



HAL
open science

Étude naturaliste observationnelle sur les effets secondaires dissociatifs de l'Eskétamine dans la dépression résistante

Stefan-Claudiu Vasile

► **To cite this version:**

Stefan-Claudiu Vasile. Étude naturaliste observationnelle sur les effets secondaires dissociatifs de l'Eskétamine dans la dépression résistante. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03114019

HAL Id: dumas-03114019

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03114019>

Submitted on 18 Jan 2021

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.

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE



ÉTUDE NATURALISTE OBSERVATIONNELLE SUR LES EFFETS SECONDAIRES
DISSOCIATIFS DE L'ESKÉTAMINE DANS LA DÉPRESSION RÉSISTANTE

THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE

Présentée et soutenue à la Faculté de Médecine de Nice

Le 3 décembre 2020

Par Ștefan-Claudiu VASILE, né le 28 décembre 1991 à Râmnicu Vâlcea, Roumanie

Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine

Spécialité : Psychiatrie

JURY :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Michel BENOIT

Assesseurs : Monsieur le Professeur Guy DARCOURT

Monsieur le Professeur Philippe ROBERT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur David SZEKELY

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

**Pédagogie
Recherche
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique
Pr. DELLAMONICA jean
M. JOUAN Robin**

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS

Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

**M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel**

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Géraud	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIJMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSÉ Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Benoit

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. J'ai découvert cette belle spécialité sous votre coordination bienveillante et toujours pleine d'optimisme. Votre jugement clinique, l'esprit d'observation et l'attitude empathique continuent à m'inspirer dans mon développement comme médecin. Soyez assuré de mon profond respect et considération.

A Monsieur le Professeur Darcourt

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse. Votre sagesse et surtout votre ouverture d'esprit m'ont poussé à lâcher mes réticences pour découvrir des différentes manières de penser et de pas arrêter de chercher la connaissance scientifique. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde admiration.

A Monsieur le Professeur Robert

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse. Votre esprit critique, votre analyse systématique et votre expérience dans le domaine de la recherche m'ont déterminé à toujours améliorer mon raisonnement. Veuillez trouver l'assurance de ma profonde considération.

A Monsieur le Docteur Szekely

David, je vous remercie énormément d'avoir accepté de diriger ma thèse dans des conditions imprévues qui viennent un peu à l'encontre de votre esprit critique que j'apprécie beaucoup. J'ai eu l'occasion de découvrir une formation riche à vos côtés et de consolider et affiner mes connaissances en fin d'internat. Votre professionnalisme m'inspire de continuer dans cette dynamique toute au long de ma future carrière pour garder un niveau élevé de ma pratique.

Aux enseignants de la Faculté de Médecine de l'Université « Carol Davila » de Bucarest

Grâce à vous j'ai découvert la médecine et j'ai formé mes bases de connaissances médicales générales pour pouvoir démarrer cette étape de spécialisation dans la psychiatrie.

A Florentina, on a grandi ensemble, on a traversé ensemble cette transition difficile à âge adulte et tu m'as poussé vers cette aventure dans un nouvel pays. Merci d'être toujours à mes côtés et de ton amour. Tu me complètes et je vais continuer de profiter de chaque moment passé avec toi pour toujours. Te iubesc !

Părinților mei, vă mulțumesc pentru iubirea și susținerea necondiționată cât și pentru încrederea pe care ați acordat-o deciziilor mele nebune, și pe care mi le dăruiați în continuare după atâția ani. Aștept ziua în care să vă am cât mai aproape. « A mes parents, je vous remercie pour votre affection, votre soutien inconditionné et votre confiance dans mes projets improbables, et que vous continuez à me montrer tout ça aussi fort depuis tous ces années. J'ai hâte de vous avoir plus proches. »

A ma belle-famille, je vous remercie de votre confiance et de votre accueil. Merci également pour le soutien, la bienveillance et votre aide pendant toutes ces années.

A mes grands-parents, je vous remercie d'avoir été aussi présents pendant mon enfance et d'avoir soutenu mes parents. Vous m'avez guidé pour définir la moralité et grâce à vous je suis un meilleur homme aujourd'hui.

