme thérapeutique adjuvante d'un traitement

antidépresseur principal. L'étude « Evaluer l'efficacité de l'association d'une injection de kétamine à la venlafaxine dans l'épisode dépressif majeur sévère durant six semaines » (KETADEP) observe l'effet de la co-prescription d'une perfusion unique de kétamine au début d'un traitement de référence de l'épisode dépressif majeur sévère par venlafaxine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline). A notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature de données sur l'effet de l'association de la kétamine à un traitement antidépresseur conventionnel. L'objectif principal de cette étude est de mettre en évidence une potentialisation de l'effet antidépresseur de la venlafaxine par la kétamine (synergie de cette co-prescription) :

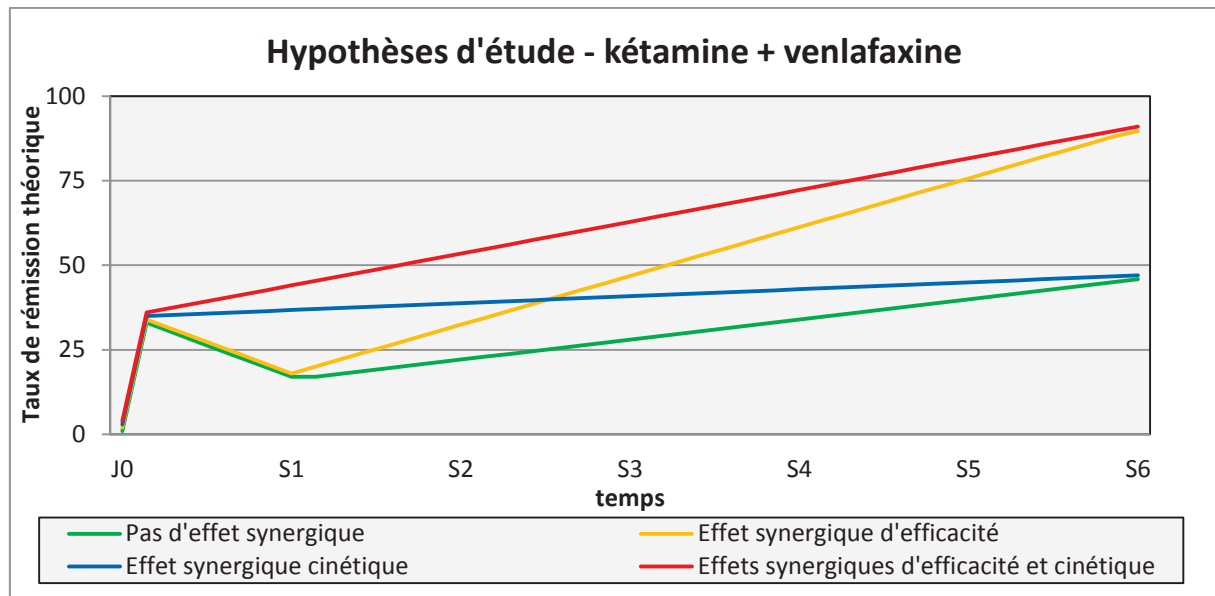


Figure 1 : représentation graphique des effets antidépresseurs possibles de l'association kétamine + venlafaxine

- **Effet synergique d'efficacité** : la kétamine augmente l'effet antidépresseur de la venlafaxine sur la période de 6 semaines (cf. figure 1).
- **Effet synergique cinétique** : la kétamine raccourcit le délai d'action de la venlafaxine (cf. figure 1).

Un suivi clinique régulier de l'intensité de l'épisode dépressif est mis en œuvre pour repérer cet effet synergique.

D'autre part, des mesures d'excitabilité corticale sont réalisées pendant l'étude. En effet, à part l'étude de Di Lazzaro (paragraphe 1.6) (54), il n'existe pas d'étude de l'impact de la kétamine sur les mesures d'excitabilité corticale. Il n'existe donc pas de donnée sur l'action de la kétamine au-delà de son effet immédiat (comme dans l'étude de Di Lazzaro), ni de son action chez les sujets déprimés. Ces mesures permettent de progresser dans la compréhension de l'action pharmacologique de la kétamine grâce à l'évaluation des neurotransmissions glutaminergique et GABAergique après administration de kétamine. A l'inverse des techniques utilisées dans les études suscitées (paragraphe 1.4), elles apportent des données issues de l'expérimentation humaine et non pas de l'expérimentation animale.

1.7. Hypothèses d'étude

- **Mise en évidence de l'effet synergique (objectif principal) :**

Si l'effet synergique est présent, la rémission clinique est obtenue plus précocement pour les patients traités par l'association kétamine + venlafaxine (KV) par rapport à ceux traités par placebo + venlafaxine (PV). Ainsi, le nombre de jours en rémission sur la période de suivi (39 jours) serait supérieur pour les patients traités par KV par rapport à ceux traités par PV.

De plus, à la fin de l'étude, après 6 semaines de traitement, le taux de rémission du groupe traité par KV serait supérieur au taux de rémission du groupe traité par PV.

- **Mécanisme d'action de la kétamine (objectif secondaire) :**

Des mesures d'excitabilité corticale interviennent à J1, 24 heures après l'injection de kétamine (groupe KV) ou placebo (groupe PV). Ce terme est choisi parce qu'il correspond au pic de l'effet antidépresseur clinique de la kétamine (18). Comme décrit dans le paragraphe 1.5, la kétamine agit directement sur les récepteurs NMDA et indirectement sur les récepteurs AMPA par inhibition de l'activité d'interneurones GABAergiques. Or, la demi-vie d'élimination de la kétamine est de 3 heures, elle est donc complètement éliminée de l'organisme 21 heures après son administration. Ainsi, à 24 heures, l'action directe de la kétamine, par antagonisme NMDA ne doit plus persister. La mesure de l'ICF (sensible aux actions NMDA) ne devrait pas être différente entre les deux groupes. Par contre, l'action indirecte de la kétamine pourrait persister (stimulation AMPA). En effet, la durée de cet effet indirect n'est pas connue. Certaines mesures de l'excitabilité corticale (ICI, baseline) devraient être sensibles à cet effet. Ainsi, dans l'hypothèse d'une persistance de cet effet indirect à 24 heures, on s'attendrait à :

- Une diminution de l'inhibition intracorticale (ICI et CSP) dans le groupe KV par rapport au groupe PV.
- Pas de différence de facilitation intracorticale (activité des récepteurs NMDA) entre les deux groupes.
- Une variation de l'amplitude de la baseline dans le groupe KV par rapport au groupe PV (témoignant d'une augmentation de la stimulation des récepteurs AMPA uniquement si l'ICF reste constante).

A 24 heures, tous les patients ont reçu 75 mg de venlafaxine (à J0). Il n'existe pas de données sur l'effet d'une prise unique de venlafaxine sur les mesures d'excitabilité corticale. Ce traitement inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa). Comme d'autres traitements antidépresseurs, il est susceptible d'influencer les mesures d'excitabilité corticale (cf. paragraphe 1.5). Pourtant, la prise de ce traitement ne devrait pas induire de différence entre les mesures des deux groupes puisque tous les participants auront reçu la même dose de venlafaxine.

2. Patients et méthodes

2.1. Patients

Le diagnostic de dépression et l'absence de comorbidités psychiatriques susceptibles d'exclure les patients sont vérifiés lors d'une consultation préalable à l'inclusion menée par un des investigateurs psychiatres. L'éligibilité des patients est évaluée par reconstitution de l'historique médicamenteuse, des antécédents psychiatriques personnels et familiaux de chaque patient.

Les patients inclus dans KETADEP sont âgés de 18 ans ou plus ; ils présentent un épisode dépressif majeur isolé ou récurrent unipolaire, chronique ou non ; l'intensité de l'épisode doit être suffisante (score à l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) ≥ 20) ; l'épisode actuel ne doit pas avoir résisté à un traitement par venlafaxine bien conduit (minimum de 150 mg pendant 15 jours) ; il ne doit pas non plus avoir résisté à un traitement antidépresseur bien conduit de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) ; ni à une cure d'électroconvulsivothérapie (ECT) ; l'épisode ne doit pas présenter de symptômes psychotiques ; ni de signes de gravité (risque suicidaire important, complications organiques) ; le patient ne doit pas présenter d'autre diagnostic psychiatrique selon l'axe I du DSM IV ni de pathologie neurologique susceptible d'affecter les capacités cognitives et les structures cérébrales ni d'affection organique en décompensation ni d'état de grossesse ou d'allaitement en cours (pour le détail des critères d'inclusion et d'exclusion voir annexe I). La présence d'un matériel prothétique ou d'un corps étranger contre-indique seulement la TMS (participation aux mesures d'excitabilité corticale) mais pas la participation à l'étude KETADEP.

Conformément aux données de la littérature (58), près de 45% de la population devraient être en rémission après 6 semaines de traitement par venlafaxine. Selon l'hypothèse d'étude, il est attendu que 90% des patients atteignent la rémission après 6 semaines de traitement expérimental (KV). Ainsi, au risque $\alpha = 5\%$ et avec une puissance de 80%, le nombre de sujets à inclure dans chaque groupe est de 20 patients par groupe, soit 40 patients au total. Les résultats présentés dans cette thèse sont préliminaires et ne portent que sur 8 patients.

2.2. Matériel

- Evaluations psychométriques :

Les données cliniques sont recueillies à partir de questionnaires utilisés comme échelles de référence par la communauté internationale. L'intensité de la dépression est évaluée par le score de l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) et au moyen de l'impression clinique globale (CGI). La dimension anxieuse est évaluée par l'échelle de gravité de l'anxiété de COVI. L'évaluation de la tolérance aux traitements proposés est évaluée pour la survenue et l'intensité des symptômes psychotomimétiques à l'aide des échelles Brief psychiatric rating scale (BPRS+) et Young mania rating scale (YMRS). L'éventuelle survenue au cours de l'étude de symptômes maniaques et leurs intensités sont appréciés par l'échelle YMRS. La recherche d'autres effets indésirables survenus au cours de

l'étude est évaluée par l'échelle des effets indésirables UKU (voir Annexe II : description des outils psychométriques).

- Evaluations électrophysiologiques (mesures d'excitabilité corticale) :

Les mesures d'excitabilité corticale sont appréciées à partir de potentiels évoqués moteurs recueillies après stimulations magnétiques transcrâniennes. Les stimulations sont délivrées par stimulateur à onde diphasique TMS Navigator MagPro X100 (Medtronic®) comprenant deux générateurs (MagOption) nécessaires pour les doubles stimulations. La bobine de stimulation est en forme de huit (référence : MCF B65). Le recueil des potentiels évoqués moteurs se fait via des électrodes (Alpine Biomed®), une tablette électromyographique (Dantec Keypoint portable), le tout relié à un ordinateur portable comprenant le logiciel Dantec Keypoint (version 4, Natus Neurology). La neuronavigation se fait à partir de l'IRM anatomique du patient ou à partir d'un cerveau template et grâce au système Localite, premium édition. Les mesures de CSP sont effectuées grâce à un dynamomètre à main (modèle S216, Qubic system) couplé à une interface d'enregistrement de données Labpro (Vernier®), le tout relié à un ordinateur qui affiche en direct la force exercée sur le dynamomètre, en Newton.

Chaque séance se déroule selon le même protocole (Annexe III : détail d'une séance d'excitabilité corticale). Les mesures d'excitabilité corticales recueillies par séance sont pour chaque hémisphère, la mesure du seuil moteur (RMT), 10 mesures de baseline successives, 30 mesures d'ordre aléatoire comprenant : 10 mesures double stimulation à intervalle de 2 ms (permettant le calcul de l'ICI), 10 mesures double stimulation à intervalle de 15 ms (permettant le calcul de l'ICF) et 10 autres mesures de baseline. Enfin 10 mesures de période de silence corticale (CSP) sont enregistrées.

2.3. Protocole expérimental

L'étude KETADEP est un essai clinique d'efficacité de phase III, randomisé en groupes parallèles, en double aveugle, monocentrique. L'effet du traitement expérimental (kétamine + velafaxine) est contrôlé par rapport à l'effet de la venlafaxine seule (placebo + venlafaxine).

L'étude se déroule dans le service de psychiatrie des troubles de l'humeur du CHU de Grenoble. Le protocole a obtenu l'autorisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé le 19/01/2012 et un avis favorable du Comité de Protection des Personnes du CHU de Grenoble le 01/02/2012 pour une durée de 3 ans.

Après l'évaluation de l'éligibilité à l'étude, les patients traités par antidépresseur débute une période de sevrage et d'élimination (de J-7 à J0) en traitement antidépresseur. A partir de ce moment, la prescription des traitements psychotropes est contrôlée. Ainsi, seules les prescriptions d'hydroxyzine (ATARAX®) et de cyamémazine (TERCIAN®) sont autorisées comme anxiolytique et/ou hypnotique. Le but de l'uniformisation de la prescription de ces traitements est de garantir la comparabilité entre les deux groupes d'étude du point de vue des mesures électrophysiologiques. En effet, l'impact de ces traitements sur les mesures d'excitabilité corticale n'a jamais été étudié à l'inverse des traitements de la classe des benzodiazépines (traitements anxiolytiques). Les benzodiazépines influencent largement les

mesures d'excitabilité corticale (baseline, ICI, ICF, CSP) (51). Voilà pourquoi leur usage n'est pas permis au cours de KETADEP et que seules l'hydroxyzine et la cyamémazine peuvent être utilisées. La prescription et l'adaptation posologique de ces traitements sont laissées à l'appréciation du clinicien en charge du patient. A l'inclusion, le bras de traitement est alloué au patient par randomisation.

La phase thérapeutique débute à J0 et se termine après 6 semaines (à S6). A compter de J0 et pour une période minimum de 7 jours, les participants sont hospitalisés pour assurer une surveillance rapprochée de l'efficacité et de la tolérance des traitements. A J0, chaque patient reçoit une injection intraveineuse, soit de kétamine, soit de placebo. Pour le groupe de traitement KV, la préparation consiste en une seringue de kétamine chlorhydrate à la posologie de 0.5 mg/kg diluée dans du chlorure de sodium 0.9%. L'administration est réalisée par voie intraveineuse lente au pousse seringue électrique sur 40 minutes. Cette modalité d'administration est similaire aux données retrouvées dans la littérature (13) (14) (15). Pour le groupe de traitement PV, la préparation consiste en une seringue contenant du chlorure de sodium 0.9%. L'administration du placebo mime l'administration de kétamine: voie intraveineuse lente au pousse seringue électrique sur 40 minutes. La procédure d'administration respecte les conditions du double aveugle. Le protocole ne prévoit pas d'autre administration de kétamine ou de placebo.

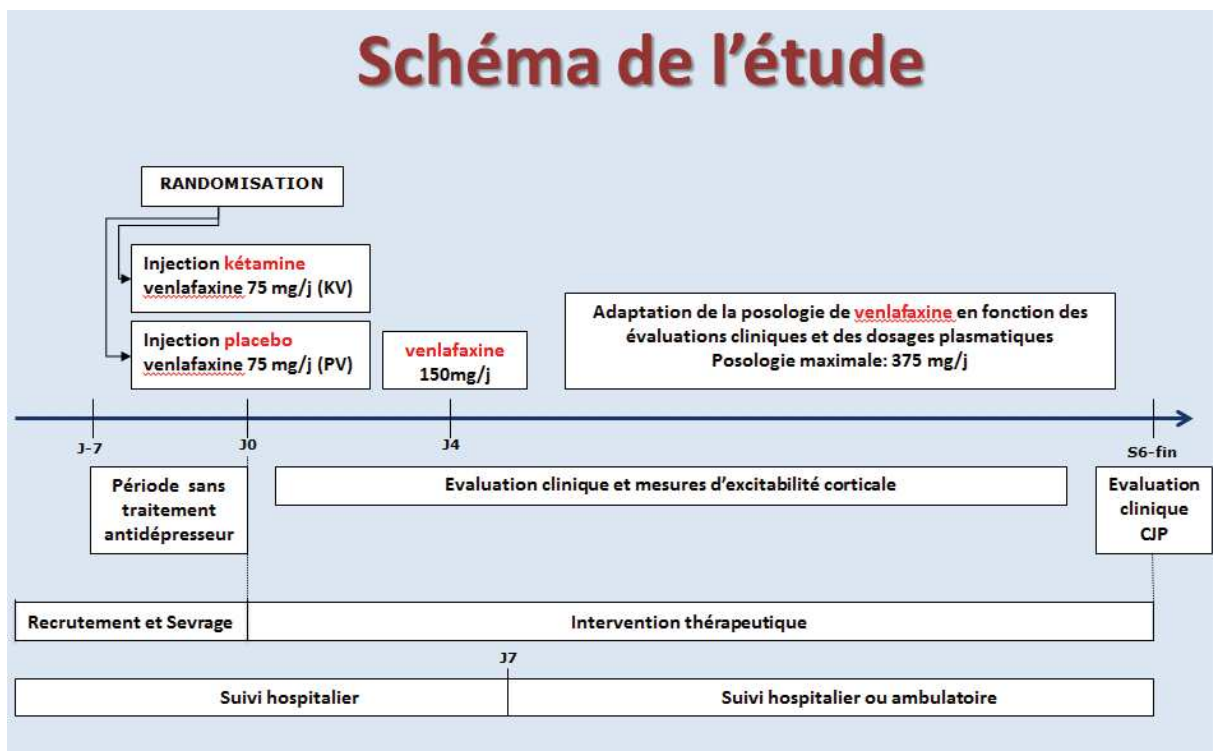


Figure 2 : schéma de l'étude KETADEP

Le traitement par venlafaxine est démarré pour tous les patients à J0. Conformément à la littérature (91) (59) (60), la venlafaxine a été choisie comme traitement antidépresseur de référence. La venlafaxine n'a pas d'interaction médicamenteuse connue avec la kétamine (12).

Le traitement par venlafaxine est prescrit conformément aux règles de bonne pratique clinique. La posologie initiale administrée est de 75 mg/jour pendant 4 jours. Puis à J4, la posologie est augmentée à 150 mg/jour ce qui correspond à la dose habituellement délivrée dans l'épisode dépressif sévère. En cas d'inefficacité à S2, définie par l'absence de réponse clinique à cette date, la posologie est adaptée par pallier de 75 mg par semaine jusqu'à 6 semaines (fin de l'étude), en fonction des évaluations cliniques et du résultat d'un dosage plasmatique de venlafaxine réalisé à J11. La posologie maximale autorisée est de 375 mg/jour conformément à ce que prévoit l'autorisation de mise sur le marché de la venlafaxine (EFFEXOR®).

2.4. Recueil des données

Les évaluations cliniques sont prévues pendant les 6 semaines du protocole. Le tableau suivant donne le détail de ces évaluations :

Temps de l'étude	Recrutement	Sevrage		Phase thérapeutique			
Visites cliniques	V1 information	V2 Inclusion	V3 J-3	V4 J0	V5 à 11 J1, 2, 3, 4, 7, 9, 11	V12 à 14 S3 à 5 1/sem	V15 S6 CJP
Critères d'inclusion /non inclusion	X						
Consentement signé		X					
Examens clinique, biologique		X					
Imagerie morphologique		X					
MADRS		X	X	X (1)	X	X	X
YMRS			X	X (2)	X	X	X
COVI			X	X	X	X	X
CGI			X				X
BPRS+			X	X (2)	X v5 (J1)		
UKU			X				X
Excitabilité Corticale			X		X v5 (J1)		

Tableau 1 : Recueil des données en fonction du calendrier de l'étude ; (1) Recueil 230 minutes après le début de la perfusion ; (2) Recueil à 40, 80, 110 et 230 minutes après le début de la perfusion.

La première évaluation intervient à J-3 pour déterminer les scores psychométriques de référence des patients. Puis, elles sont quotidiennes au cours de la première semaine de traitement, tous les deux jours au cours de la deuxième et enfin hebdomadaire jusqu'à la fin de l'étude (S6). Les mesures d'excitabilité corticale sont programmées à J-3 (état de référence des patients) et à J1.

2.5. Traitement des données d'excitabilité corticale

Les données recueillies après une séance d'excitabilité corticale sont des potentiels évoqués moteurs. Les PEMs sont analysés grâce à l'outil CortExTool (61). Cet outil est une toolbox fonctionnant sous Matlab®, créée par notre équipe et qui permet d'extraire automatiquement l'amplitude des PEMs (en volt) et la durée des CSP (en seconde). En bref, la détection des PEMs se fait grâce à une courbe de corrélation calculée entre le signal électromyographique recueilli (filtré par un passe-bande de 50 à 600 Hz) et un signal « template ». L'outil calcule d'abord la latence du PEM pour ensuite placer les marqueurs d'amplitude maximale et minimale. On obtient alors l'amplitude pic à pic en volt.

La détection de la CSP se fait grâce à une courbe de déviation standard : moving windows. Le premier marqueur (Min) correspond à la latence à laquelle le tonus musculaire disparaît. Le marqueur de fin (Max) correspond au premier échantillon de 10 ms qui dépasse la valeur de Min.

L'inhibition et la facilitation intracorticale (ICI et ICF) sont des valeurs calculées à partir des amplitudes des mesures de double stimulation (ISI de 2 ms et de 15 ms respectivement). Elles sont exprimées en pourcentage de la mesure de baseline :

$$\frac{PEM_{ISI\ 2\ ou\ 15\ ms} - PEM_{Baseline}}{PEM_{Baseline}} * 100$$

Pour les ISI de 2 ms (ICI) plus petit est ce rapport, plus importante est l'inhibition et pour les ISI de 15 ms, plus grand est ce rapport, plus importante est la facilitation.

Pour le RMT, les résultats sont présentés sous forme de moyenne des RMT des 2 hémisphères par séance.

Les mesures de baseline et de CSP sont présentées sous forme de moyenne des 20 mesures enregistrées par séance (10 par hémisphère).

Les ICI et ICF sont d'abord calculées par hémisphère en utilisant la moyenne des 10 mesures d'ISI (2 ms ou 15 ms) et de baseline enregistrées par séance. Ensuite, les ICI et ICF des deux hémisphères sont moyennées.

Le choix est fait de présenter ces mesures sous forme de moyenne des deux hémisphères. Cette forme de présentation est la plus répandue dans les études d'excitabilité corticale (62).

2.6. Analyse statistique des données

L'analyse présentée ici porte sur 8 patients (4 pour chaque groupe). Ce petit nombre de patients ne permet pas d'apprécier si la distribution des données suit la loi normale. Ainsi, seuls des tests statistiques non paramétriques sont utilisés.

Le risque de première espèce α est déterminé à 5%. Le seuil de significativité est donc déterminé à $p = 0.05$.

Le test exact de Fisher est utilisé pour comparer les valeurs dépendantes qualitatives entre les échantillons. Le test de Mann-Whitney est utilisé pour comparer les valeurs dépendantes quantitatives entre les échantillons. Le test des rangs signés de Wilcoxon est utilisé pour comparer les valeurs de variables dépendantes quantitatives mesurées chez les mêmes sujets à différents temps de l'étude en fonction des échantillons.

3. Résultats

Les valeurs des données sont représentées à l'aide d'un code couleur. La même couleur est conservée pour chaque patient tout au long du mémoire.

Dans la partie résultats, tout d'abord, la population de patients inclus dans l'étude est décrite vis-à-vis de ses caractéristiques anamnestiques, cliniques et électrophysiologiques. Ensuite, les résultats cliniques d'efficacité et de tolérance sont présentés indépendamment et en fonction du groupe d'étude. Enfin, les résultats des mesures d'excitabilité corticale enregistrées à J1 sont comparés en fonction des groupes d'études dans l'objectif de repérer l'effet pharmacologique de la kétamine.

3.1. Description de la population d'étude

Les résultats portent sur les données de 8 patients. 4 ont été randomisés dans le groupe KV et 4 ont été randomisés dans le groupe PV.

A propos des données anamnestiques, la population se composait de 5 femmes et 3 hommes, l'âge médian de l'échantillon était de 56,5 ans (étendue = 25 ans). Au moment de l'inclusion, le nombre médian d'épisodes dépressifs (incluant l'épisode actuel) de la population était de 2 épisodes (étendue = 4 épisodes). La durée médiane de l'épisode actuel était de 15 mois (étendue = 25 mois).

En ce qui concerne les données psychométriques initiales (J-3), le score MADRS médian de la population était de 24 (étendue = 17) ; le score CGI médian était de 4.5 (étendue = 2) ; le score COVI médian était de 4 (étendue = 7) ; le score UKU médian était de 19 (étendue = 12) ; le score YMRS médian était de 1,5 (étendue = 3) ; le score BPRS+ médian était de 4 (étendue = 0).

Pour finir, voici la description des données électrophysiologiques initiales (J-3). La valeur médiane du RMT de la population était de 56,25% (étendue = 27,5%) ; la valeur médiane de baseline était de 2199 μ V (étendue = 2811 μ V) ; la valeur médiane d'ICI de la population était de -44% (étendue = 50%) ; la valeur médiane d'ICF était de 31% (étendue = 107%) ; la valeur médiane de CSP était de 84 ms (73 ms).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux échantillons d'étude à propos des valeurs initiales anamnestiques, psychométriques et électrophysiologiques (cf. annexe III).

Certaines données sont manquantes. Le score initial de l'échelle UKU (J-3) est manquant pour le patient 6. Le patient 8 ne s'est pas présenté à la visite de S5 à cause d'une intervention chirurgicale orthopédique programmée dont l'indication n'avait aucun rapport ni avec le protocole, ni avec l'épisode dépressif. Aucun effet indésirable grave n'est à déplorer au cours de l'étude, notamment, aucun virage maniaque de l'humeur. Aucun patient n'est sorti prématurément du protocole.

3.2. Résultats d'efficacité et de tolérance

- **Efficacité globale :**

L'évolution des scores MADRS au cours des 6 semaines de protocole est représentée par la **figure 3** indépendamment du groupe de traitement. Le score MADRS d'aucun patient n'a augmenté au terme des 6 semaines de traitement.

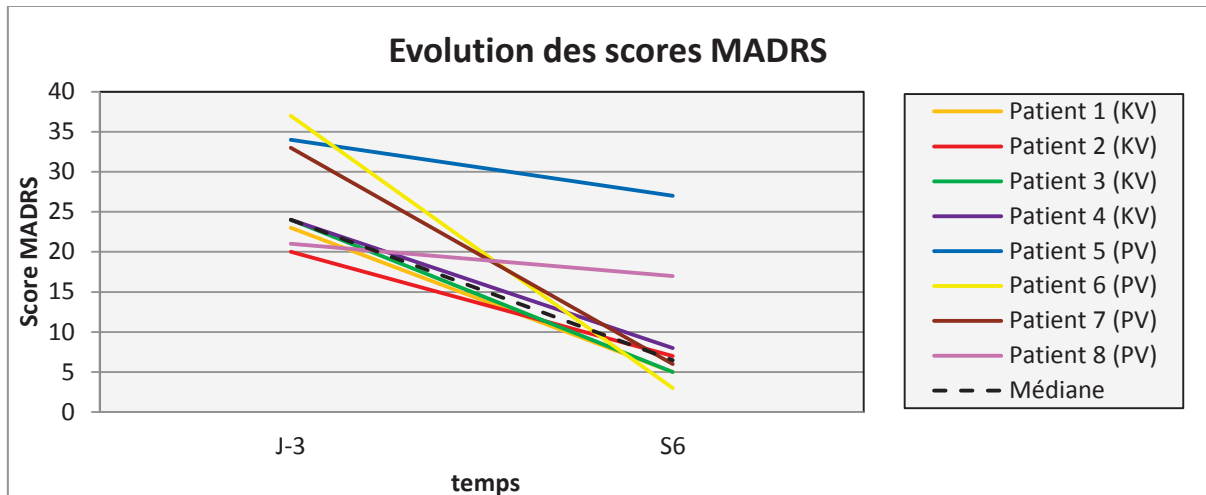


Figure 3 : évolution des scores MADRS entre J-3 et S6. L'évolution de chaque patient est présentée.

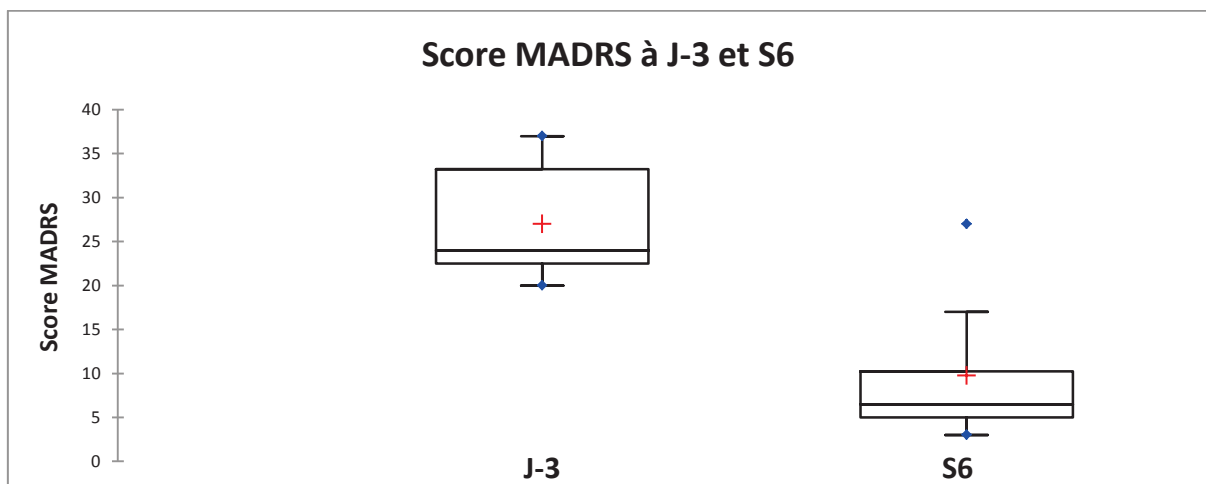


Figure 4 : représentation sous forme de boîte à moustache des distributions des scores MADRS à J-3 et à S6. J-3 : N = 8 ; médiane = 24 ; premier quartile = 22,5 ; troisième quartile = 33,25 ; moyenne = 27 ; DS = 6,59. S6 : N = 8 ; médiane = 6,5 ; premier quartile = 5 ; troisième quartile = 10,25 ; moyenne = 9,75 ; DS = 8,155.

Le score MADRS médian de la population à J-3 était de 24 (étendue = 17), le même score après 6 semaines de traitement était de 6,5 (étendue = 24). Les distributions des valeurs des scores MADRS à J-3 sont significativement différents de ceux de S6 (**figure 4** ; $T = 36$; $p = 0.0078$).

- **Efficacité en fonction du groupe d'étude**

La distribution des valeurs du score MADRS en fonction du groupe à la fin de l'étude est représentée par la **figure 5**. Pour rappel, l'analyse à J-3 ne retrouvait pas de différence significative entre les distributions des scores MADRS des 2 groupes à J-3.

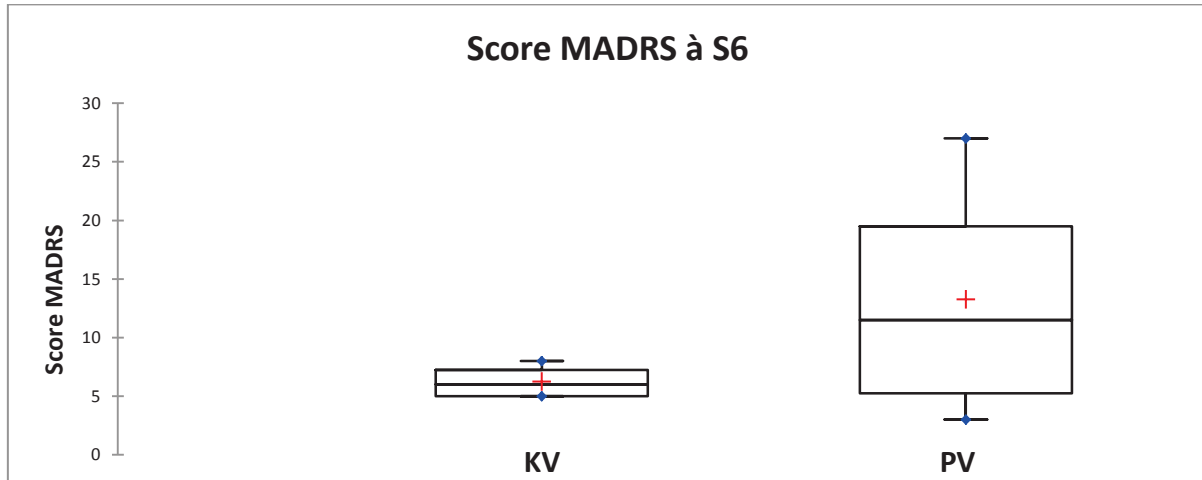


Figure 5 : représentation sous forme de boîte à moustache des distributions des scores MADRS à S6 en fonction du groupe d'étude. KV : N = 4 ; médiane = 6 ; premier quartile = 5 ; troisième quartile = 7,25 ; moyenne = 6,25 ; DS = 1,5. PV : N = 4 ; médiane = 11,5 ; premier quartile = 5,25 ; troisième quartile = 19,5 ; moyenne = 13,25 ; DS = 10,966.

Le score MADRS médian après 6 semaines de traitement était de 6 (étendue = 3) pour le groupe KV, ce même score était de 11,5 (étendue = 24) pour le groupe PV. Aucune différence n'a été repérée entre la distribution des valeurs des deux groupes (U = 6 ; p = 0.663).

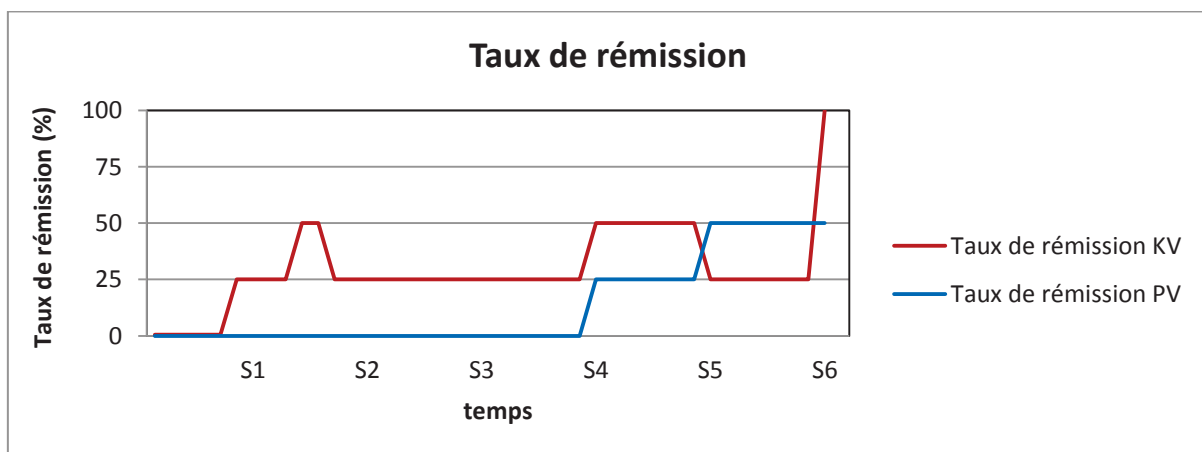


Figure 6 : représentation de l'évolution des taux de rémission par groupe (KV et PV) au cours des 6 semaines d'études. A S6, 100% des patients (4/4) atteignent la rémission dans le groupe KV et 50% des patients (2/4) atteignent la rémission dans le groupe PV.

L'étude de l'efficacité des traitements se poursuit par la recherche des effets synergiques. La **figure 6** représente l'évolution du taux de rémission en fonction du temps pour les deux

groupes d'étude (KV et PV). La **figure 7** représente le nombre de jours en rémission par patient au cours de la période de traitement. Puis, la **figure 8** représente la distribution des valeurs de ce même indicateur en fonction du groupe d'étude.

La recherche de l'**effet synergique d'efficacité** se base sur les taux de rémission obtenus pour chaque groupe après 6 semaines de traitement. A ce terme, 4 patients sur 4 étaient en rémission au sein du groupe KV alors que 2 patients sur 4 étaient en rémission pour le groupe PV (taux de rémission de 4/4 par rapport à 2/4 ; OR = INF IC 95% [0.1979 ; INF] ; p = 0.429). Cette différence n'est pas statistiquement significative.

L'**effet synergique cinétique** est quant à lui recherché par comparaison de la distribution du nombre de jours de rémission par patient en fonction du groupe d'étude au cours de la durée totale de traitement (39 jours ; de J0 à S6). En effet, plus la rémission est obtenue précocement, plus ce nombre de jours est élevé.

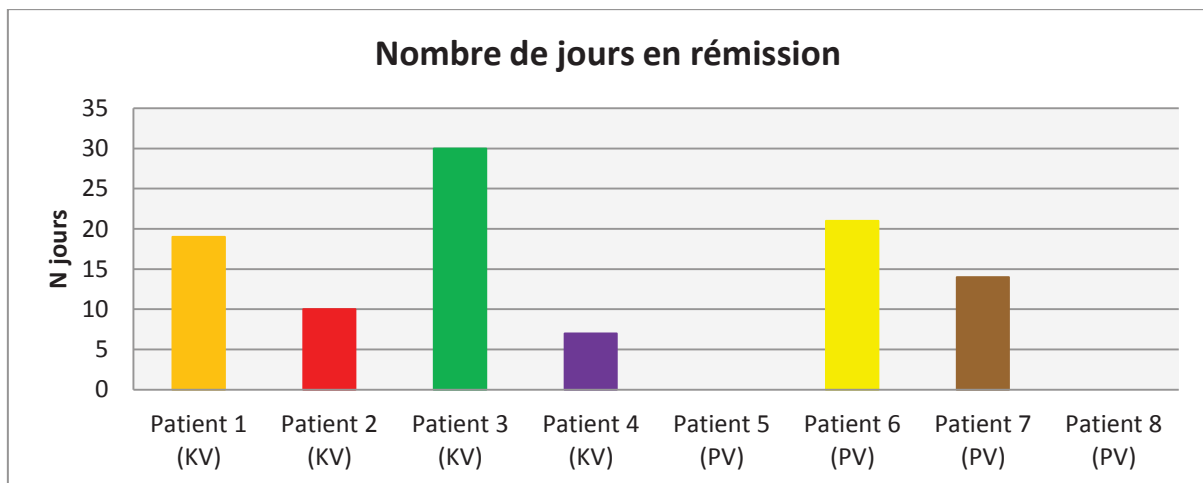


Figure 7 : représentation du nombre de jours de rémission par patient pendant la durée totale de traitement (39 jours ; de J0 à S6).

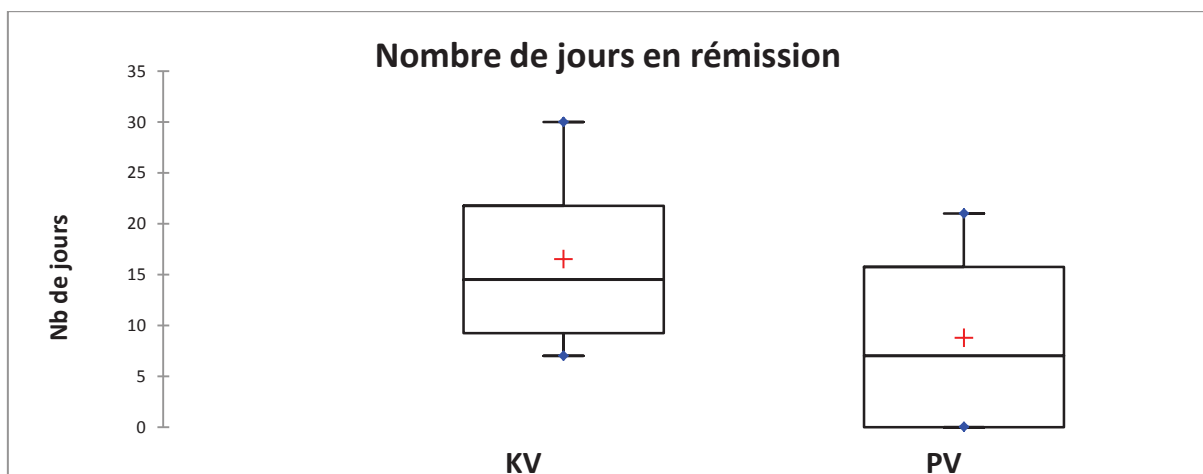


Figure 8 : représentation sous forme de boîte à moustache des distributions du nombre de jours en rémission pendant la période de traitement en fonction du groupe d'étude. KV : N = 4 ; médiane = 14,5 jours ; premier quartile = 9,25 ; troisième quartile = 21,75 ; moyenne = 16,5 ; DS = 10,344. PV : N = 4 ; médiane = 7 jours ; premier quartile = 0 ; troisième quartile = 15,75 ; moyenne = 8,75 ; DS = 10,5.

La valeur médiane du nombre de jours en rémission pour le groupe KV était de 14,5 jours (étendue = 23 jours). La même valeur était de 7 jours (étendue = 21 jours) pour le groupe PV. Ces distributions ne sont pas significativement différentes (U = 11 ; p=0.468).

- **Tolérance**

Le report de la tolérance globale au cours des six semaines de traitement est présenté par l'évolution du score UKU. Le patient 6 n'est pas représenté (**figure 9**) parce que l'échelle UKU n'a pas été renseignée à J-3 par l'examineur. Par contre, le score UKU de l'évaluation à S6 est disponible pour ce patient (égale à 1).