A Radu, Andrei, Tudor, Liviu et Iustin, je vous remercie d'avoir partagé les six premières années de médecine qu'on a découvert ensemble et qu'on s'est chacun encouragé pour savoir davantage.

A Ionut et Miruna, je vous ai rencontré en France et vous m'avez facilité cette transition difficile en me rappelant toujours de notre Roumanie natale.

A Robin, Florent, Kimberley, Marion, Izza, Ariel, Leonor, et tous mes autres co-internes, merci pour votre accueil et votre patience.

A Dr Larrouy, Camille, tu as ouvert mon parcours d'internat, je te remercie pour ta bienveillance, ton accueil et ta patience. Merci pour inaugurer ma formation dans cette spécialité et pour tes bases sur l'alliance thérapeutique.

A Dr Masaguer, Frédéric, je vous remercie pour votre formation et la bienveillance montrée pour la fragilité des personnes âgés aussi vulnérables.

A Dr Orłowski et la petite équipe de liaison, Magalie, je te remercie pour ton accueil, ta formation, ton partage de connaissances. J'apprécie ton analyse systématique, ton perfectionnisme dans l'analyse globale du patient surtout dans un contexte si intriqué comme la psychiatrie de liaison.

Aux Dr Gugenheim, Dr Ettore et le reste de l'équipe des pavillon M et G , Laurent et Eric, je vous rencontre quand mon parcours dans cette spécialité devient plus approfondi et j'en profite de votre guidage pour mieux affiner les subtilités du métier. Ensuite la crise sanitaire nous tombe dessus ce qui est une provocation à une autre niveau et j'en profite de votre expérience et de soutien d'équipe pour affronter cette période difficile.

A l'équipe du CAP, j'ai passé beaucoup des gardes stimulantes et formatrices dans votre structure et je vous remercie à vous et tous les médecins séniors que j'ai rencontrés pour votre accueil et professionnalisme.

A Audrey et Delphine, aux Dr Kammoun et Dr Paquin, je vous remercie pour votre accueil incroyable, votre bienveillance et pour vos connaissances relationnelles et de travail et équipe. Je tiens à remercier à nouveau à Dr Szekely qui fait partie de cette équipe.

A Dr Loftus et toute l'équipe du service de psychiatrie II du CHPG, Joséphine je vous remercie pour votre accueil, la bienveillance, la confiance et votre analyse clinique et thérapeutique qui m'a apporté beaucoup de connaissances pour ma formation.

A Dr Frédéric Berthier, pour son aide prompt et indispensable dans la partie biostatistique.

Et enfin, à nos deux compagnons poilus **Amy et Bagheera,** qui nous sont restés toujours fidèles pendant tous ces ans et nous ont suivi pour des milliers de kilomètres dans notre aventure.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	13
II. MATERIEL ET METHODE	16
1. L'Eskétamine en France et à Monaco	16
2. Evaluations.....	17
3. Analyses statistiques.....	17
III. RESULTATS	18
IV. DISCUSSION	22
Format Article en Anglais – Predicting Esketamine Induced Dissociation in Depression	26
ABSTRACT	26
I. INTRODUCTION	27
II. MATERIALS AND METHODS	30
III. RESULTS	31
IV. DISCUSSION	35
V. BIBLIOGRAPHIE	38
VI. ANNEXES	41
Annexe 1 – Cambridge Depersonalisation Scale (CDS)	41
Annexe 2 - Clinician Administered Dissociative States Scale	43
RESUME	44

I. INTRODUCTION

La dépression est un des plus fréquents motifs de consultation en psychiatrie et représente un important problème de santé publique. C'est la troisième cause dans le monde d'années vécues en incapacité [1]. Jusqu'à 19% des français sont atteints d'une dépression sur leur vie entière avec une prévalence annuelle de 9,8% (augmentation de deux points par rapport à 2010), les femmes étant deux fois plus touchées que les hommes [1][2]. La dépression est responsable de 30-50% de la mortalité par suicide qui est actuellement la deuxième cause de décès chez les adultes jeunes dans le monde [3].

Les causes de la dépression sont multiples et imparfaitement élucidées. Il y a une héritabilité modérée de 30-40% [4] avec notamment des modifications épigénétiques [5]. Le stress environnemental semble une des principales étiologies, avec plus récemment des nouvelles pistes sur des causes immunitaires ou en lien avec le microbiome digestif [6]. Les théories de la dysrégulation des neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline, dopamine, GABA, glutamate), les perturbations endocriniennes (l'axe corticotrope, la diminution des facteurs de croissance comme le BDNF) et du rythme circadien sont parmi les principales mécanismes de la dépression étudiés et souvent n'expliquent que partiellement la physiopathologie [4]. Le modèle cognitif proposé et complété par Beck depuis les années 70 qui décrit la dépression comme « une adaptation pour conserver l'énergie après la perte perçue des ressources vitales ». Cette approche est la base des psychothérapies cognitive et comportementale qui ont démontré son efficacité dans le traitement de la dépression [7].

La majorité des traitements antidépresseurs utilisés aujourd'hui agissent sur les neurotransmetteurs monoaminergiques. Il y a cependant une latence importante entre le début du traitement et l'apparition d'une réponse thérapeutique qui peut s'étaler sur des semaines voire des mois jusqu'à la rémission des symptômes. Seulement 30 à 50 % des patients atteindront une rémission clinique après la première ligne de traitement et environ 30% des patients va être résistant au traitement après quatre lignes bien conduites [8]. Or la persistance de l'épisode dépressif ou des symptômes résiduels sont associés la chronicisation de la dépression, la sévérité des épisodes et augmente encore plus la résistance au traitement [9]. Une dépression est considérée résistante dans la plupart des modèles établissant les critères de résistance thérapeutique aux approches antidépressives médicamenteuses quand il n'y a pas de réponse clinique obtenue après deux lignes d'antidépresseurs de classe différente bien conduites [9][10].

La kétamine est à la base un médicament anesthésique utilisé depuis les années 60, qui a des doses plus faibles que les doses utilisées en anesthésie, présente des propriétés antalgiques

et antidépresseurs découvertes dans les années 1990 et 2000 [11]. L'effet antidépresseur de la kétamine est remarquable par sa rapidité. Une seule perfusion de 0,5mg/kg diminue les symptômes dépressifs dans les 24h et cet effet peut durer jusqu'à sept jours [12]. Cependant le mécanisme de l'effet antidépresseur est beaucoup plus complexe. Elle a principalement une action antagoniste sur les récepteurs glutamatergiques N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ce qui explique son effet anesthésique le glutamate étant le principal neurotransmetteur excitateur du cerveau. Il peut paraître paradoxal que l'inhibition de la neurotransmission excitatrice puisse induire un effet antidépresseur. Cela serait lié à la présence de récepteurs NMDA à la surface des interneurons GABAergiques, le GABA étant le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau. En bloquant la fonction d'inhibition des interneurons GABAergiques situés dans le cortex préfrontal, on constate une majoration des taux de glutamate qui va ensuite stimuler en cascade d'autres récepteurs glutamatergiques nommés AMPA, qui à leur tour vont stimuler la voie de signalisation mTOR et la production du BDNF (facteur neurotrophique dérivé du cerveau). Cela conduit à une synaptogénèse et une augmentation de la plasticité synaptique [13]. Cet effet principalement lié au BDNF a été observé après des semaines de traitement par les antidépresseurs monoaminiques ce qui pourrait expliquer leur latence pour obtenir l'amélioration des symptômes. Par comparaison, pour la kétamine, l'augmentation du taux de BDNF est observée dans les 30 minutes post-administration [13].

La kétamine est un mélange racémique de deux énantiomères (S)-kétamine (ou Eskétamine) et (R)-kétamine (ou Arkétamine). Il est estimé que la Eskétamine a jusqu'à quatre fois plus d'affinité pour les récepteurs NMDA par rapport à l'Arkétamine ce qui a conduit au développement d'une forme à administration intranasale qui a été approuvée en 2019 par le FDA aux Etats-Unis pour la dépression résistante en association au traitement classique [14], et en juillet 2020 elle a été également approuvée par l'ANSM en France [15]. L'administration du traitement se déroule sur deux phases, la première dite d'induction qui consiste à administrer deux fois par semaine pendant un mois, est suivie uniquement pour les patients répondeurs à la première phase d'induction, par la deuxième phase dites d'entretien consistant en une administration par semaine pendant quatre semaines puis une administration chaque deux semaines durant quatre mois. La durée totale du traitement est donc de six mois.