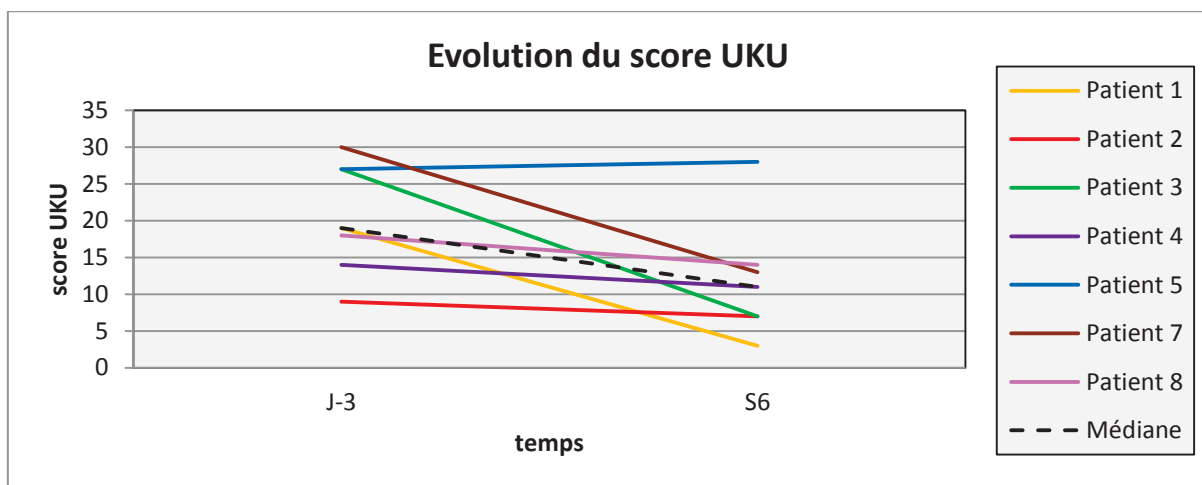


Figure 9 : évolution du score UKU entre J-3 et S6 indépendamment du groupe d'étude pour 7 patients sur 8.

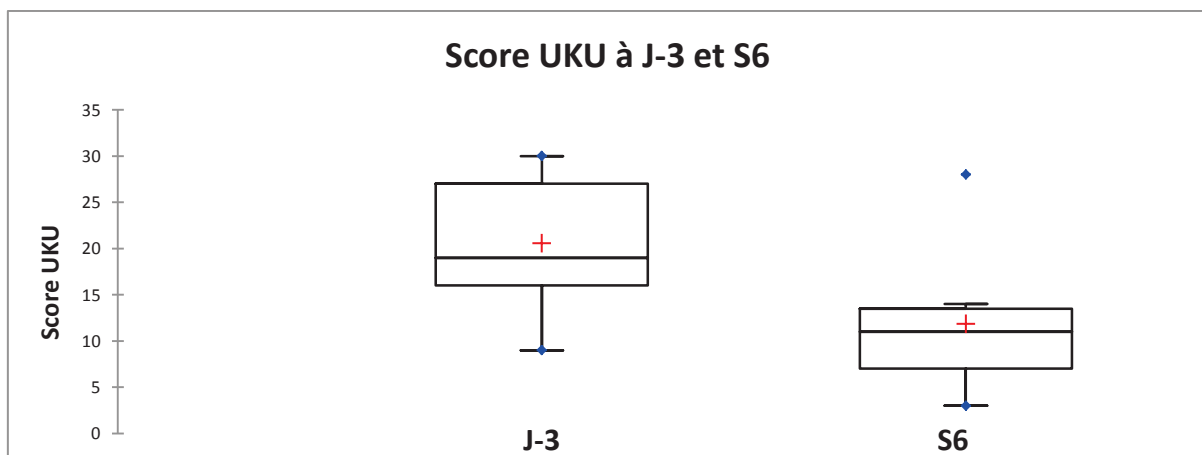


Figure 10: représentation sous forme de boîte à moustache des distributions des scores UKU à J-3 et à S6. J-3 : N = 7 ; médiane = 19 ; premier quartile = 16; troisième quartile = 27; moyenne = 20,6; DS = 7,721. S6 : N = 7 ; médiane = 11 ; premier quartile = 7; troisième quartile = 13,5; moyenne = 11,9; DS = 8,092.

La médiane du score UKU pour l'ensemble des patients à J-3 était de 19 (étendue = 21). La même valeur médiane était de 11 (étendue = 25) à S6. Seulement 1 patient sur 7 (patient 5) a vu son score d'effets indésirables progresser au cours des 6 semaines de traitement (progression d'un point). Il existe une différence significative entre les distributions des scores

UKU à J-3 et S6 (**figure 10** ; $T = 27$; $p = 0.031$). Cependant, l'échelle de score UKU est séparée en 4 catégories d'effets secondaires : psychiques / neurologiques / neuro végétatifs / autres. Or, il est attendu que le score des items des effets indésirables psychiques diminue en 6 semaines puisque plusieurs de ces items évaluent des symptômes dépressifs et que l'intensité de la dépression diminue pour tous les patients au cours de l'étude (**figure 3**). La variation du score des items psychiques est donc plutôt le reflet de l'efficacité des traitements. Ainsi, la baisse importante de ces items pourrait masquer l'évolution des items des trois autres catégories. Il semble donc judicieux d'analyser les résultats de l'échelle UKU en excluant la catégorie effets indésirables psychiques pour apprécier au mieux la tolérance organique des traitements (**figures 11 et 12**).

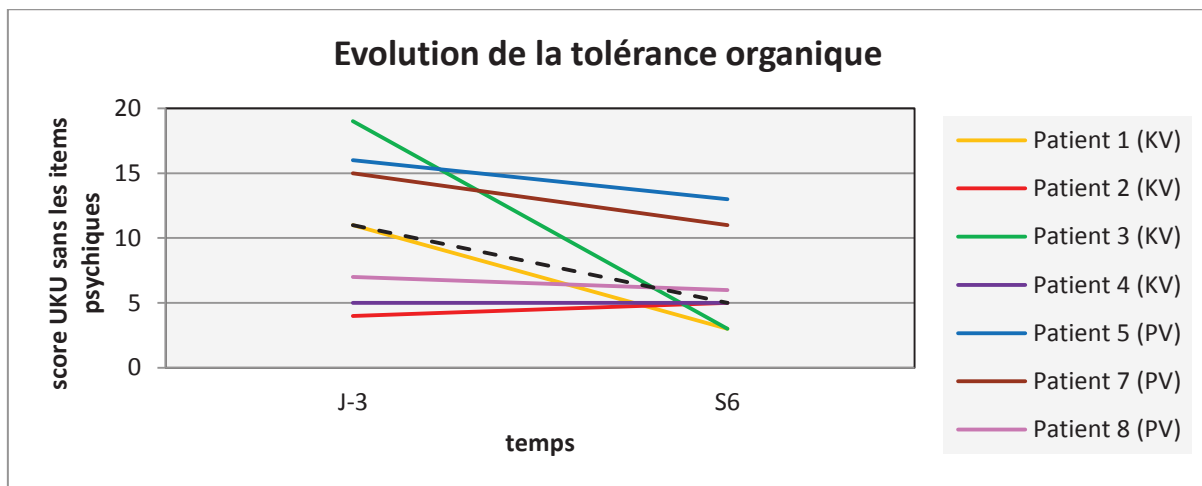


Figure 1 : évolution des scores des items de l'échelle UKU évaluant la tolérance organique (effets indésirables neurologiques ; effets indésirables neuro-végétatifs ; autres effets indésirables) entre J-3 et S6. L'évolution est représentée pour 7 patients sur 8.

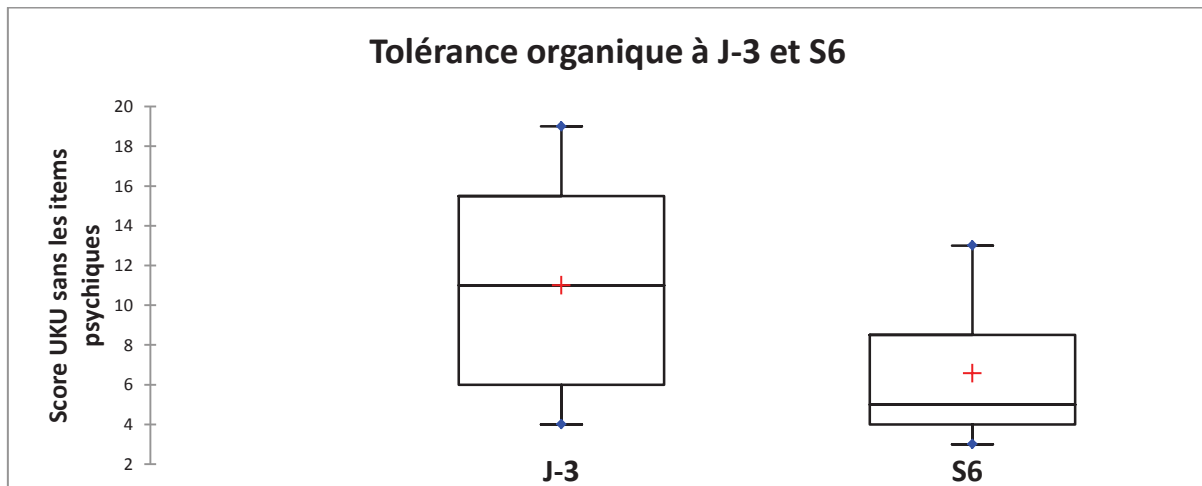


Figure 2 : représentation sous forme de boîte à moustache des distributions des scores UKU à J-3 et à S6. J-3 : $N = 7$; médiane = 11 ; premier quartile = 6 ; troisième quartile = 15,5 ; moyenne = 11 ; DS = 5,859. S6 : $N = 7$; médiane = 5 ; premier quartile = 4 ; troisième quartile = 8,5 ; moyenne = 6,6 ; DS = 3,910.

Les distributions des valeurs sur score UKU sans les items psychiques à J-3 et S6, ne sont pas significativement différentes (**figure 12** ; $T = 19,5$; $p = 0.074$). Cependant, il existe tout de

même une tendance statistique ($p < 0.1$) vers des distributions différentes de ces scores à J-3 et à S6.

La tolérance organique (exclusion des items psychiques) est également analysée par groupe d'étude. Le **figure 13** représente les distributions des scores UKU de tolérance organique à S6 en fonction du groupe d'étude. Pour rappel, aucune différence n'a été mise en évidence vis-à-vis de la même comparaison à J-3 (cf. annexe IV).

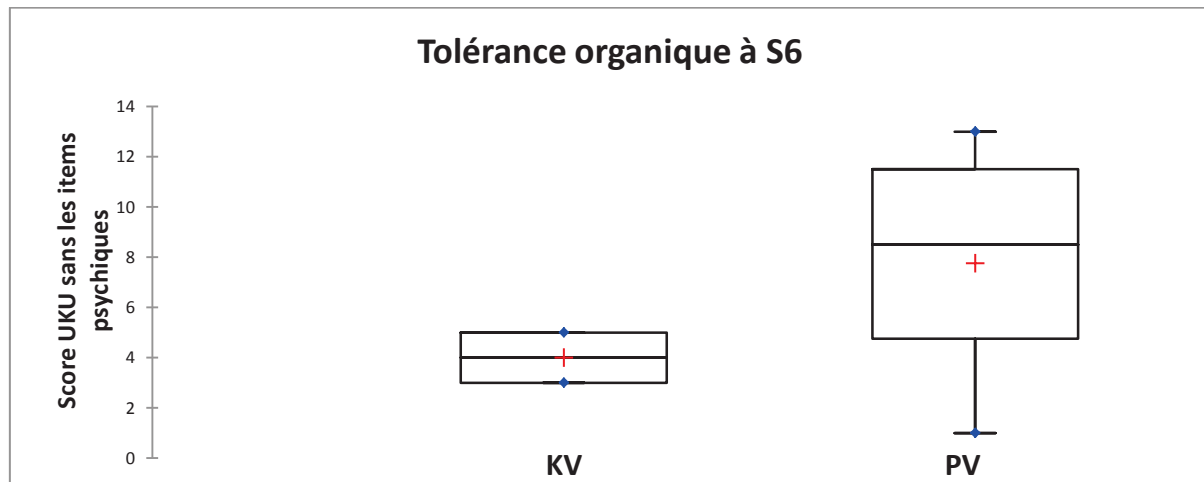


Figure 3 : représentation sous forme de boîte à moustache des distributions des scores UKU (sans les items psychiques) en fonction du groupe d'étude à S6 (analyse des 8 patients). KV : N = 4 ; médiane = 4 ; premier quartile = 3 ; troisième quartile = 5 ; moyenne = 4 ; DS = 1,155. PV : N = 4 ; médiane = 8,5 ; premier quartile = 4,75 ; troisième quartile = 11,5 ; moyenne = 7,75 ; DS = 5,377.

Les distributions des scores UKU (sans les items psychiques) à S6 en fonction du groupe d'étude (KV et PV) ne sont pas statistiquement différentes (KV : médiane = 4 (2) ; PV : médiane = 8,5 (12) ; U = 4 ; $p = 0.306$).

- **Effets psychotomimétiques**

L'analyse de la tolérance comprend aussi l'évaluation de la tolérance psychique immédiate de la perfusion (kétamine au placebo), autrement dit l'évaluation de la survenue de symptômes psychotomimétiques. Ces symptômes ont été rapportés par la modification du score BPRS+ au cours de J0. L'évolution de ce score à J0 (jour de la perfusion) est représentée pour chaque patient (**figure 14**).

Comme le montre la **figure 14**, c'est à 40 minutes du début de l'injection que l'augmentation du score BPRS+ a été maximale pour les patients présentant une variation de ce score (A 40 minutes : KV médiane = 7 (8) ; PV médiane = 4 (1)).

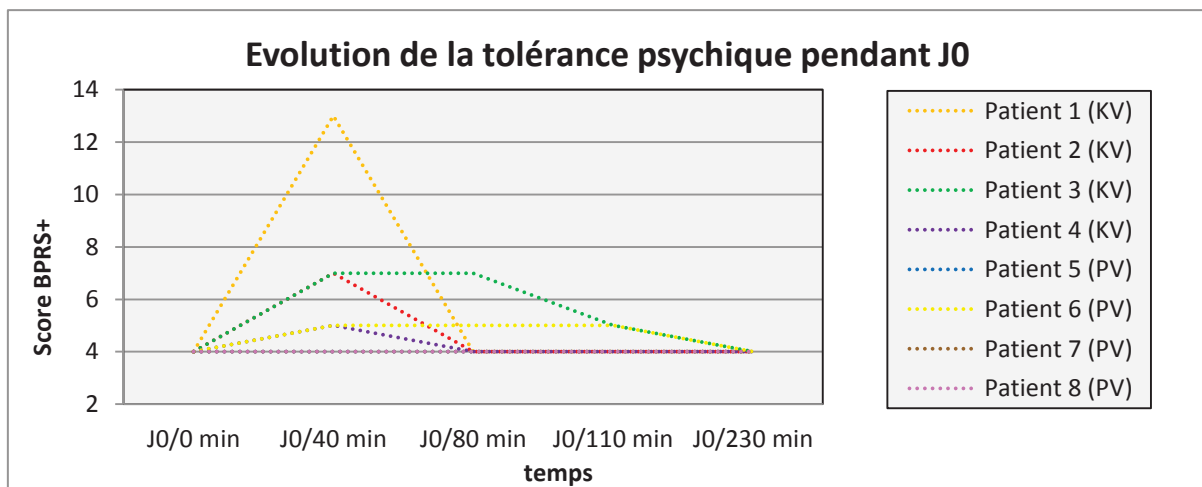


Figure 4 : évolution des scores BPRS+ au cours de J0 pour chaque patient.

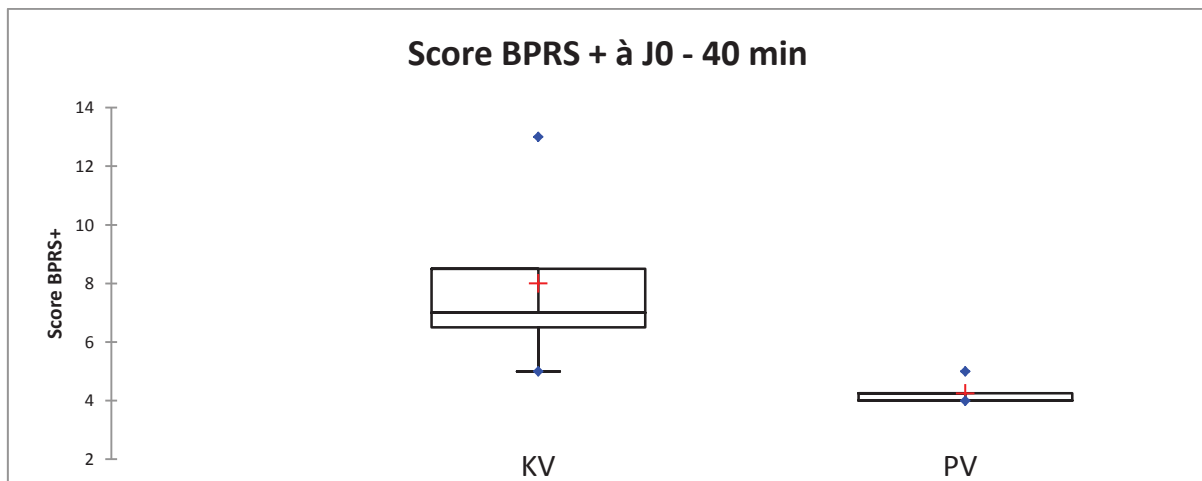


Figure 5 : distribution en fonction du groupe d'étude des scores BPRS+ 40 minutes après le début de l'injection. KV : N = 4 ; médiane = 7 ; premier quartile = 6,5 ; troisième quartile = 8,5 ; moyenne = 8 ; DS = 3,464. PV : N = 4 ; médiane = 4 ; premier quartile = 4 ; troisième quartile = 4,25 ; moyenne = 4,25 ; DS = 0,5.

La **figure 15** représente les distributions des scores BPRS+ en fonction du groupe d'étude à J0/40 min. Les boîtes à moustache montrent que pour chaque groupe, il existe une donnée différente des trois autres qui composent la distribution (patient 1 : score = 13 (KV) et patient 6 : score = 5 (PV)). Cependant, au vu de la petite taille des échantillons (N=4), il n'est pas possible de conclure que ces valeurs sont aberrantes. Elles sont donc quand même incluses dans l'analyse statistique. Les distributions des deux groupes sont significativement différentes à J0/40 minutes ($U = 15,5$; $p=0.036$). Les scores BPRS+ du groupe KV étaient plus élevés à J0/40 min par rapport à celui du groupe PV.

- **Efficacité et tolérance (score CGI total à S6)**

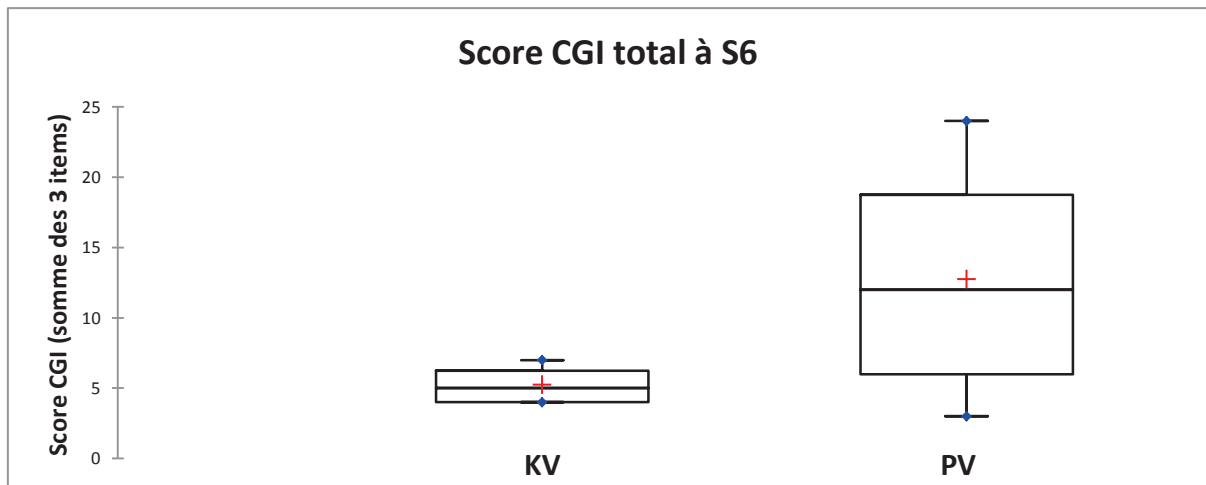


Figure 6 : représentation sous forme de boîte à moustache des distributions des scores CGI (3 items) à S6 en fonction du groupe d'étude. KV : N = 4 ; médiane = 5 ; premier quartile = 4 ; troisième quartile = 6,25 ; moyenne = 5,25 ; DS = 1,5. PV : N = 4 ; médiane = 12 ; premier quartile = 6 ; troisième quartile = 18,75 ; moyenne = 12,75 ; DS = 9,535.