L'avantage de l'Eskétamine est qu'elle aurait un effet antidépresseur durable jusqu'à six-huit semaines par rapport à la kétamine en IV qui ne persiste que deux-trois semaines [12][14]. Cependant, comme certains patients rechutent il est recommandé de continuer la phase d'entretien avec l'Eskétamine, avec une durée qui reste à définir par des réévaluations psychiatriques régulières [14].

Les effets indésirables le plus fréquents sont les nausées (29%), les effets dissociatifs (27%), les vertiges (20-25%) et la sédation (20%) [16]. L'augmentation temporaire de la pression artérielle est un autre effet indésirable particulier (8-17% des patients ont eu une augmentation jusqu'à 40 mmHg de tension systolique et/ou 25 mmHg de tension diastolique) [14][16]. L'incidence est maximale dans les 20-40 minutes post administration (ce qui correspond à l'obtention du pic plasmatique) et ensuite ils sont rapidement résolutifs dans les deux heures suivantes. Ce profil de tolérance impose que l'administration du produit se fasse sous une surveillance médicale hospitalière d'environ deux heures.

Les effets psychodysléptiques de type dissociatif de la kétamine ne sont pas surprenants étant donné que la kétamine est un dérivé de la phéncyclidine (PCP), une molécule connue pour ses propriétés hallucinogènes puissantes, qui a été initialement aussi utilisée comme anesthésique avant d'être retirée du marché. Les effets varient d'une sensation de dissociation/dépersonnalisation avec une altération de la perception (visuelle, auditive, proprioceptive et rapport au temps, expériences hors-corps, ralentissement idéo-psychique) jusqu'à des symptômes psychotiques positifs (illusions, hallucinations, idées délirantes) ou négatifs (émoussement affective) [11]. Ces effets sont dose-dépendants et seraient moins prononcés après un usage répété du fait de l'accoutumance [11]. Ces effets sont recherchés lors de l'usage détourné à but récréatif ce qui souligne le potentiel addictif de la molécule.

La cause de ces effets psychodysléptiques est complexe et toujours en cours d'étude. Ils ont même ouvert des nouvelles pistes de recherche dans la physiopathologie de la schizophrénie [11][17]. Des mécanismes identiques aux effets antidépresseurs ont été proposés, l'antagonisme des récepteurs NMDA, la décharge de glutamate dans le cortex préfrontal, l'activation des mêmes circuits neuronaux [17].

Il se pose également la question de savoir si la présence d'effets dissociatifs seraient nécessaires pour l'obtenir des effets thérapeutiques antidépresseurs. Les résultats de la recherche concernant cette corrélation sont mitigés [11][17]. Il paraît que des effets antidépresseurs sont obtenus indépendamment du blocage des récepteurs NMDA par l'effet en cascade de libération du BDNF et l'activation de la voie mTOR qui ont été observé avec la Arkétamine (qui a quatre fois moins d'affinité pour le récepteur NMDA) et avec la hydroxinorkétamine (un des métabolites de la kétamine, qui n'a aucune action sur le récepteur NMDA) [11]. Avec ces molécules les effets antidépresseurs ont été obtenus avec beaucoup moins d'effets dissociatifs [11]. Des études récentes sur des modèles animaux ont même montré que la Arkétamine aurait un effet antidépresseur plus fort et durable que la Eskétamine ce qui a motivé des études cliniques qui sont actuellement en cours [11].

On relèvera par ailleurs que la présence très fréquente des signes dissociatifs au cours des essais cliniques randomisés en double aveugle rend difficile la capacité à maintenir l'aveugle pour les investigateurs comme pour les sujets des études.

Néanmoins, l'apparition des effets dissociatifs complique l'accès au traitement par la réticence de certains patients, rend le traitement administrable que sous surveillance médicale et contribue à son usage détourné avec potentiel addictif. Il est estimé que la dissociation transitoire apparaît chez 27% des patients [16]. L'effet est perçu avec des variations individuelles le ressenti peut-être agréable chez certains ou désagréable voire angoissant chez des autres. Il n'y a pas de facteur individuel qui peut prédire l'apparition de cet effet indésirable, hormis l'existence d'un trouble psychotique. Or, il y a des symptômes dissociatifs en dehors des troubles psychotiques. Ils peuvent être associés à des troubles anxieux, au trouble de stress post-traumatique ou peuvent même persister de manière chronique comme dans le trouble de déréalisation / dépersonnalisation qui est présente dans le DSM-V. Ils peuvent être également associés à des maladies non-psychiatriques comme la migraine ou l'épilepsie.

L'objectif de ce travail préliminaire est d'analyser si un screening systématique des symptômes dissociatifs avant la cure thérapeutique à l'aide de l'échelle de Cambridge pourrait être prédictive de l'apparition des effets indésirables dissociatifs évaluée avec l'échelle CADSS durant la phase d'administration d'Eskétamine.

II. MATERIEL ET METHODE

1. L'Eskétamine en France et à Monaco

L'Eskétamine est disponible en France sous le nom commercial SPRAVATO sous une forme de flacon avec solution pour pulvérisation nasale avec une posologie de 28 mg de substance active. Initialement disponible en ATU depuis août 2019, l'Eskétamine a depuis juillet 2020 l'AMM pour l'utilisation dans le traitement de la dépression résistante après l'échec de au moins deux classes d'antidépresseur différentes [15].

L'utilisation de cette spécialité au Centre Hospitalier Princesse Grace (CHPG) à Monaco a débuté en juin 2020 selon les recommandations internationales et dans le cadre d'utilisation du postATU. L'administration du produit s'est faite sous surveillance médicale avec une surveillance infirmière en post-administration pendant deux heures. Le dosage initial a été de 56 mg d'Eskétamine, soit deux dispositifs SPRAVATO pour les patients de moins de 65 ans et 28 mg pour les patients âgés de plus de 65 ans. La posologie a été augmentée selon la tolérance jusqu'à 84 mg pour chaque patient selon l'évaluation clinique avant chaque

administration. A la fin de cette période initiale les patients qui ont répondu (au moins 50% de diminution des symptômes sur l'échelle de MADRS) ont continué sur une cure d'entretien avec un espacement progressif des administrations.

Dans le cadre de cette étude, nous avons suivi une cohorte de huit patients déprimés pendant toute la durée de la cure induction par Eskétamine.

2. Evaluations

L'objectif de cette étude était d'évaluer s'il y a une corrélation entre la présence des symptômes dissociatifs dans les six mois avant l'administration et l'apparition d'effets dissociatifs en post-administration immédiate. Les symptômes dissociatifs passés ont été évalués avant le début de la cure initiale avec l'échelle de dépersonnalisation de Cambridge (CDS) [Annexe 1]. Il s'agit d'un auto-questionnaire en 29 items développé en 2000 par Sierra et Berrios [18] et traduit en français par l'équipe du CH Sainte Anne à Paris, version qui est en cours de validation. Les symptômes dissociatifs post-administration ont été évalués à chaque séance d'administration au moment du pic plasmatique avant la fin de la première heure avec l'aide de l'échelle CADSS (Clinician Administered Dissociative States Scale)[Annexe 2] développé en 1998 par Bremner et al [19]. On a utilisé la version modifiée en 2014 qui consiste de 23 items en hétéro-questionnaire et cinq items observationnelles. La version française a été traduite en 2015 par Dadi et Salvador et est également en cours de validation.