L'évaluation du score CGI total est utile puisqu'il assure une estimation complète de l'effet des traitements. En effet, il estime l'efficacité des traitements par la cotation de l'intensité clinique de la pathologie (item 1) et l'effet thérapeutique du traitement (item 2). Il estime aussi le rapport bénéfice/risque des traitements par appréciation de la balance effets thérapeutiques/effets indésirables provoqués (item 3). Un score faible témoigne d'une efficacité et d'une bonne tolérance du traitement. La **figure 16** représente les distributions des valeurs de ce score par groupe à S6.

Au terme de l'étude (S6), le score médian pour l'échantillon KV était de 5 (étendue = 3). Ce même score était de 12 (étendue = 2) pour l'échantillon PV. Ces distributions ne sont pas statistiquement différentes ($U = 4,5$; $p=0.381$).

3.3. Mesures d'excitabilité corticale à J1

La deuxième partie des résultats présente les données électrophysiologiques recueillies à J1. L'objectif de ces mesures est de repérer l'effet pharmacologique de la kétamine. Pour être complet, les scores MADRS recueillis à J1 sont aussi analysés parallèlement aux données d'excitabilité corticale. Si des différences étaient mises en évidence par l'analyse statistique, elles pourraient être considérées comme l'effet des traitements puisque aucune différence de distribution de ces données entre les deux groupes n'a été repérée initialement (J-3).

Les données enregistrées à J1 sont représentées ci-dessous. Les valeurs de chaque mesure sont d'abord représentées pour chaque patient (**figure 17** pour le RMT ; **figure 19** pour la baseline ; **figure 21** pour l'ICI ; **figure 23** pour l'ICF et **figure 24** pour le score MADRS). Puis pour chaque mesure, les distributions des valeurs des patients sont représentées par groupe d'étude sous forme de boîte à moustache (**figure 18** pour le RMT ; **figure 20** pour la baseline ; **figure 22** pour l'ICI ; **figure 24** pour l'ICF et **figure 26** pour le score MADRS).

- **Seuil moteur (RMT)**

Pour le seuil moteur (RMT), à J1 la valeur médiane du groupe KV était 50,5 % (étendue = 10 %). La même valeur est de 52,5 % (33,5%) pour le groupe PV.

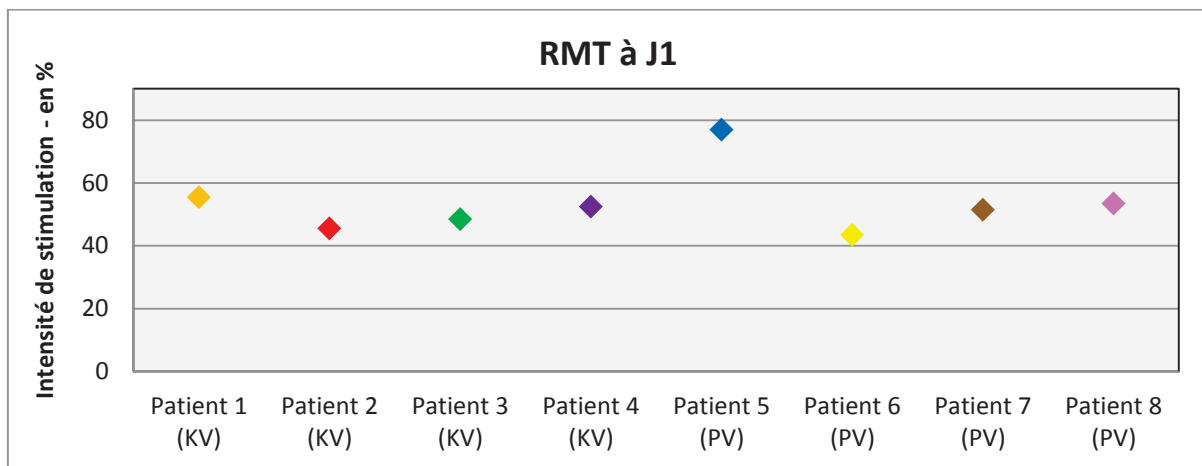


Figure 7 : représentation des valeurs de RMT pour chaque patient à J1.

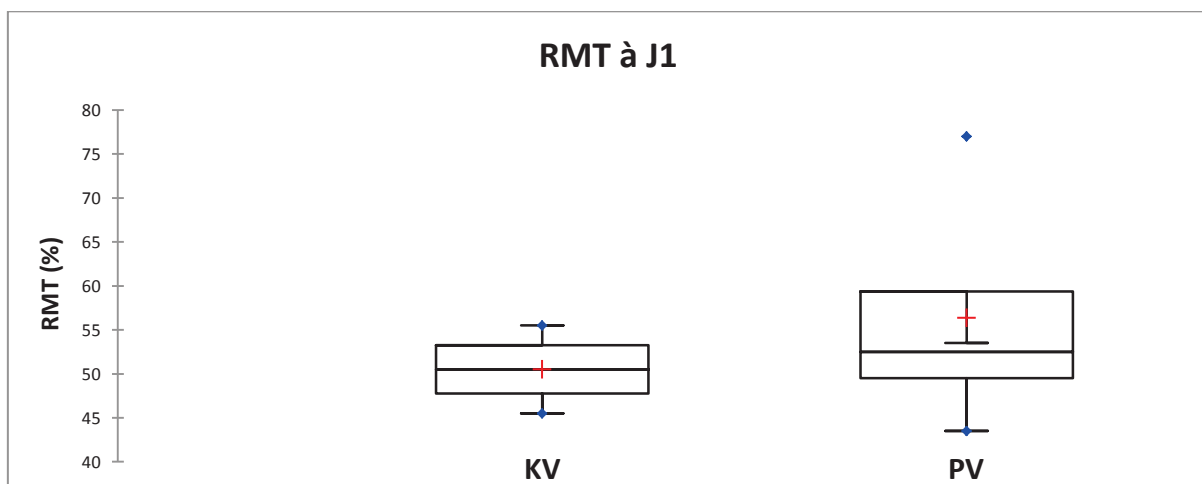


Figure 18 : représentation sous forme de boîte à moustache des distributions des valeurs de RMT en fonction du groupe d'étude à J1. KV : N = 4 ; médiane = 50,5 % ; premier quartile = 47,75 ; troisième quartile = 53,25 ; moyenne = 50,5 % ; DS = 4,397. PV : N = 4 ; médiane = 52,5 % ; premier quartile = 49,5 ; troisième quartile = 59,375 ; moyenne = 56,375 % ; DS = 14,413.

La valeur du patient 5 (RMT = 77%) est indiquée comme différente de la distribution des valeurs de RMT du groupe PV (boîte à moustache représentant le groupe PV à la **figure 18**). Cependant, au vu de la petite taille de l'échantillon, il est difficile de conclure que cette valeur

est aberrante. Elle est donc quand même incluse dans l'analyse statistique. Il n'existe pas de différence significative entre les distributions des deux échantillons ($U = 7$; $p=0,886$).

- **Baseline**

Pour la mesure de baseline, à J1 la valeur médiane du groupe KV était $1165 \mu\text{V}$ (étendue = $1160 \mu\text{V}$). La même valeur est de $1619 \mu\text{V}$ (étendue = $3867 \mu\text{V}$) pour le groupe PV.

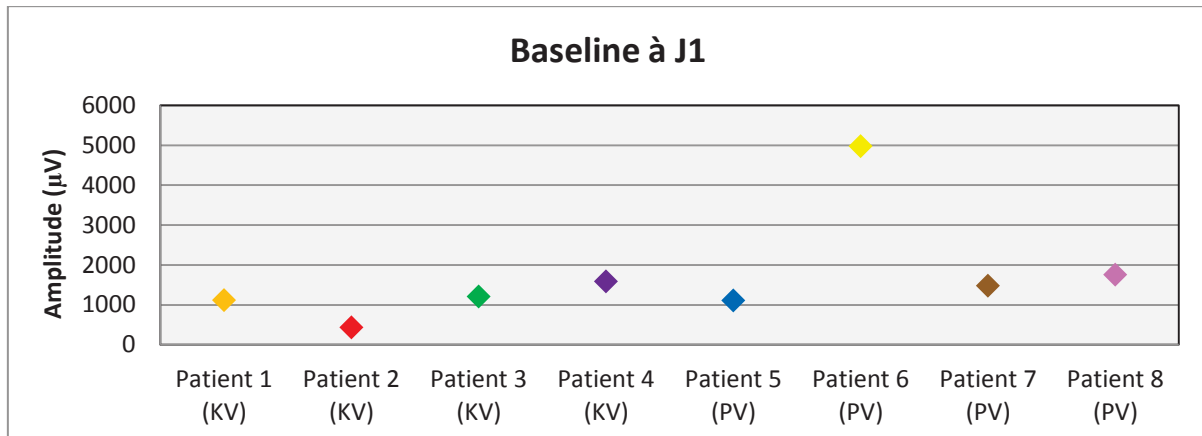


Figure 19 : représentation des valeurs de baseline pour chaque patient à J1.

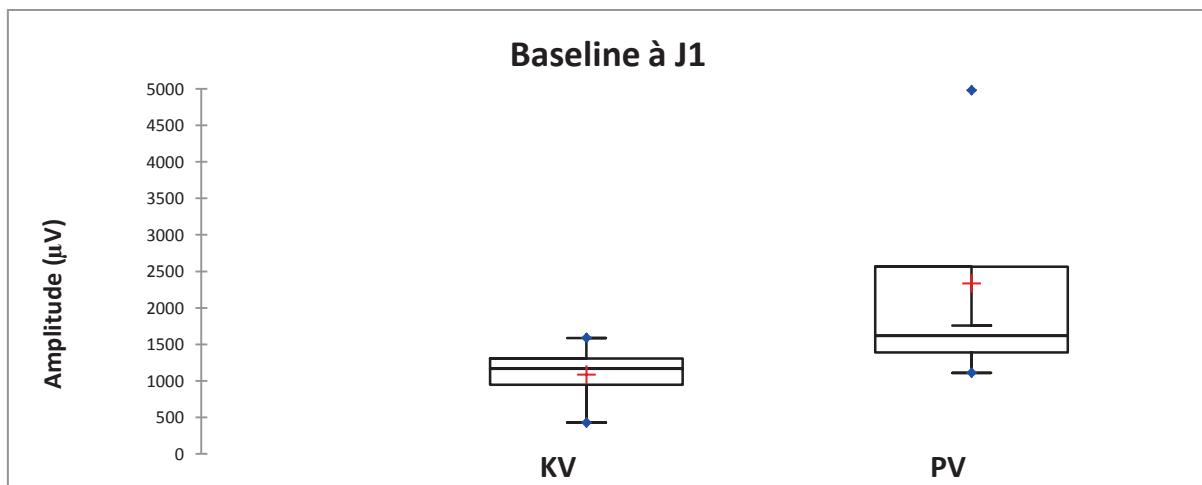


Figure 8 : représentation sous forme de boîte à moustache des distributions des valeurs de baseline en fonction du groupe d'étude à J1. KV : $N = 4$; médiane = $1165 \mu\text{V}$; premier quartile = 946 ; troisième quartile = 1305 ; moyenne = $1087 \mu\text{V}$; DS = 484 . PV : $N = 4$; médiane = $1111 \mu\text{V}$; premier quartile = $1389 \mu\text{V}$; troisième quartile = $2563 \mu\text{V}$; moyenne = $2332 \mu\text{V}$; DS = 1783 .

La valeur du patient 6 (baseline = $4978 \mu\text{V}$) est indiquée comme différente de la distribution des valeurs de baseline du groupe PV (boîte à moustache représentant le groupe PV à la **figure 20**). Cependant, au vue d'une part de la petite taille de l'échantillon, et d'autre part de l'importante variabilité interindividuelle de cette mesure, il est difficile de conclure que la valeur du patient 6 est aberrante. Elle est donc quand même incluse dans l'analyse statistique et il n'existe pas de différence significative entre les distributions des deux échantillons ($U = 4$; $p=0,343$).

- **Inhibition intracorticale (ICI)**

Pour la valeur d'ICI, à J1 la valeur médiane du groupe KV était -53% (étendue = 60%). La même valeur était de -38% (étendue = 43%) pour le groupe PV.

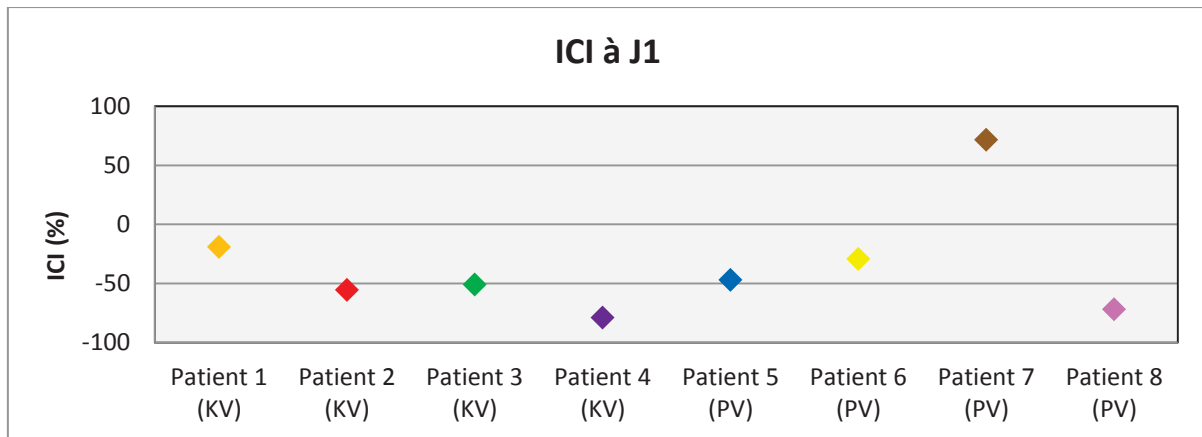


Figure 9 : représentation des valeurs d'ICI pour chaque patient à J1.

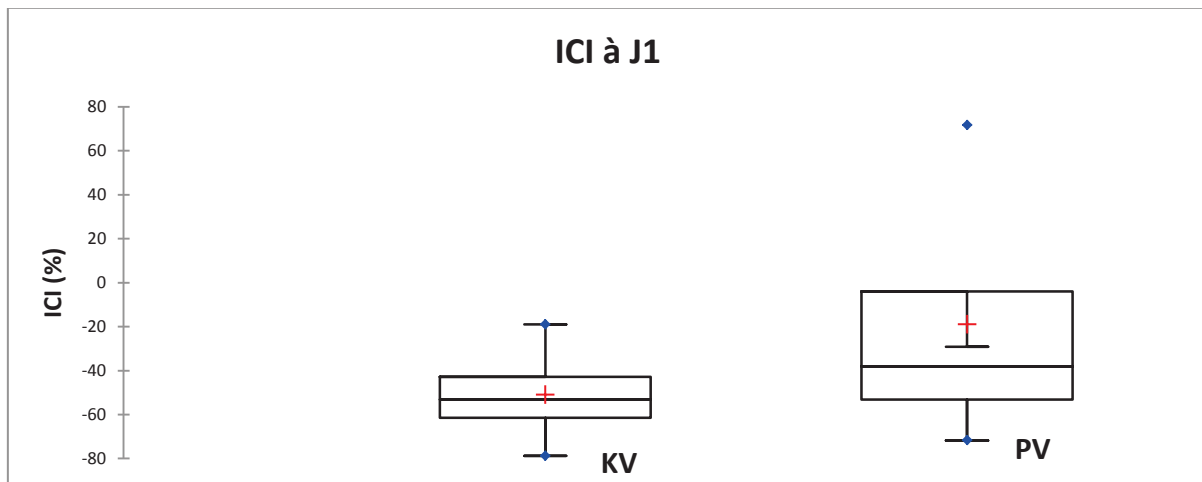


Figure 10 : représentation sous forme de boîte à moustache des distributions des valeurs d'ICI en fonction du groupe d'étude à J1. KV : N = 4 ; médiane = - 53% ; premier quartile = 61% ; troisième quartile = 43% ; moyenne = - 51% ; DS = 25. PV : N = 4 ; médiane = - 38% ; premier quartile = - 53% ; troisième quartile = - 4% ; moyenne = - 19% ; DS = 63.

La valeur du patient 7 (ICI = 71,6 %) est indiquée comme différente de la distribution des valeurs d'ICI du groupe PV (boîte à moustache représentant le groupe PV à la **figure 22**). Cependant, au vue de la petite taille de l'échantillon et de l'importante variabilité interindividuelle des mesures d'ISI 2 ms et de baseline (base du calcul de l'ICI ; cf. paragraphe 2.5), il est difficile de conclure que cette valeur est aberrante. Elle est donc quand même incluse dans l'analyse statistique et il n'existe pas de différence significative entre les distributions des valeurs d'ICI des deux échantillons à J1 (U = 5 ; p=0,486).

- **Facilitation intracorticale (ICF)**

Pour les valeurs d'ICF, à J1 la valeur médiane du groupe KV était de 33% (étendue = 153%). La même valeur était de 39% (109%) pour le groupe PV.

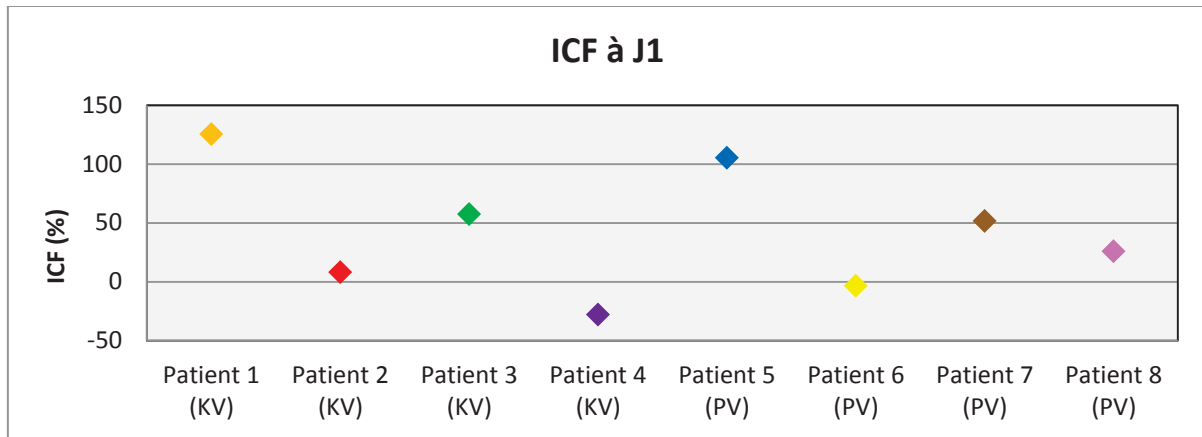


Figure 11: représentation des valeurs d'ICF pour chaque patient à J1.

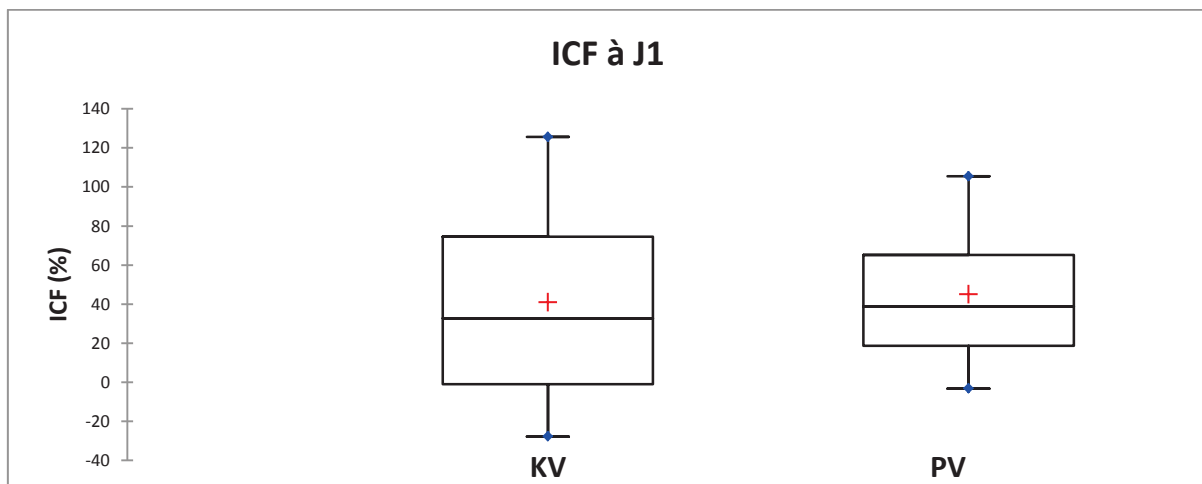


Figure 12 : représentation sous forme de boîte à moustache des distributions des valeurs d'ICF en fonction du groupe d'étude à J1. KV : N = 4 ; médiane = 33% ; premier quartile = - 1% ; troisième quartile = - 75% ; moyenne = 41% ; DS = 66. PV : N = 4 ; médiane = 39% ; premier quartile = 19% ; troisième quartile = 65% ; moyenne = 45% ; DS = 46.