3. Analyses statistiques

Pour étudier la corrélation détaillée auparavant nous avons utilisé la corrélation de Spearman qui nous fournit deux valeurs : le coefficient de corrélation (r_s) et la valeur p. Le coefficient (r_s) varie de +1 à -1, en fonction si la corrélation est directement ou inversement proportionnelle. Plus la valeur s'approche de 0, moins la corrélation est faible. La valeur p est la probabilité que la corrélation obtenue est due au hasard et dénote un pourcentage, mais est exprimé en nombre décimal. Dans la statistique biomédicale une valeur p est considérée significative si elle est moins de 0,05 [20]. Les variations des échelles de dépression ont été comparées à 0 par le test des rangs signés de Wilcoxon. L'analyse des données a été réalisée sous SAS 9.1.

III. RESULTATS

Huit patients (tableau 1) ont été inclus et leurs symptômes dissociatifs ont été évalués avec la CDS avant la cure initiale et avec la CADSS dans les 40 min – 1 heure après l’administration de l’Eskétamine. Seul un patient sur huit a dû interrompre la cure après sa septième séance à cause d’une mauvaise tolérance cardiaque (recrudescence des extrasystoles sur une arythmie déjà connue). Il était aussi l’unique patient pour lequel la passation de la CADSS n’avait pas pu être effectuée à trois reprises à cause d’un état clinique incompatible avec l’entretien (discours incohérent, hypovigilance).

Le Tableau 2 montre les corrélations entre le CDS et le CADSS à la fois avec les scores globaux et avec des sous-groupes pour chaque séance et sur les sous-thèmes dissociatifs dans le CADSS, selon la division de Bremner et al. [19]. Ces sous-thèmes ont été également analysés (dénotés par la lettre « K ») en prenant en compte les items le plus saillants, selon l’analyse d’une étude antérieure sur l’évaluation des effets dissociatifs de la kétamine racémique [21]. Le « CDS* » correspond au score modifié en retranchant quatre items (5,7,9,28) en lien avec la symptomatologie dépressive.

Population et Scores Moyens	
Age (Moyenne, Médiane, Limites)	62(68)[35-84]
Sexe H/F	2/6
Dépression unipolaire/bipolaire	7/1
CDS (Moyenne, Limites)	63.3 [30-131]
CADSS (Moyenne, Limites)	15.6 [0-49]
MADRS initial (Moyenne, Limites)	32.8 [27-44]
MADRS final (Moyenne, Limites)	25.1 [13-36] p=0.078
QIDS-SR16 initial (Moyenne, Limites)	20.7 [16-24]
QIDS-SR16 final (Moyenne, Limites)	16 [3-20] p=0.0625

Tableau 1 – Caractéristiques de la population et moyenne des scores

	r_s	p
CDS - CADSS total moyen	0.42857	0.2894
CDS* - CADSS total moyen	0.21429	0.61034
CDS - CADSS Séance 1	0.60245	0.114
CDS - CADSS Séance 2	0.61264	0.1436
CDS - CADSS Séance 3	0.28571	0.4927
CDS - CADSS Séance 4	0.14415	0.7578
CDS - CADSS Séance 5	0.35714	0.3851
CDS - CADSS Séance 6	0.23953	0.5678
CDS - CADSS Séance 7	0.42857	0.3374
CDS - CADSS Séance 8	0.41443	0.3553
CDS - CADSS Dépersonnalisation	0.52381	0.18272
CDS - CADSS Déréalisation	0.30952	0.45564
CDS - CADSS Amnésie	0.22755	0.58784
CDS - CADSS Observateur	0.46707	0.24327
CDS - CADSS Dépersonnalisation K	0.38324	0.34868
CDS - CADSS Déréalisation K	0.2381	0.57016
CDS - CADSS Amnésie K	0.27545	0.50905
CADSS - diminution QIDS-SR16	-0.66667	0.07099
CADSS - diminution MADRS	-0.40476	0.31989

Tableau 2 – Les coefficients de corrélation de Spearman sur des différentes variables. Le CDS* est la version modifiée du score en enlevant les items similaires à une symptomatologie dépressive

La Figure 1 est un graphique en nuage de points sur la corrélation entre les scores CDS et CADSS avec les tendances linéaires. A noter que la pente de la courbe de tendance n'est pas liée au coefficient de corrélation de Spearman.

La Figure 2 montre l'évolution du score moyen CADSS au fil des séances avec, en noir, les écart-types d'incertitude.