Les distributions des valeurs d'ICF à J1 ne sont pas statistiquement différentes entre les deux groupes d'étude (figure 24 ; U = 8 ; p = 1).

- **Période de silence cortical (CSP)**

Pour la mesure de CSP, à J1 la valeur médiane du groupe KV était de 60 ms (étendue = 29 ms). La même valeur était de 86 ms (étendue = 100 ms) pour le groupe PV.

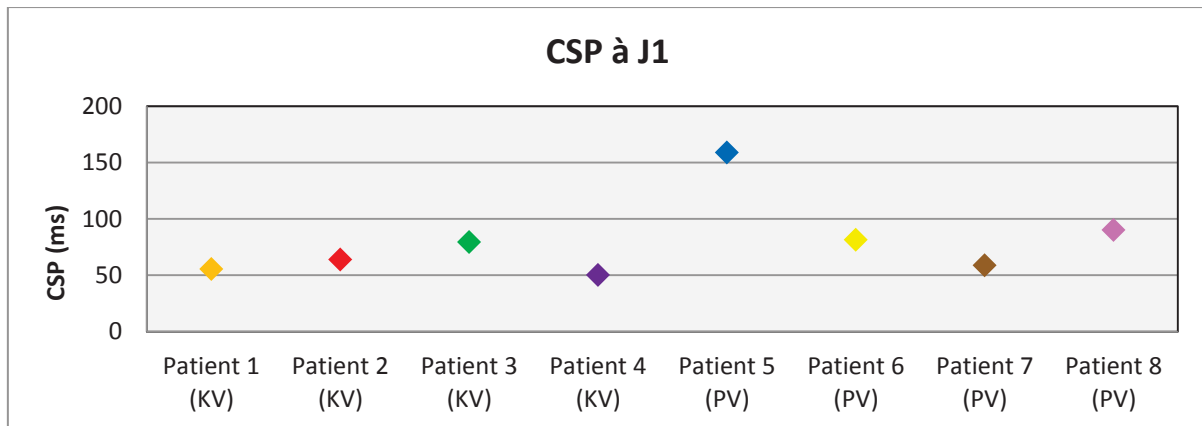


Figure 13 : représentation des valeurs de CSP pour chaque patient à J1.

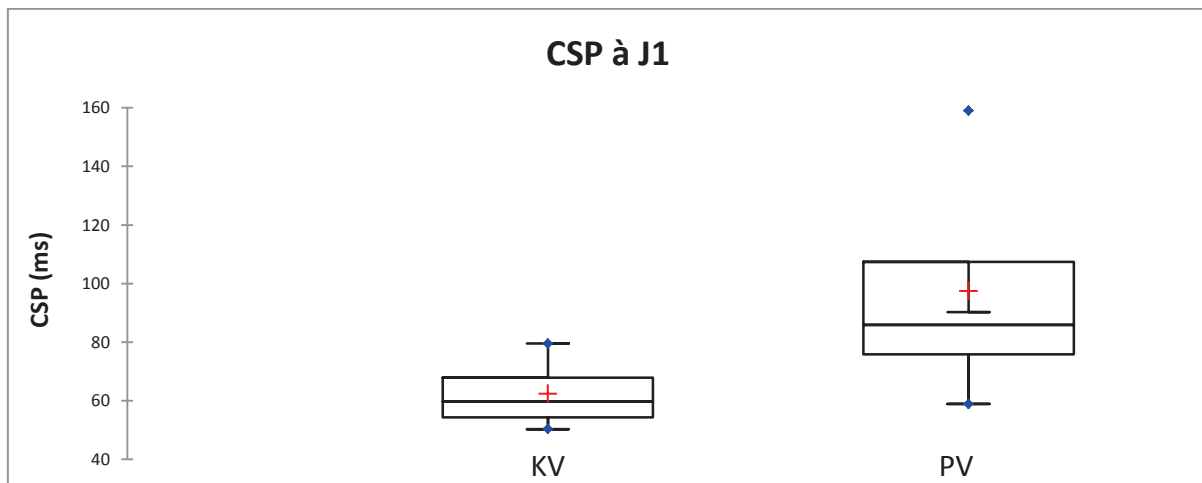


Figure 14 : représentation sous forme de boîte à moustache des distributions des valeurs de CSP en fonction du groupe d'étude à J1. KV : N = 4 ; médiane = 60 ms ; premier quartile = 54 ms ; troisième quartile = 68 ms ; moyenne = 62 ms ; DS = 12,8. PV : N = 4 ; médiane = 86 ms ; premier quartile = 76 ms ; troisième quartile = 107 ms ; moyenne = 97 ms ; DS = 43,1.

La valeur du patient 5 (CSP = 159 ms) est indiquée comme différente de la distribution des valeurs de CSP du groupe PV (boîte à moustache représentant le groupe PV à la **figure 19**). Cependant, au vu de la petite taille de l'échantillon et de l'importante variabilité interindividuelle de cette mesure, il est difficile de conclure que cette valeur est aberrante. Elle est donc quand même incluse dans l'analyse statistique et il n'existe pas de différence significative entre les distributions des deux échantillons à J1 ($U = 2$; $p=0,114$).

- **Score MADRS**

Pour le score MADRS, à J1 la valeur médiane du groupe KV est 20 (étendue = 13). La même valeur est de 23 (étendue = 12) pour le groupe PV.

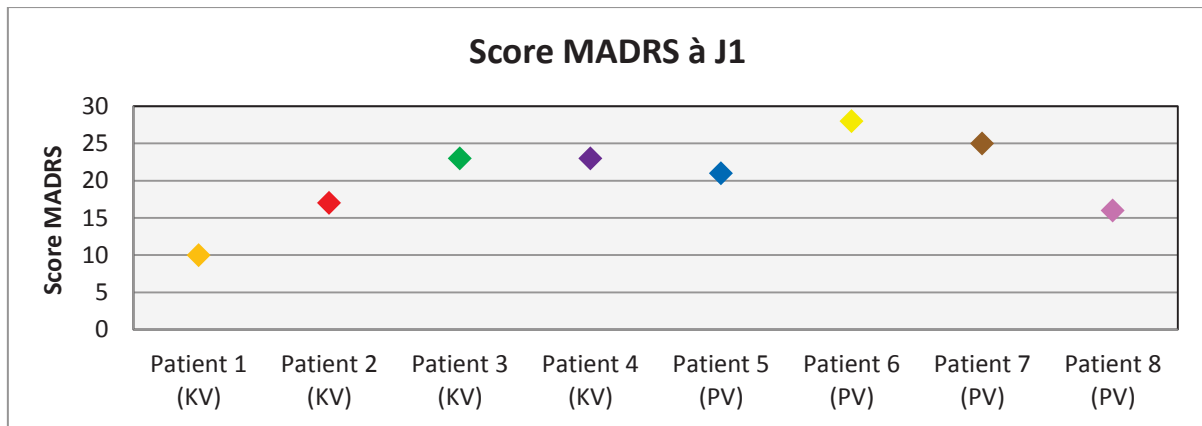


Figure 15 : représentation des valeurs du score MADRS pour chaque patient à J1.

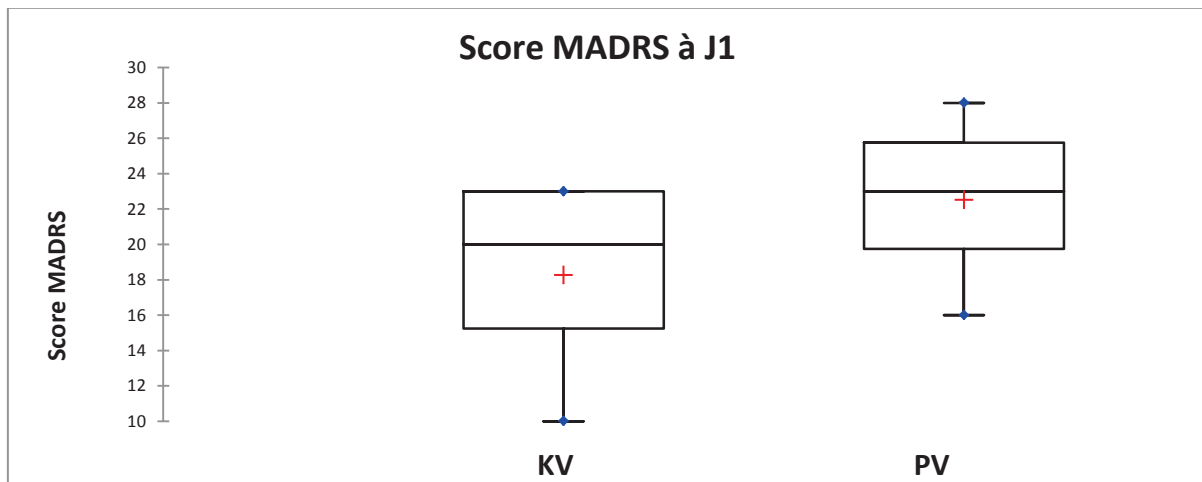


Figure 28 : représentation sous forme de boîte à moustache des distributions des scores MADRS en fonction du groupe d'étude à J1. KV : N = 4 ; médiane = 20 ; premier quartile = 15,25 ; troisième quartile = 23 ; moyenne = 18,25 ; DS = 6,185. PV : N = 4 ; médiane = 23 ; premier quartile = 19,75 ; troisième quartile = 25,75 ; moyenne = 22,5 ; DS = 5,196.

Il n'existe pas de différence significative entre les deux distributions des scores MADRS entre les groupe PV et KV à J1 (**figure 28** ; U = 5 ; p=0,468).

4. Discussion

Les résultats de KETADEP présentés ci-dessus sont partiels (8 patients inclus sur 40 prévus) et ne permettent pas pour l'instant, de remplir les objectifs de l'étude : mise en évidence d'une potentialisation de la venlafaxine par la kétamine et précision de l'action pharmacologique de la kétamine 24 heures après son administration.

Pourtant, il ressort de ces premiers résultats que le taux de rémission global des patients inclus dans l'étude est de 75% à 6 semaines. Ce taux de rémission est bien supérieur à celui obtenu habituellement après 6 semaines de traitement par venlafaxine (41,5%) (58). Globalement, peu de résultats significatifs ont été mis en évidence par l'analyse statistique des données. Tout de même, une amélioration globale du score MADRS a été montrée indépendamment du groupe d'étude à 6 semaines (**figure 6** ; $T = 36$; $p = 0.0078$), ce qui témoigne que les patients inclus dans le protocole bénéficient d'une prise en charge adaptée de l'épisode dépressif majeur. A l'échelle de tous les patients (groupe KV et PV), une diminution du score global des effets indésirables a été aussi mise en évidence (**figure 12** ; $T = 27$; $p = 0.031$). Ce résultat est peu informatif puisqu'il inclut des items « effets indésirables psychiques » dont certains renseignent l'évolution de symptômes dépressifs. En effet, l'évolution favorable de ces symptômes explique la baisse significative du score UKU entre J-3 et S6. D'ailleurs, cette différence n'est plus retrouvée après exclusion de l'analyse des items « effets indésirables psychiques ».

D'autre part, à propos des comparaisons intergroupes (KV et PV), seules les distributions des scores BPRS+ à J0/40 minutes sont significativement différentes (**figure 17** ; $U = 15,5$; $p=0.036$) avec des scores supérieurs dans le groupe KV par rapport au groupe PV. Ce résultat est attendu puisqu'il reflète la présence d'effets psychotomimétiques induits par l'injection de kétamine. En revanche, de manière surprenante, les scores MADRS des deux groupes ne sont pas significativement différents 24h après administration de kétamine. Ce moment est pourtant défini par l'étude de référence de Zarate (18) comme le pic de cet effet antidépresseur.

Au total, les conditions actuelles ne sont pas favorables pour tester les hypothèses d'étude. En effet, le protocole KETADEP a été construit pour un recrutement de 40 patients. Les résultats présentés dans ce mémoire sont préliminaires puisqu'ils ne portent que sur un effectif de 8 patients, soit seulement 20% de l'effectif prévu. Globalement, un si faible effectif représente un handicap en termes de puissance statistique, certaines hypothèses pourraient donc être vraies mais non vérifiables par l'analyse statistique des données actuelles à cause d'un risque de deuxième espèce β trop élevé. Il se peut également que la répétition des tests statistiques (14 au total), au risque de première espèce α de 5% conduise à conclure à tort qu'une différence est significative.

4.1. Résultats d'efficacité

Ainsi, l'hypothèse d'une potentialisation de la venlafaxine par la kétamine n'a pas été démontrée. Pourtant, les résultats sont encourageants puisque le taux de rémission à 6 semaines dans le groupe KV est deux fois plus important que dans le groupe PV. Il se pourrait pourtant que l'absence de mise en évidence d'une différence significative soit liée à un manque de puissance statistique à cause de la faible taille des échantillons plutôt qu'à une réelle absence de différence. En effet, avec deux échantillons de $N=4$, seule la répartition : 4/0 vs 0/4 aurait permis de conclure à une différence statistiquement significative. Par ailleurs, pour une répartition de 100% de rémission dans le groupe KV et de 50% de rémission dans le groupe PV, il faudrait un minimum de 20 patients (10/0 vs 5/5) pour obtenir une différence statistiquement significative (OR = INF IC 95% [1.1954 ; INF] ; $p = 0.032$). Ainsi, la poursuite du protocole pourrait mettre en évidence un **effet synergique d'efficacité** à partir de 20 patients inclus. L'effet clinique serait alors important et témoignerait d'un véritable apport à la prise en charge de l'épisode dépressif majeur. Cependant, un taux de rémission de 100% ne semble pas sérieusement envisageable pour le groupe KV, par contre un taux de rémission de 50% dans le groupe PV est cohérent vis-à-vis des données de la littérature (58). Ces résultats préliminaires indiquent donc que la mise en évidence d'une différence significative entre les taux de rémission des deux groupes à S6 en faveur du groupe KV serait possible à partir de 20 patients inclus (10 dans chaque groupe).

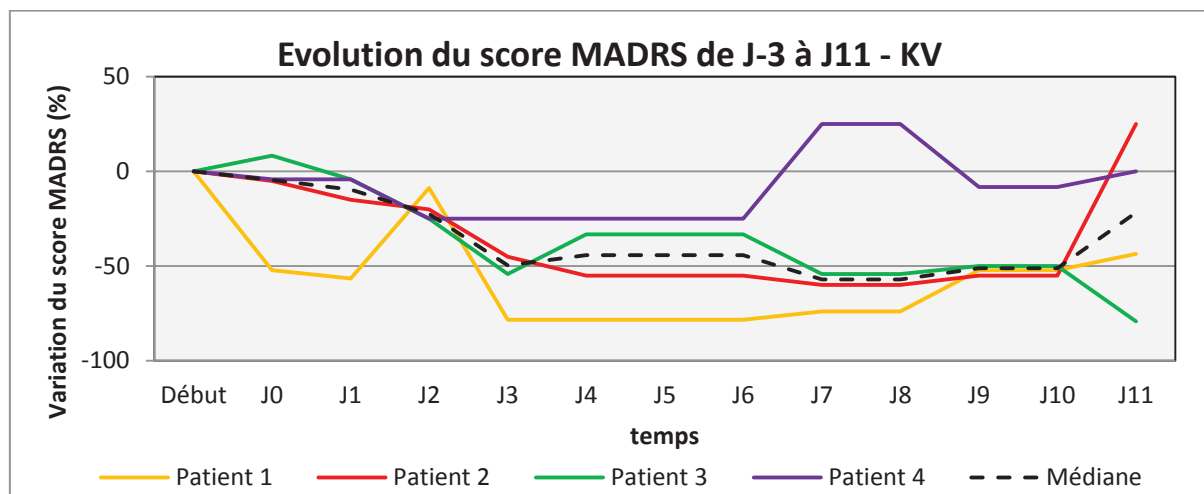


Figure 29 : Evolution de l'intensité de l'épisode dépressif majeur au cours des 11 premiers jours de suivi pour les patients du groupe KV. L'intensité des symptômes dépressifs est exprimée en pourcentage du score MADRS initial (J-3).

L'hypothèse d'un **effet synergique cinétique**, n'a pas non plus été vérifiée par cette analyse préliminaire. Pourtant, il existe une différence de valeur médiane du nombre de jours en rémission au cours du suivi entre les deux groupes. En effet, la médiane du groupe KV (14,5 jours) est supérieure au double de la valeur médiane du groupe PV (7 jours). Même si pour l'instant il n'est pas possible de dire si cette différence est le fruit du hasard ou secondaire à l'effet des traitements, le sens de cette différence (nombre de jour supérieur dans le groupe KV) est cohérent avec l'hypothèse d'étude. Par contre, l'indicateur choisi est critiquable

puisque'il ne prend pas en compte le phénomène de perte de rémission (score MADRS de nouveau > 8). Cette limite devra être prise en compte lors des analyses futures et cet indicateur remplacé par un autre outil lorsque les effectifs seront suffisamment fournis pour rechercher des interactions entre le groupe d'étude, le temps et le score MADRS.

Cette perte de rémission concerne deux patients du groupe KV (patients 1 et 2 ; cf. **figures 29** et **31**). Le patient 1 a été en rémission une première fois de J3 à J9. Puis, il a de nouveau été en rémission à partir de S4 jusqu'à la fin de l'étude. Pour le patient 2, la rémission a été atteinte de J7 à J9, puis à S6. Ces observations ne plaident pas en faveur d'une synergie cinétique. En effet, pour ces 2 patients du groupe KV, la rémission est rapidement obtenue mais pour une courte durée, puis une deuxième période de rémission plus retardée intervient. Ce profil évolutif correspondrait plutôt à l'observation de l'effet antidépresseur de la kétamine puis à celui de la venlafaxine et non pas à l'observation d'un effet synergique. L'analyse visuelle de l'évolution des scores MADRS au cours des 6 semaines de traitement pour les patients KV n'indique pas non plus la présence d'un effet synergique cinétique. En effet, pour 3 patients sur 4 (à l'exception du patient 3), on observe une diminution du score MADRS au cours de S1 puis une augmentation de ce même score au cours de S2 (**figure 31**). Néanmoins, un facteur confondant peut également expliquer ce profil évolutif, il s'agit de l'hospitalisation. En effet, le cadre de soin hospitalier a un effet thérapeutique en protégeant les patients d'un milieu stressant. Le retour à domicile est donc un moment critique où les risques de rechute et de perte de la rémission sont importants. Par exemple, la rechute précoce du patient 2 a été repérée 2 jours après sa sortie d'hospitalisation (J11). Une solution pour s'affranchir de ce biais serait d'instaurer une durée d'hospitalisation standard pour tous les patients. Or, un tel dispositif n'est pas éthiquement acceptable puisqu'il impliquerait de prendre le risque de sortie d'hospitalisation prématurée, lorsque l'amélioration de l'épisode n'est pas suffisamment consolidée. Cela exposerait aussi au risque inverse, celui de maintenir abusivement des patients hospitalisés alors que leur état de santé ne le nécessite plus.

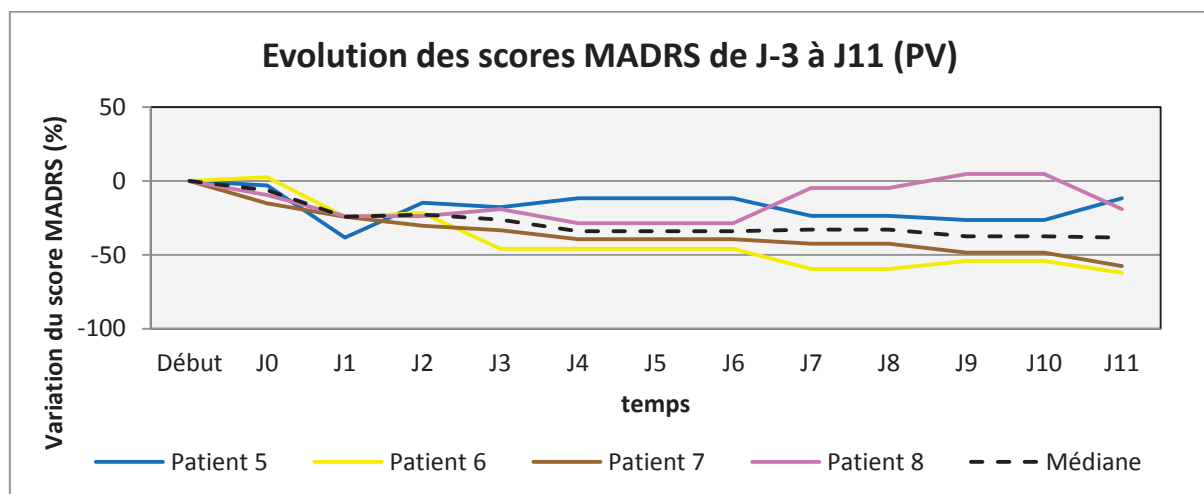


Figure 30 : Evolution de l'intensité de l'épisode dépressif majeur au cours des 11 premiers jours de suivi pour les patients du groupe PV. L'intensité des symptômes dépressifs est exprimée en pourcentage du score MADRS initial (J-3).

Une autre limite de l'évaluation de l'intensité des symptômes dépressifs au cours de l'étude KETADEP est l'instrument de mesure disponible. En effet, l'échelle MADRS est normalement utilisée pour évaluer l'intensité des symptômes dépressifs sur une période de 7 jours minimum. Or, nous avons utilisé cet instrument dans KETADEP comme dans la plupart des études évaluant la kétamine dans la dépression (19). Un outil peut être moins précis mais plus sensible au changement sur une courte période serait une échelle visuelle analogique d'intensité de la dépression.

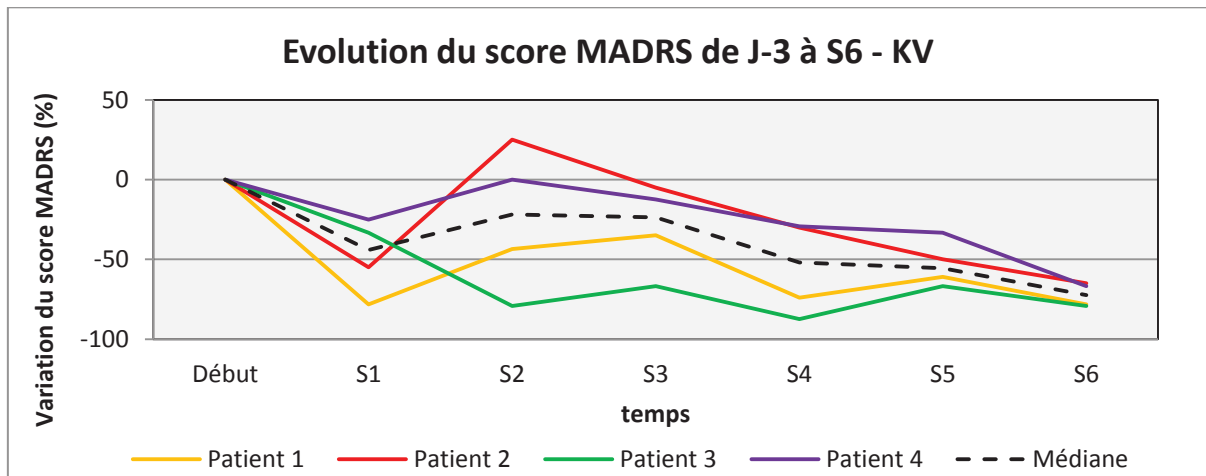


Figure 31 : Evolution de l'intensité de l'épisode dépressif majeur au cours des 6 semaines de suivi pour les patients du groupe KV. L'intensité des symptômes dépressifs est exprimée en pourcentage du score MADRS initial (J-3).

L'étude de l'efficacité des traitements en fonction du groupe a comparé les scores MADRS à J1. Selon l'étude de Zarate (18) c'est à ce moment, 24 heures après l'injection de kétamine, que l'effet antidépresseur est maximal. Or, la comparaison des scores MADRS des deux groupes à J1 ne retrouve pas de différences significatives. Il est même surprenant de constater que le pourcentage de variation des scores MADRS entre J-3 et J1 est supérieur pour le groupe PV (médiane = -24, 28% ; étendue = 14,43%) par rapport au groupe KV (médiane = -9,58% ; étendue = 52,35%) (**figures 29 et 30**). En effet, parmi les patients du groupe KV, seul le patient 1 a connu une baisse rapide de l'intensité des symptômes dépressifs au cours des 24 premières heures: diminution de 56,52% du score MADRS initial à 24 heures (**figure 29**). Il s'agit du seul patient répondeur à J1 (diminution d'au moins 50% du score initial). Cette amélioration c'est poursuivie jusqu'à J7 avec à ce terme pour le patient 1 une diminution de 74% du score MADRS initial. C'est d'ailleurs ce même patient qui a expérimenté les symptômes psychotomimétiques les plus marqués à 40 minutes du début de la perfusion (score BPRS+ à 13) (**figure 14**). Cet exemple illustre les résultats de l'étude de Sos (63) qui a mis en évidence une corrélation entre l'intensité des symptômes psychotomimétiques immédiatement après administration de kétamine (évaluée par le score BPRS) et l'amélioration de l'humeur pendant les 7 jours suivants. En effet, les 3 autres patients du groupe KV (patient 2, 3 et 4) n'ont pas présenté d'amélioration importante de leurs symptômes dépressifs au cours des 24 premières heures.

A J1, tous les trois ne présentent pas d'amélioration nette des symptômes dépressifs (amélioration du score MADRS initial < 20%). L'effet antidépresseur de la kétamine semble donc retardé pour 2 de ces 3 patients qui ont atteint l'état de réponse clinique à J3 (patient 3) et à J4 (patient 2). Le patient 4 n'a, quant à lui, pas atteint la réponse clinique au cours des 2 premières semaines de traitement (**figure 29**). Cet effet retardé par rapport à celui décrit par Zarate (18) reste à confirmer par les résultats des prochains patients. Pourtant, si cet effet retardé se reproduisait pour les patients KETADEP, une proposition d'explication de ce phénomène serait que les patients de KETADEP ne sont pas pharmaco-résistants à l'inverse des patients inclus dans l'étude de Zarate. Cette différence pourrait expliquer ce profil de réponse différent. Ainsi, les patients résistants aux traitements antidépresseurs monoaminergiques pourraient être plus sensibles à la kétamine que les patients non résistants. Après vérification, cela plaiderait en faveur de l'hypothèse d'étiologies biologiques multiples de la dépression. Chaque étiologie répondrait préférentiellement à des traitements antidépresseurs particuliers.

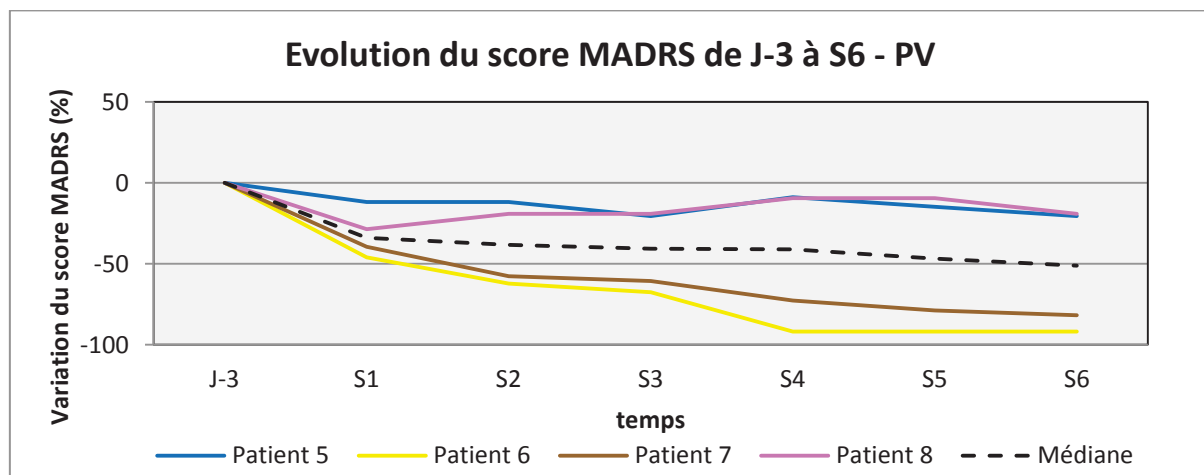


Figure 33 : Evolution de l'intensité de l'épisode dépressif majeur au cours des 6 semaines de suivi pour les patients du groupe PV. L'intensité des symptômes dépressifs est exprimée en pourcentage du score MADRS initial (J-3).

L'analyse de l'effet de la venlafaxine pour les patients du groupe PV est également intéressante à étudier. En effet, la **figure 33** présente l'évolution du score MADRS des 4 patients du groupe PV au cours des 6 semaines de traitement. On remarque deux profils évolutifs différents, celui des patients en rémission à 6 semaines (patient 6 et 7) et celui des patients non en rémission à 6 semaines (patient 5 et 8). On observe que ces deux profils évolutifs sont distinguables précocement, puisque les courbes des patients 6 et 7 se détachent de celles des patients 5 et 8 au cours de la deuxième semaine de traitement. D'ailleurs, à 2 semaines de traitement les patients 6 et 7 sont répondeurs au traitement par venlafaxine (diminution supérieur à 50% du score MADRS initial). Cette observation est concordante avec l'étude rétrospective de Szegedi et collaborateurs. Cette méta-analyse s'intéresse au délai d'action des traitements antidépresseurs et leur effet précoce (15 premiers jours). Il ressort de cette étude que 96% des patients qui n'atteignent pas la rémission après 6 ou 8 semaines de traitement n'ont pas montré d'amélioration à 15 jours (64). Le profil évolutif des patients 5 et

8 est cohérent avec les résultats de Szegedi. Ceux-ci sont intéressants puisqu'ils posent la question de la prédiction de l'efficacité des traitements antidépresseurs à moyen et long termes (à partir de 6 semaines) en fonction de leur effet précoce. Malheureusement, il n'existe actuellement pas d'étude prospective sur le sujet qui testerait l'hypothèse que cet effet précoce prédit l'efficacité à long terme. Même s'il ne s'agit pas de l'objectif principal de KETADEP, l'analyse des données cliniques du groupe PV permettra d'enrichir la littérature sur le sujet. En effet, la fréquence des évaluations cliniques en début de traitement permettra d'analyser l'effet précoce de la venlafaxine en fonction de l'obtention ou non de la rémission à 6 semaines.

En somme, à ce stade de l'étude KETADEP, il n'est pas possible de conclure sur la présence d'une potentialisation de l'effet antidépresseur de la venlafaxine par la kétamine. Les données actuelles indiquent qu'un effet synergique d'efficacité est sans doute plus probable qu'un effet synergique cinétique. En tout cas, rien n'indique que les hypothèses sont aberrantes et que l'étude est futile, ainsi l'essai clinique KETADEP doit se poursuivre.

4.2. Résultats de tolérance

Deux aspects de la tolérance aux traitements sont étudiés et exposés dans les résultats de KETADEP.

Tout d'abord la tolérance psychique immédiate de la perfusion de kétamine est évaluée par le score BPRS+. Parmi les 4 patients ayant reçu une perfusion de kétamine au cours du protocole, tous ont présenté des symptômes psychotomimétiques (**figure 14**). Pour trois d'entre eux, l'augmentation du score BPRS+ a été très modérée (augmentation inférieure à 4 points). Pour le patient 1, par contre l'augmentation de ce score a été plus importante (score à 13 points). Malgré cette augmentation, ces symptômes n'ont pas été angoissants et n'ont pas entraîné de troubles du comportement. L'intensité maximale de ces symptômes a eu lieu à 40 minutes soit à la fin de la perfusion pour les 4 patients. Ces symptômes ont été brefs puisque le score BPRS+ de base a été retrouvé chez tous les patients à 230 minutes après le début de la perfusion. Dans le groupe PV, un seul patient a vu le score BPRS+ augmenté d'1 point au cours de la perfusion (**figure 14**). Ainsi, il existe une différence significative entre les distributions des scores BPRS+ des deux groupes à 40 minutes du début de la perfusion (**figure 15** ; $U = 15,5$; $p=0.036$). Ce résultat est attendu et conforme aux données de la littérature (19). Le problème que soulèvent ces symptômes psychotomimétiques, est le maintien des conditions de double aveugle puisque leur survenue donne une indication au patient et à l'examineur de l'appartenance au groupe KV. Pour s'affranchir de ce biais d'évaluation, une solution serait d'utiliser un produit comparateur sans effets antidépresseurs mais qui induirait lui aussi des symptômes psychotomimétiques. Un essai en cours utilise comme comparateur du midazolam, un anesthésique connu pour induire des effets psychodysléptiques similaires à ceux de la kétamine mais sans effet antidépresseur (clinical trial n° NCT01700829). Cependant, l'utilisation d'un tel produit ne serait pas judicieuse pour le protocole KETADEP. En effet, le midazolam modifie les mesures d'excitabilité corticale (diminution du RMT) (44). Ainsi, les mesures de J1 ne permettraient plus de repérer l'effet pharmacologique de la kétamine sur les neurotransmissions glutamatergique et

GABAergique. Pourtant, une amélioration pourrait être apportée pour réduire ce biais et renforcer la condition d'aveugle de l'examineur. Pour ce, il faudrait que l'examineur qui évalue le patient à J0 n'intervienne plus dans la suite du suivi du protocole pour ce patient. De même, les résultats des évaluations de J0 seraient consignés à part pour que les examinateurs suivants n'y aient pas accès.

Le deuxième aspect de tolérance exposé dans les résultats est la tolérance à long terme des traitements psychotropes au cours des 6 semaines de traitement. Le score UKU comme décrit plus haut est limité pour cette appréciation. La tolérance organique est donc présentée par l'évolution de ces scores sans que les items psychiques ne soient mentionnés. Ce que l'on observe c'est une tendance à des scores différents entre J-3 et S6 pour l'analyse des scores de tous les patients (**figure 11**). Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes par rapport à ce score à S6 (**figure 12**). Globalement, ces résultats indiquent que les traitements sont correctement tolérés puisqu'aucun effet indésirable grave n'a été déclaré jusqu'à présent et que le score UKU (sans les items psychiques) n'a augmenté que pour un seul patient et uniquement d'un point au cours du traitement (**figure 11**).

Pour finir, l'indicateur d'efficacité et de tolérance des traitements utilisés (score CGI total à S6), n'est pas statistiquement différent entre les deux groupes d'étude et ce, même si la médiane de ce score est plus basse pour le groupe KV (=5) par rapport au groupe PV (=12) (**figure 16**).

Au total, la tolérance des traitements au cours du protocole est pour l'instant de bonne qualité. Il existe même une diminution des scores UKU entre J-3 et S6. Cette tendance se confirme, même après exclusion des items d'évaluation des effets indésirables psychiques. Cela reflète une diminution globale de symptômes physiques neurologiques, neurovégétatifs et généraux. Une explication à ce phénomène serait que la dimension anxieuse de l'épisode dépressif majeur diminue au cours du traitement. En effet, l'anxiété peut s'exprimer par des symptômes physiques (par exemple de la tachycardie, des nausées, de l'hypersudation). La diminution de ces symptômes d'anxiété expliquerait la diminution du score UKU.

4.3. Mesures d'excitabilité corticale

Les mesures d'excitabilité corticale ont pour objectif de préciser l'effet pharmacologique de la kétamine au moment du pic théorique de l'effet antidépresseur (18). Les mesures à J1 n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes, ce qui n'a pas permis de valider les hypothèses d'études. L'hypothèse formulée (paragraphe 1.7), est qu'une stimulation des récepteurs AMPA au glutamate aurait lieu 24 heures après administration de kétamine par diminution de l'inhibition intracorticale (stimulation des récepteurs GABA_A et GABA_B).

Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour expliquer cette absence de résultats. Tout d'abord, le faible effectif de patients et le manque de puissance statistique. Ensuite, le fait que le pic de l'effet antidépresseur pour les patients du groupe KV au cours de la première semaine de traitement n'est pas à 24 heures (patient 1 à J3, patient 2 à J7, patient 3 à J3 et patient 4 à J2). Peut-être que le phénomène recherché s'est produit après 24 heures pour ces 4

patients, ce qui expliquerait l'absence de différence entre les deux groupes. Une variabilité interindividuelle importante de certaines mesures est également observée. Ainsi, la valeur de RMT à J1 du patient 5 est présentée à la figure 14 comme n'appartenant pas à la même distribution que les 3 autres valeurs du groupe PV. Il en est de même pour la mesure de baseline du patient 6, la valeur d'ICI du patient 7 et la mesure de CSP du patient 5. Cette variabilité interindividuelle est connue chez les sujets sains. Elle a été particulièrement décrite pour la mesure de baseline (6 à 100%) (65), et la mesure de CSP (20% à 35%) (66). C'est donc parce que cette variabilité est décrite que les mesures désignées comme aberrantes ont été incluses dans l'analyse statistique. Cette variabilité interindividuelle pourrait représenter une limite importante à l'utilisation des mesures d'excitabilité corticale. En effet, ces mesures deviendraient futiles si leur variabilité interindividuelle masquait la variabilité induite par un traitement. Ce constat rendrait inutile les comparaisons intergroupes de ces mesures. L'ampleur de cette variabilité doit donc être précisée. La première étape de ce processus est d'utiliser une méthode de mesure rigoureuse et uniformisée pour s'affranchir de la variabilité induite par des techniques différentes d'enregistrement et de traitement des données. Ainsi, la même méthode précisément définie (61) est utilisée pour tous les patients inclus dans les protocoles de mesures d'excitabilité corticale au CHU de Grenoble.

Cette méthode limite également la variabilité intra individuelle. Cette variabilité est peu gênante pour l'analyse des résultats présentés dans cette thèse puisque les comparaisons sont intergroupes à différents temps de l'étude. Cependant, ces résultats de KETADep sont partiels et d'autres analyses porteront sur la variation de ces données par patient, en fonction du temps et du groupe d'étude. La limitation de la variabilité intra individuelle sera alors essentielle pour analyser ces données. Même si cette variabilité semble moins importante que la variabilité interindividuelle pour certaines mesures (la baseline et la CSP (65) (66)), elle est réduite par notre méthode de recueil des mesures d'excitabilité corticale par l'utilisation d'un logiciel de neuronavigation. Effectivement, cet outil indique la position de la bobine de stimulation par rapport à l'imagerie du patient en temps réel, ce qui permet de fixer cette position au-dessus du site de stimulation optimal. Ainsi, le même site cortical est stimulé d'une séance à l'autre pour le même patient. Notre équipe est à notre connaissance, la seule parmi les équipes étudiant l'excitabilité corticale, à utiliser la neuronavigation.

L'intérêt de cette rigueur méthodologique est d'évaluer la fiabilité et la reproductibilité des mesures d'excitabilité corticale. Elle permet aussi de comparer les données issues de patients inclus dans différents protocoles de recherche. Ainsi, il est prévu que les mesures des patients KETADep (dépression unipolaire) soient comparées à celles de patients bipolaires au cours d'un épisode dépressif majeur. Le but est d'évaluer les mesures d'excitabilité corticale comme biomarqueurs diagnostics de ces conditions (unipolaire/bipolaire).

Il est également prévu que les mesures des patients KETADep soient comparées à celles de sujets sains appariés en âge et en sexe. Cet objectif physiopathologique vise à préciser l'organisation des systèmes glutamatergique et GABAergique au cours de la dépression unipolaire. Ces résultats ne sont pas présentés ici parce que l'avancement de la constitution du groupe de sujets sains ne permet pas pour l'instant la réalisation de l'analyse.

Pour finir, une analyse intragroupe des mesures d'excitabilité corticale (groupe KV et groupe PV) essaiera de révéler des biomarqueurs prédictifs d'efficacité de la kétamine, de la kétamine + venlafaxine et de la venlafaxine. Les comparaisons de données porteront sur les mesures initiales (J-3). Au sein de chaque groupe, les mesures des patients en rémission à la fin du traitement (S6) seront comparées à celles des patients non en rémission (prédiction de l'efficacité de la kétamine + venlafaxine et de la venlafaxine seule). Pour le groupe KV, une analyse similaire comparera les patients atteignant la rémission au cours de la première semaine par rapport aux autres (prédiction de l'efficacité de la kétamine). Ces comparaisons intragroupes des mesures d'excitabilité corticale sont pratiquées dans d'autres essais cliniques en cours au CHU de Grenoble, par exemple, avant une cure de stimulations magnétiques transcrâniennes répétées (rTMS). L'intention de ces travaux est de pouvoir, en se basant sur les mesures d'excitabilité corticale, orienter les patients déprimés vers les prises en charge auxquelles ils seraient les plus susceptibles de répondre (traitement pharmacologique/neurostimulation).

Au total, ces premiers résultats de KETADEP sont préliminaires (8 patients sur 40) et partiels (d'autres analyses des données sont prévues). Ils sont donc pour l'instant peu informatifs et ne permettent pas d'étudier correctement les hypothèses du protocole par manque de puissance statistique. Néanmoins, ces premiers résultats sont encourageants puisqu'ils ne révèlent pas d'incohérence dans les hypothèses d'études. La poursuite du protocole permettra de remédier à cette situation, il est prévu que les 40 patients soient inclus d'ici l'année 2015.

5. Conclusion

L'étude KETADEP, dont l'objectif premier est d'améliorer les soins de l'épisode dépressif majeur, est actuellement en cours et les premiers résultats sont encourageants. La dépression majeure est un trouble fréquent et handicapant. Sa prévalence vie entière en population générale oscille entre 11,1% et 14,6% en fonction des régions du monde et il pourrait être la principale cause de morbidité/mortalité à travers le monde en 2030 (données de l'Organisation Mondiale de la Santé). De plus, l'efficacité des traitements antidépresseurs disponibles est limitée puisque l'objectif de traitement qui est la rémission clinique, n'est obtenu qu'après plusieurs semaines de traitement antidépresseur et seulement pour 30% des patients après un premier essai thérapeutique. A travers l'étude KETADEP, une nouvelle stratégie thérapeutique est testée pour améliorer les soins de l'épisode dépressif majeur. L'objectif est de potentialiser l'efficacité d'un traitement antidépresseur classique (la venlafaxine) par une administration unique de kétamine (0.5 mg/kg, IV, en 40 minutes) qui a montré à cette posologie un effet antidépresseur rapide et transitoire. Son efficacité à 24 heures d'une administration est comparable à celle des antidépresseurs classiques après plusieurs semaines de traitement et cet effet dure entre 7 et 15 jours.

Les résultats actuels sont partiels, ils ne portent que sur 8 patients sur 40 soit 20% de l'effectif total prévu. Ces 8 patients ont été randomisés de manière équilibrée entre les deux groupes d'étude. On observe au terme de l'étude, après 6 semaines de traitement, que 4 patients sur 4 ont atteint la rémission dans le groupe kétamine + venlafaxine (KV) contre 2 patients sur 4 dans le groupe placebo + venlafaxine (PV). On observe également que les patients du groupe KV sont plus longtemps en rémission au cours de la période de suivi par rapport aux patients du groupe PV : médiane = 14,5 jours (étendue = 23 jours) par rapport à 7 jours (étendue = 21 jours). Ces différences ne sont pas statistiquement significatives et peuvent être dues au hasard, mais sont cohérentes avec l'hypothèse que la kétamine augmente l'efficacité de la venlafaxine (effet synergique d'efficacité) et qu'elle raccourcit son délai d'action (effet synergique cinétique). La poursuite du protocole permettra de gagner en puissance statistique afin de mieux tester ces hypothèses.

KETADEP ne se limite pas à une évaluation clinique des patients. Des mesures d'excitabilité corticale après stimulation magnétique transcrânienne sont également réalisées à plusieurs temps de l'étude. Les mesures réalisées à 24 heures de l'injection de kétamine, soit au moment du pic théorique de son effet antidépresseur, visent à observer l'état des neurotransmissions glutamatergique et GABAergique à ce moment-là afin de préciser l'action pharmacologique qui soutient l'effet antidépresseur de la kétamine. Cet objectif physiopathologique s'inscrit dans un mouvement de recherche fondamental actuellement très actif. Son objectif est de comprendre l'action de la kétamine afin de développer de nouveaux traitements antidépresseurs d'efficacité proche de celle de la kétamine mais mieux tolérés. L'originalité de KETADEP est d'enrichir ces connaissances par des données issues de l'expérimentation humaine et non pas de l'expérimentation animale. A l'heure actuelle, les données préliminaires d'excitabilité corticale (8 patients) ne dégagent pas de différences significatives entre les deux groupes d'étude à J1. Comme les données cliniques,

l'avancement de l'étude permettra d'améliorer les conditions d'évaluation des hypothèses d'étude.

Les résultats présentés dans ce travail de thèse sont préliminaires et partiels. En effet, d'autres analyses des données cliniques et électrophysiologiques sont prévues. Ainsi, les données d'excitabilité corticale des patients KETADEP (épisode dépressif unipolaire) seront comparées à des mesures d'excitabilité corticale de patients présentant un épisode dépressif majeur bipolaire et à des mesures enregistrées chez des sujets sains. L'objectif est de pouvoir différencier ces conditions (bipolaire/unipolaire) grâce à ces mesures. D'autre part, des analyses intergroupes des mesures d'excitabilité corticale seront faites afin de repérer des marqueurs prédictifs d'efficacité de la kétamine + venlafaxine et de la venlafaxine seule en comparant ces mesures entre répondeurs et non répondeurs au sein de chaque groupe. Enfin, l'analyse des données cliniques du groupe placebo + venlafaxine enrichira la littérature sur la cinétique de l'effet antidépresseur de la venlafaxine, particulièrement lors des 15 premiers jours de traitement.

Au total, ces premiers résultats sont encourageants et confirment les hypothèses cliniques et physiopathologiques de KETADEP. Le protocole se poursuit, il est prévu qu'il soit complété en 2015.

**Evaluer l'efficacité de l'association d'une injection de kétamine et de la venlafaxine dans l'épisode dépressif majeur sévère durant six semaines
« KETADEP »**

THESE SOUTENUE PAR : Pierre Courvoisier

CONCLUSION

L'étude KETADEP, dont l'objectif premier est d'améliorer les soins de l'épisode dépressif majeur, est actuellement en cours et les premiers résultats sont encourageants. La dépression majeure est un trouble fréquent et handicapant. Sa prévalence vie entière en population générale oscille entre 11,1% et 14,6% en fonction des régions du monde et il pourrait être la principale cause de morbidité/mortalité à travers le monde en 2030 (données de l'Organisation Mondiale de la Santé). De plus, l'efficacité des traitements antidépresseurs disponibles est limitée puisque l'objectif de traitement qui est la rémission clinique, n'est obtenu qu'après plusieurs semaines de traitement antidépresseur et seulement pour 30% des patients après un premier essai thérapeutique. A travers l'étude KETADEP, une nouvelle stratégie thérapeutique est testée pour améliorer les soins de l'épisode dépressif majeur. L'objectif est de potentialiser l'efficacité d'un traitement antidépresseur classique (la venlafaxine) par une administration unique de kétamine (0.5 mg/kg, IV, en 40 minutes) qui a montré à cette posologie un effet antidépresseur rapide et transitoire. Son efficacité à 24 heures d'une administration est comparable à celle des antidépresseurs classiques après plusieurs semaines de traitement et cet effet dure entre 7 et 15 jours.

Les résultats actuels sont partiels, ils ne portent que sur 8 patients sur 40 soit 20% de l'effectif total prévu. Ces 8 patients ont été randomisés de manière équilibrée entre les deux groupes d'étude. On observe au terme de l'étude, après 6 semaines de traitement, que 4 patients sur 4 ont atteint la rémission dans le groupe kétamine + venlafaxine (KV) contre 2 patients sur 4 dans le groupe placebo + venlafaxine (PV). On observe également que les patients du groupe KV sont plus longtemps en rémission au cours de la période de suivi par rapport aux patients du groupe PV : médiane = 14,5 jours (étendue = 23 jours) par rapport à 7 jours (étendue = 21 jours). Ces différences ne sont pas statistiquement significatives et peuvent être dues au hasard, mais sont cohérentes avec l'hypothèse que la kétamine augmente l'efficacité de la venlafaxine (effet synergique d'efficacité) et qu'elle raccourcit son délai d'action (effet synergique cinétique). La poursuite du protocole permettra de gagner en puissance statistique afin de mieux tester ces hypothèses.

KETADEP ne se limite pas à une évaluation clinique des patients. Des mesures d'excitabilité corticale après stimulation magnétique transcrânienne sont également réalisées à plusieurs temps de l'étude. Les mesures réalisés à 24 heures de l'injection de kétamine, soit au moment du pic théorique de son effet antidépresseur, visent à observer l'état des neurotransmissions glutamatergique et GABAergique à ce moment-là afin de préciser l'action pharmacologique qui soutient l'effet antidépresseur de la kétamine. Cet objectif physiopathologique s'inscrit dans un mouvement de recherche fondamentale

actuellement très actif. Son objectif est de comprendre l'action de la kétamine afin de développer de nouveaux traitements antidépresseurs d'efficacité proche de celle de la kétamine mais mieux tolérés. L'originalité de KETADEP est d'enrichir ces connaissances par des données issues de l'expérimentation humaine et non pas de l'expérimentation animale. A l'heure actuelle, les données préliminaires d'excitabilité corticale (8 patients) ne dégagent pas de différences significatives entre les deux groupes d'étude à J1. Comme les données cliniques, l'avancement de l'étude permettra d'améliorer les conditions d'évaluation des hypothèses d'étude.

Les résultats présentés dans ce travail de thèse sont préliminaires et partiels. En effet, d'autres analyses des données cliniques et électrophysiologiques sont prévues. Ainsi, les données d'excitabilité corticale des patients KETADEP (épisode dépressif unipolaire) seront comparées à des mesures d'excitabilité corticale de patients présentant un épisode dépressif majeur bipolaire et à des mesures enregistrées chez des sujets sains. L'objectif est de pouvoir différencier ces conditions (bipolaire/unipolaire) grâce à ces mesures. D'autre part, des analyses intergroupes des mesures d'excitabilité corticale seront faites afin de repérer des marqueurs prédictifs d'efficacité de la kétamine + venlafaxine et de la venlafaxine seule en comparant ces mesures entre répondeurs et non répondeurs au sein de chaque groupe. Enfin, l'analyse des données cliniques du groupe placebo + venlafaxine enrichira la littérature sur la cinétique de l'effet antidépresseur de la venlafaxine, particulièrement lors des 15 premiers jours de traitement.

Au total, ces premiers résultats sont encourageants et confirment les hypothèses cliniques et physiopathologiques de KETADEP. Le protocole se poursuit, il est prévu qu'il soit complété en 2015.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 12/8/2013

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE

J.P. ROMANET



PROFESSEUR BOUGEROL

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several sweeping strokes.

6. Bibliographie

1. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011;9(1):90.
2. Mathers C, Fat DM, Boerma JT. The global burden of disease: 2004 update [Internet]. World Health Organization; 2008
3. Guelfi J-D, Rouillon F. Manuel de psychiatrie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012.
4. Stahl S-M. Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. 2e édition. Médecine Sciences Publications; 2010.
5. Missa J-N. Le hasard, ferment des psychotropes. *La recherche.* 31 mars 2007;
6. Lôo H, Galinowski A, Poirier M-F, Hartmann F, Krebs M-O, Chauchot F, et al. Antidépresseurs. Historique. *EMC - Psychiatr.* oct 2004;1(4):243-245.
7. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med.* nov 1995;25(6):1171-1180.
8. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord.* sept 1998;50(2-3):97-108.
9. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR* D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep.* 2007;9(6):449-59.
10. Gourion D. [Antidépresseurs et leur début d'action: un enjeu clinique, méthodologique et pronostic]. *Encephale.* janv 2008;34(1):73-81.
11. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology.* févr 1982;56(2):119-136.
12. Domino EF. Taming the ketamine tiger. 1965. *Anesthesiology.* sept 2010;113(3):678-684.
13. Strayer RJ, Nelson LS. Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults. *Am J Emerg Med.* nov 2008;26(9):985-1028.
14. De La Torre R. Commentary on Morgan et al. (2010): ketamine abuse: first medical evidence of harms we should confront. *Addict Abingdon Engl.* janv 2010;105(1):134-135.
15. Layer RT, Popik P, Olds T, Skolnick P. Antidépresseur-like actions of the polyamine site NMDA antagonist, eliprodil (SL-82.0715). *Pharmacol Biochem Behav.* nov 1995;52(3):621-627.

16. Nowak G, Trullas R, Layer RT, Skolnick P, Paul IA. Adaptive changes in the N-methyl-D-aspartate receptor complex after chronic treatment with imipramine and 1-aminocyclopropanecarboxylic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* juin 1993;265(3):1380-1386.
17. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 15 févr 2000;47(4):351-354.
18. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry.* août 2006;63(8):856-864.
19. Aan Het Rot M, Zarate CA Jr, Charney DS, Mathew SJ. Ketamine for depression: where do we go from here? *Biol Psychiatry.* 1 oct 2012;72(7):537-547.
20. Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. Effects of Intravenous Ketamine on Explicit and Implicit Measures of Suicidality in Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry.* sept 2009;66(5):522-526.
21. DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA, et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* déc 2010;71(12):1605-1611.
22. Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesth Analg.* 2002;95(1):114-8.
23. Ostroff R, Gonzales M, Sanacora G. Antidepressant effect of ketamine during ECT. *Am J Psychiatry.* juill 2005;162(7):1385-1386.
24. Goforth HW, Holsinger T. Rapid relief of severe major depressive disorder by use of preoperative ketamine and electroconvulsive therapy. *J ECT.* mars 2007;23(1):23-25.
25. Yalcin S, Aydoğan H, Selek S, Kucuk A, Yuce HH, Karababa F, et al. Ketofol in electroconvulsive therapy anesthesia: two stones for one bird. *J Anesth.* août 2012;26(4):562-567.
26. Abdallah CG, Fasula M, Kelmendi B, Sanacora G, Ostroff R. Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting. *J ECT.* sept 2012;28(3):157-161.
27. Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, Stern J, Parides MK, Aan Het Rot M, et al. Rapid and Longer-Term Antidepressant Effects of Repeated Ketamine Infusions in Treatment-Resistant Major Depression. *Biol Psychiatry.* 26 juill 2012;
28. Ibrahim L, Diazgranados N, Franco-Chaves J, Brutsche N, Henter ID, Kronstein P, et al. Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs add-on riluzole: results from a 4-week, double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* mai 2012;37(6):1526-1533.

29. Kollmar R, Markovic K, Thürauf N, Schmitt H, Kornhuber J. Ketamine followed by memantine for the treatment of major depression. *Aust N Z J Psychiatry*. févr 2008;42(2):170.
30. Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol*. juin 1983;79(2):565-575.
31. Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. The role of the tripartite glutamatergic synapse in the pathophysiology and therapeutics of mood disorders. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry*. oct 2009;15(5):525-539.
32. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov*. mai 2008;7(5):426-437.
33. Sheldon AL, Robinson MB. The role of glutamate transporters in neurodegenerative diseases and potential opportunities for intervention. *Neurochem Int*. déc 2007;51(6-7):333-355.
34. Pilc A, Wierońska JM, Skolnick P. Glutamate-based antidepressants: preclinical psychopharmacology. *Biol Psychiatry*. 15 juin 2013;73(12):1125-1132.
35. Krystal JH, Sanacora G, Duman RS. Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. *Biol Psychiatry*. 15 juin 2013;73(12):1133-1141.
36. Li N, Lee B, Liu R-J, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 20 août 2010;329(5994):959-964.
37. Liu R-J, Lee FS, Li X-Y, Bambico F, Duman RS, Aghajanian GK. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*. 1 juin 2012;71(11):996-1005.
38. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng P, et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*. 7 juill 2011;475(7354):91-95.
39. Monteggia LM, Gideons E, Kavalali ET. The role of eukaryotic elongation factor 2 kinase in rapid antidepressant action of ketamine. *Biol Psychiatry*. 15 juin 2013;73(12):1199-1203.
40. Adachi M, Barrot M, Autry AE, Theobald D, Monteggia LM. Selective loss of brain-derived neurotrophic factor in the dentate gyrus attenuates antidepressant efficacy. *Biol Psychiatry*. 1 avr 2008;63(7):642-649.
41. Monteggia LM, Barrot M, Powell CM, Berton O, Galanis V, Gemelli T, et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 20 juill 2004;101(29):10827-10832.

42. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*. 5 oct 2012;338(6103):68-72.
43. Maeng S, Zarate CA Jr, Du J, Schloesser RJ, McCammon J, Chen G, et al. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biol Psychiatry*. 15 févr 2008;63(4):349-352.
44. Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U. *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. Oxford; New York: Oxford University Press; 2008.
45. Croarkin PE, Nakonezny PA, Husain MM, Melton T, Buyukdura JS, Kennard BD, et al. Evidence for increased glutamatergic cortical facilitation in children and adolescents with major depressive disorder. *JAMA Psychiatry Chic Ill*. mars 2013;70(3):291-299.
46. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. nov 1993;471:501-519.
47. McCormick DA. GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. *J Neurophysiol*. nov 1989;62(5):1018-1027.
48. Ziemann U. Intracortical inhibition and facilitation in the conventional paired TMS paradigm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;51:127-136.
49. Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. août 2004;115(8):1717-1729.
50. Ilic TV, Korchounov A, Ziemann U. Complex modulation of human motor cortex excitability by the specific serotonin re-uptake inhibitor sertraline. *Neurosci Lett*. 15 févr 2002;319(2):116-120.
51. Ziemann U. Pharmacology of TMS. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2003;56:226-231.
52. Münchau A, Langosch JM, Gerschlager W, Rothwell JC, Orth M, Trimble MR. Mirtazapine increases cortical excitability in healthy controls and epilepsy patients with major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2005;76(4):527-533.
53. Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology*. nov 1998;51(5):1320-1324.
54. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Pilato F, Zito G, et al. Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*. 1 mars 2003;547(Pt 2):485-496.
55. Perry EB Jr, Cramer JA, Cho H-S, Petrakis IL, Karper LP, Genovese A, et al. Psychiatric safety of ketamine in psychopharmacology research. *Psychopharmacology (Berl)*. juin 2007;192(2):253-260.

56. Morgan CJA, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addict Abingdon Engl.* janv 2010;105(1):121-133.
57. Lai Y, Wu S, Ni L, Chen Z, Li X, Yang S, et al. Ketamine-associated urinary tract dysfunction: an underrecognized clinical entity. *Urol Int.* 2012;89(1):93-96.
58. Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Davis JM, Mann JJ. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry.* juin 2012;69(6):572-579.
59. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* mars 2001;178:234-241.
60. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* mai 2002;180:396-404.
61. Harquel S, Bécu M, Chauvin A, Guyader N, Marendaz C. CortExTool: a signal processing toolbox for cortical excitability by transcranial magnetic stimulation. 11th Meet Fr Neurosci Soc. 2013;
62. Radhu N, de Jesus DR, Ravindran LN, Zanjani A, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* juill 2013;124(7):1309-1320.
63. Sos P, Klirova M, Novak T, Kohutova B, Horacek J, Palenicek T. Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34(4):287-293.
64. Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg APP, van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry.* mars 2009;70(3):344-353.
65. Van der Kamp W, Zwinderman AH, Ferrari MD, van Dijk JG. Cortical excitability and response variability of transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* mars 1996;13(2):164-171.
66. Orth M, Rothwell JC. The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* mai 2004;115(5):1076-1082.
67. Aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 15 janv 2010;67(2):139-145.

68. Favre S, Aubry J-M, Gex-Fabry M, Ragama-Pardos E, McQuillan A, Bertschy G. [Translation and validation of a French version of the Young Mania Rating Scale (YMRS)]. *Encephale*. déc 2003;29(6):499-505.

Annexe I : Critères d'inclusion et d'exclusion

L'éligibilité à participer à l'étude des patients est évaluée selon les critères suivants :

Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 18 ans ou plus,
- Présentant un épisode dépressif isolé ou récurrent unipolaire,
- Répondant au diagnostic d'épisode dépressif majeur sévère selon les critères du DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition) : score MADRS \geq 20,
- Absence de traitement par kétamine à visée antalgique ou anesthésique au cours des 6 derniers mois,
- Affilié (ou bénéficiaire) à un régime de sécurité sociale
- Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion :

- Contre-indication à l'administration de kétamine ou à un traitement par venlafaxine ;
- Echec d'un traitement par venlafaxine de l'épisode actuel (minimum de 150 mg pendant 15 jours) ;
- Diagnostic selon l'axe I du DSM IV de trouble bipolaire (type I, II ou III), trouble schizo-affectif, schizophrénie, abus d'alcool et/ou d'autre toxique non sevré depuis au moins 6 mois ;
- Episode dépressif majeur avec symptômes psychotiques ;
- Episode actuel résistant au stade V selon la classification de Thase et Rush (échec d'une cure d'ECT bilatérale) ;
- Episode dépressif majeur présentant des critères de gravité (risque suicidaire important soit un score MADRS-SI \geq 5 ; complications de décubitus ; hydratation intraveineuse) ;
- Episode actuellement traité par fluoxétine (car demi-vie d'élimination longue qui entraîne une persistance du produit dans l'organisme pendant 5 à 6 semaines après l'arrêt du traitement. Cette durée est incompatible avec la réalisation d'un wash out) ;
- Patients hospitalisés sans leur consentement (HDT, HO) ou sous mesure de protection juridique (tutelle, curatelle) ;
- Affection organique susceptible d'affecter les capacités cognitives et les structures cérébrales (ex : infection par le VIH, SEP, lupus, maladie de Parkinson, épilepsie, démences...) ou en décompensation ;
- Grossesse ou allaitement en cours.

Critère de non-inclusion spécifique à la TMS :

- Matériel prothétique ou corps étrangers contre-indiquant la TMS (pacemaker, défibrillateur implantable, matériel prothétique cochléaire, etc.).

Annexe II : description des échelles d'évaluation psychométrique

- L'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) :

L'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) est une échelle d'hétéro-évaluation de l'intensité de l'état dépressif en 10 items. Elle est courte et d'un emploi relativement facile. Elle fournit un bon indice de gravité globale de la dépression et elle est sensible aux changements. Une limite de cette échelle d'évaluation est qu'elle n'apprécie pas la dimension du ralentissement moteur.

- L'impression clinique globale (CGI) :

L'Impression Clinique Globale concerne l'évaluation ponctuelle de la gravité de la maladie, l'évaluation de l'amélioration globale, ainsi que la mesure de l'index thérapeutique. L'item de la gravité de la maladie est une bonne mesure globale de l'état actuel du patient et permet de se faire une idée précise de l'état du patient aux différentes visites. L'impression globale de l'amélioration permet d'apprécier l'évolution de l'état du patient. L'index thérapeutique permet de mesurer l'effet du médicament en décrivant le degré d'efficacité thérapeutique et les effets secondaires.

- Echelle de gravité de l'anxiété de COVI (COVI) :

Présentée en 1979, cette échelle était conçue initialement pour un usage chez des sujets ambulatoires (Lipman et Covi, 1976) et des volontaires symptomatiques (Covi et al., 1976). Elle est composée de trois items qui décrivent l'anxiété à travers le discours du sujet, son comportement et les plaintes somatiques exprimées. Il s'agit donc d'une évaluation globale mais fine, précisant, dans trois domaines essentiels, l'évaluation du cotateur sur la gravité en lui fournissant les éléments sur lesquels se baser.

- Brief psychiatric rating scale (BPRS+) :

La BPRS est une échelle de psychopathologie générale comportant 18 items et destinée initialement à mesurer la sévérité de l'atteinte symptomatique dans les psychoses fonctionnelles. Dans la forme originelle de l'instrument, l'intensité des items est cotée de 1 à 7. Le mode de passation habituel de la BPRS correspond à un examen psychiatrique classique, bien que des modalités d'entretien semi-structuré aient pu être élaborées. La structure factorielle de la BPRS s'est révélée d'une remarquable stabilité au cours d'analyse de populations différentes. De même que dans l'étude de Rot (67), nous limitons l'investigation aux 4 items les plus sensibles à l'évaluation des symptômes psychotomimétiques (méfiance, hallucinations, pensée inhabituelle et désorganisation). Il s'agit d'items explorant les manifestations psychotiques.

- Young mania rating scale (YMRS) :

La Young mania rating scale est l'échelle d'hétéro-évaluation la plus utilisée pour apprécier l'intensité de symptômes de manie. Elle présente une bonne sensibilité au changement et est facile d'utilisation. Il existe une version française validée de cette échelle (68). Cette échelle a démontré son intérêt pour apprécier l'intensité des symptômes psychotomimétiques (19).

- Echelle des effets indésirables (UKU) :

L'échelle d'effets indésirables permet l'enregistrement des effets indésirables les plus communément observés. L'analyse item par item tient compte de la nature des effets constatés, de leur intensité et de leur date d'apparition au cours du traitement. L'échelle prévoit que soient notés en outre le degré d'imputabilité estimé pour chaque effet et l'évaluation globale de l'interférence des effets observés avec la vie quotidienne du patient. L'échelle UKU est constituée de 48 items cotés en 4 degrés d'intensité clairement définis et en 3 degrés d'imputabilité. Dix variables correspondent à des effets secondaires psychiques, 8 à des signes neurologiques, 11 à des troubles neurovégétatifs et 19 à des troubles divers : cutanés, pondéraux, sexuels et gynécologiques, maux de tête et dépendance (psychique et physique).

Annexe III : description d'une séance d'excitabilité corticale

La passation d'une séance d'excitabilité corticale dure environ 50 mn (10 mn d'installation et 20 mn par hémisphère). Au total, une centaine de stimulations magnétiques sont délivrées par hémisphère.

Pendant la passation, le patient est assis dans un fauteuil et porte un bonnet de bain pour maintenir les cheveux. Les mains reposent sur les cuisses, paumes vers le haut. On demande au patient de relâcher au maximum les muscles des bras, afin de ne pas bruite le signal électromyographique. Trois électrodes enregistrent les PEMs du muscle premier interosseux dorsal controlatéral à l'hémisphère stimulé : une sur la partie proximale antérieure de l'index, l'autre sur la face dorsale du muscle premier interosseux dorsal et la dernière au niveau de l'extrémité distale du cubitus, servant de référence.

L'examen requiert la présence de deux expérimentateurs : l'un gère le Keypoint et l'enregistrement des PEMs tandis que l'autre contrôle la position de la bobine via le neuronavigateur. Pour chaque hémisphère, cinq phases se succèdent :

- La titration

La titration consiste à rechercher le site de stimulation à même de produire un PEM d'intensité maximale au niveau du premier interosseux dorsal. Cette phase de recherche est facilitée par le système de neuronavigation : le système Localite montre la position et l'inclinaison exacte de la bobine par rapport à l'imagerie du patient (IRM ou template). Quand une réponse électromyographique optimale est obtenue, l'expérimentateur enregistre la position stimulée sur le neuronavigateur, ce qui permet de stimuler le même site à chaque séance et rend plus fiable la comparaison intra-sujet.

- Détermination du seuil moteur au repos (RMT)

Le RMT correspond à la plus petite intensité de stimulation permettant d'obtenir une amplitude de réponse PEM supérieure ou égale à 50 μ V dans 50% des essais (Rossini et al., 1999). Pour ce faire, nous utilisons le logiciel TMS Motor Threshold Assessment Tool (TMTAT 2.0) (Awiszus & Borckardt, 2011), qui se base sur une procédure de calcul de seuil adaptatif MLS-PEST (maximum-likelihood strategy using parameter estimation by sequential testing) qui permet d'estimer de manière fiable le RMT en une trentaine d'essais.

- Mesures de baseline consécutives (en block)

Pendant cette phase, 10 stimulations magnétiques sont réalisées à une intensité supraliminaire de 120% du RMT.

- Excitabilité intracorticale (base du calcul de l'ICI et l'ICF)

Pour cette phase, 2 types de stimulations sont utilisées : des stimulations simple et double. Pour les stimulations double (Kujirai et al., 1993) la première stimulation « conditionnante » est à 80% du RMT. La seconde stimulation « test » est à 120% du RMT. L'écart inter-stimuli (ISI) est de 2 ou 15 ms (ICI et ICF, respectivement). Au total, 30 stimulations sont délivrées : 10 single-pulse à 120% RMT (baseline), 10 double-pulses ISI 2 ms et 10 double-pulses ISI 15 ms. L'ordre des 30 stimulations est aléatoire.

- Période de silence cortical (CSP)

La période de silence cortical est définie comme l'extinction de l'activité électromyographique d'un muscle contracté volontairement suite à une stimulation corticale. Pour ce faire, on demande au sujet de serrer le dynamomètre à la moitié de sa force maximale avec la pince pouce-index : une jauge, réglée préalablement sur la force maximale du sujet lui permet de réguler en direct la force qu'il exerce sur le dynamomètre. Après 5 secondes, on envoie une stimulation à 120% du RMT, qui perturbe le mouvement du sujet. On demande au sujet de maintenir la pression exercée puis de relâcher après quelques secondes.

Annexe IV : description de la population (données à J-3)

Tableau 2 : description des données anamnestiques de la population.

Caractéristiques	Médiane de la population	Médiane de l'échantillon KV	Médiane de l'échantillon PV	Test statistique
Sexe	F = 5 et H = 3	F = 2 et H = 2	F = 3 et H = 1	OR = 0.38 IC 95% [0.0043 ; 12.69] ; p = 1 (F)
Age	56,5 ans (25)	55,5 (23)	60,5 (16)	U = 8 ; p = 1 (MW)
Nb d'EDM	2 épisodes (4)	2 épisodes (2)	3 épisodes (4)	U = 6 ; p = 0.640 (MW)
Durée de l'EDM actuel	15 mois (25)	9,5 mois (24)	17,5 mois (15)	U = 4 ; p = 0.343 (MW)

Tableau 2 : les scores entre parenthèses correspondent aux étendues de distribution des données ; F=test exact de Fischer ; MW = test de Mann-Whitney.

Tableau 3 : description des données psychométriques de la population.

Caractéristiques	Médiane de la population	Médiane de l'échantillon KV	Médiane de l'échantillon PV	Test statistique
Score MADRS	24 (17)	23,5 (4)	33,5 (16)	U = 3 ; p=0.191 (MW)
Score CGI	4.5 (2)	4 (1)	5 (2)	U = 2.5 ; p=0.206 (MW)
Score COVI	4 (7)	3 (5)	4,5 (6)	U = 5 ; p=0.465 (MW)
Score UKU	19 (12)	16,5 (12)	27 (12)	U = 2.5 ; p=0.284 (MW)
Score UKU (sans items psychiques)	11 (14)	8 (15)	15 (9)	U = 4 ; p=0.629 (MW)
Score YMRS	1,5 (3)	0,5 (2)	2 (2)	U = 2.5 ; p=0.134 (MW)
Score BPRS+	4 (0)	4 (0)	4 (0)	U = 8 ; p non calculable (MW)

Tableau 3 : les scores entre parenthèses correspondent aux étendues de distribution des données ; MW = test de Mann-Whitney.

Tableau 4 : description des données électrophysiologiques de la population.

Caractéristiques	Médiane de la population	Médiane de l'échantillon KV	Médiane de l'échantillon PV	Test statistique
RMT (%)	56,25 (27,5)	52,25 (3)	50,75 (14)	U = 3 ; p=0.2 (MW)
Baseline (mV)	2199 (2811)	1412 (1569)	1072 (2811)	U = 5 ; p=0.486 (MW)
ICI (%)	-43,6 (49,6)	-56,9 (26,4)	-73,7 (29,8)	U = 2 ; p=0.114 (MW)
ICF (%)	30,6 (106,8)	29,6 (58,2)	11,3 (96,7)	U = 4 ; p = 0.343
CSP (ms)	84 (73)	71 (44)	65 (61)	U = 5 ; p=0.486 (MW)

Tableau 4 : les scores entre parenthèses correspondent aux étendues de distribution des données ; MW = test de Mann-Whitney.

Annexe V : mesures d'excitabilité corticale à J-3

Dans l'annexe V sont représentées les valeurs des mesures d'excitabilité corticale à J-3 pour tous les patients. Ainsi, tous les résultats d'excitabilité corticale discutés sont présentés.

- **Seuil moteur (RMT)**

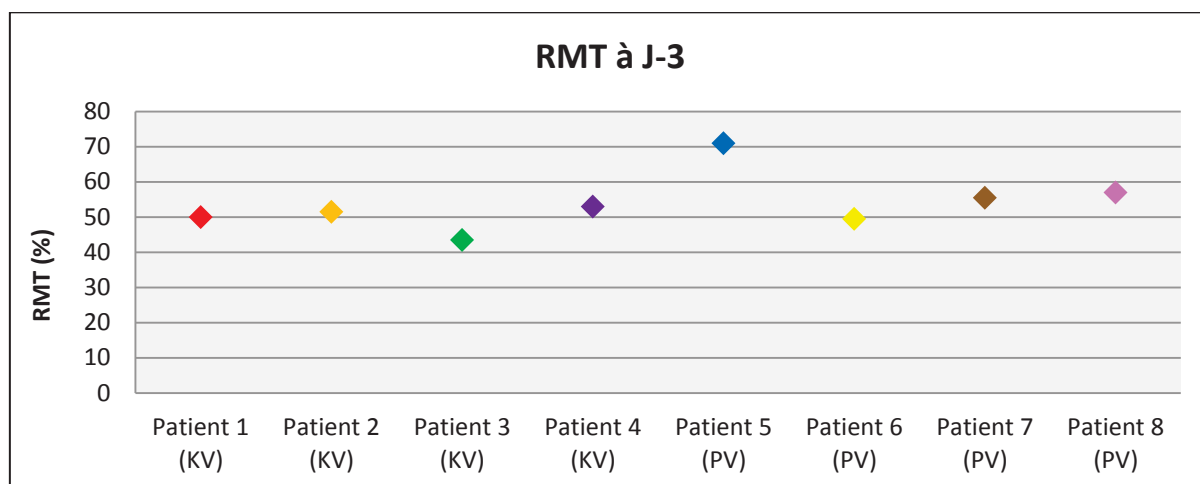


Figure 16 : représentation des valeurs du RMT pour chaque patient à J-3.

- **Baseline**

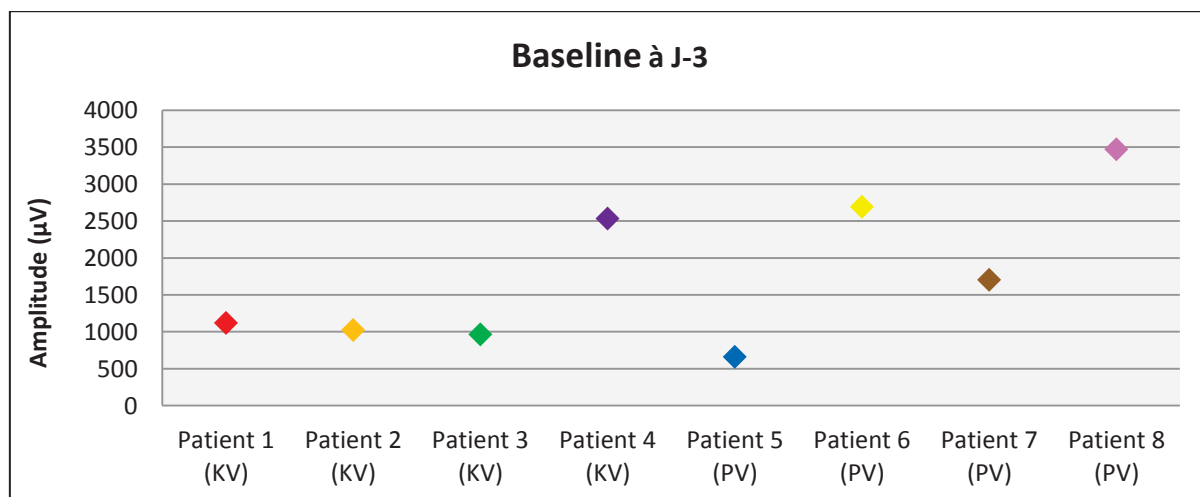


Figure 17 : représentation des valeurs de baseline pour chaque patient à J-3.

- **Inhibition intracorticale (ICI)**

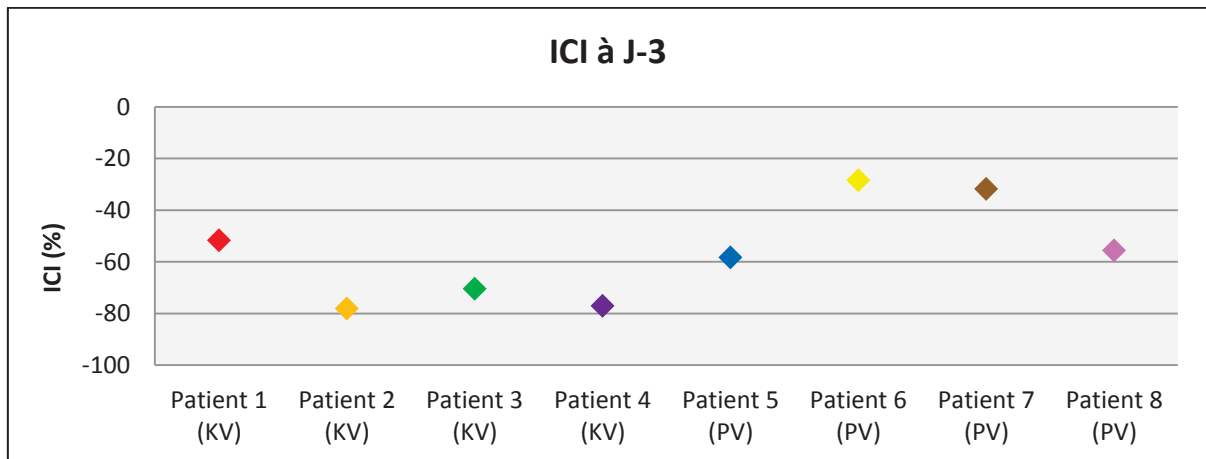


Figure 18 : représentation des valeurs d'ICI pour chaque patient à J-3.

- **Facilitation intracorticale (ICF)**

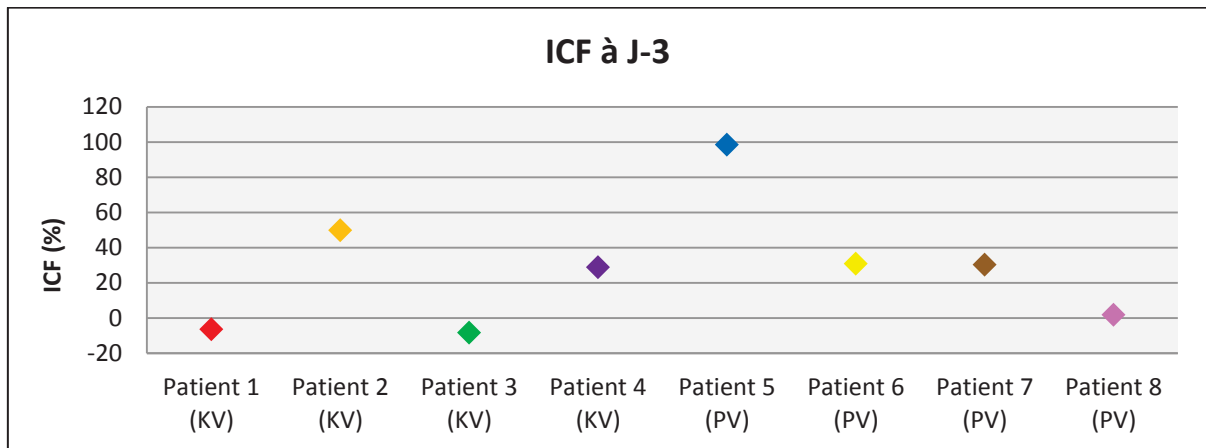


Figure 19 : représentation des valeurs d'ICF pour chaque patient à J-3.

- **Période de silence corticale**

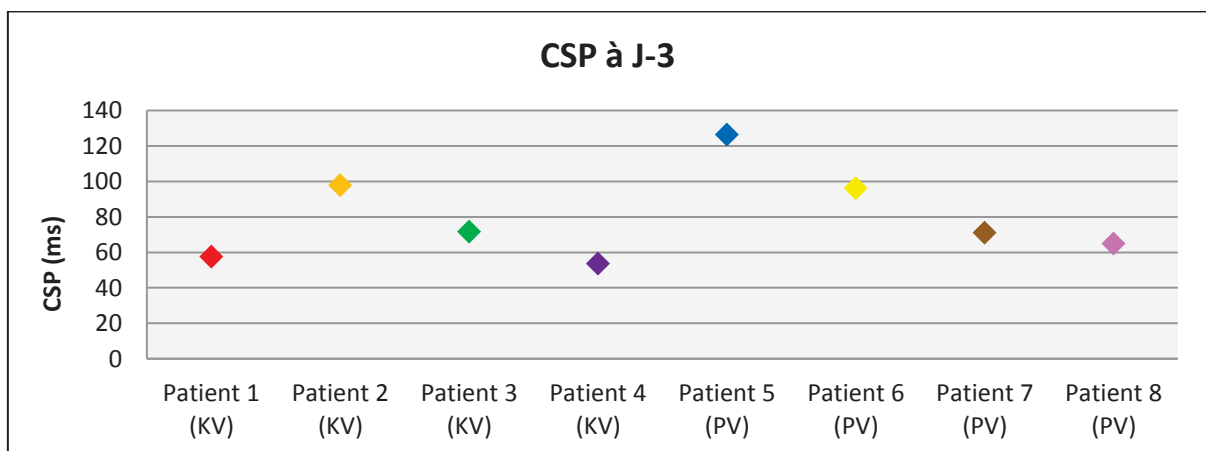
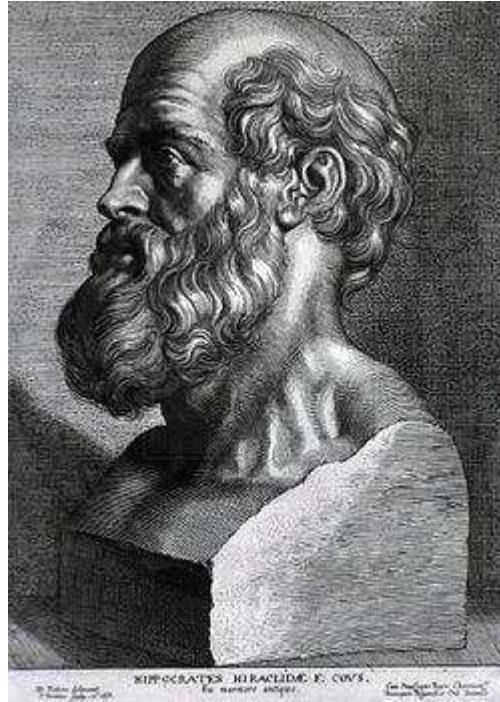


Figure 20 : représentation des valeurs de CSP pour chaque patient à J-3.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.