Dans le Tableau 3 les items du CADSS sont ordonnés en fonction de leur poids dans le score total. La comparaison se fait sur le score moyen de chaque item sur les 60 évaluations effectuées. Le tableau montre également les sous-thèmes de l'échelle selon Bremner et al. [19], et en violet et en gros il y a le regroupement selon van Schalkwyk GI et al. [21].

La Figure 3 montre les courbes de l'évolution des cinq items CADSS le plus pondérés sur les huit séances.

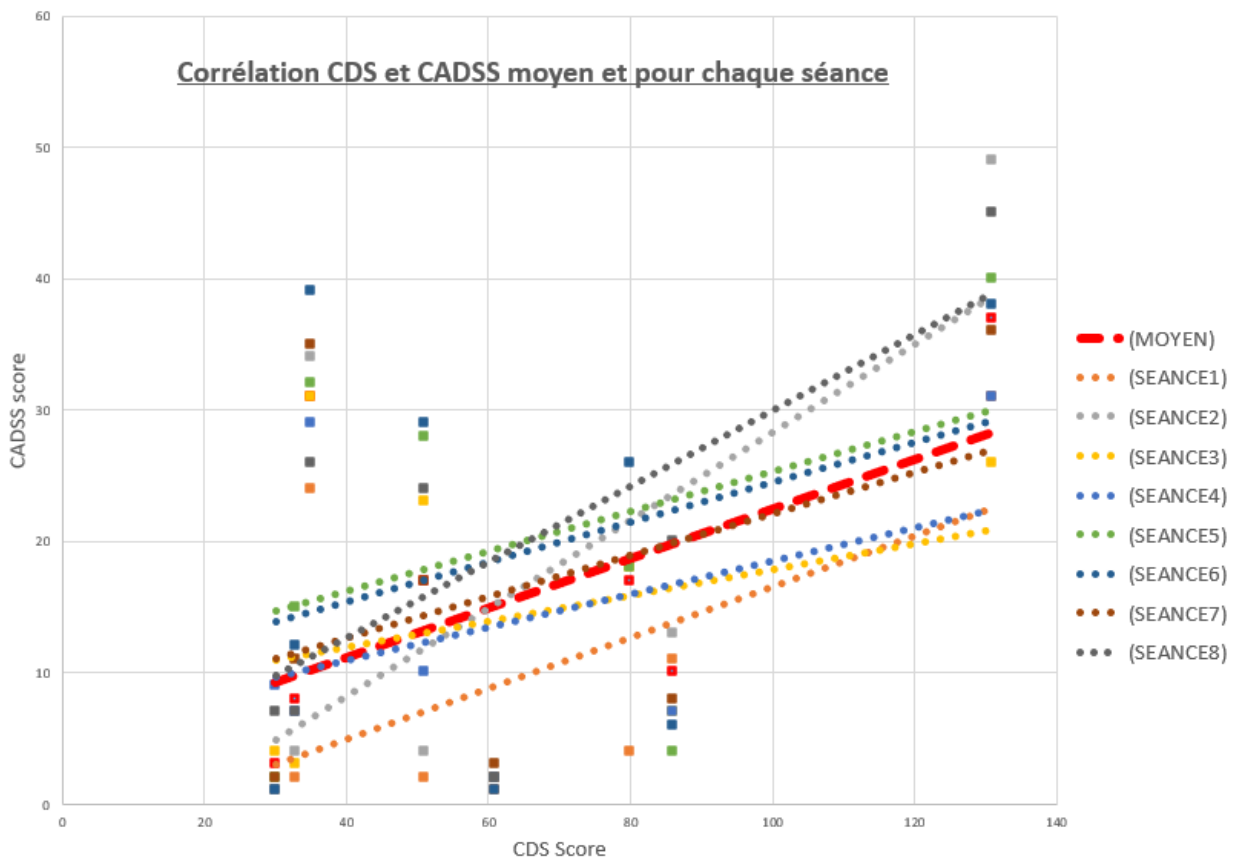


Figure 1 – Graphique en nuage de points, avec les courbes de tendance, de corrélation entre le CDS et le CADSS moyen et sur chaque séance

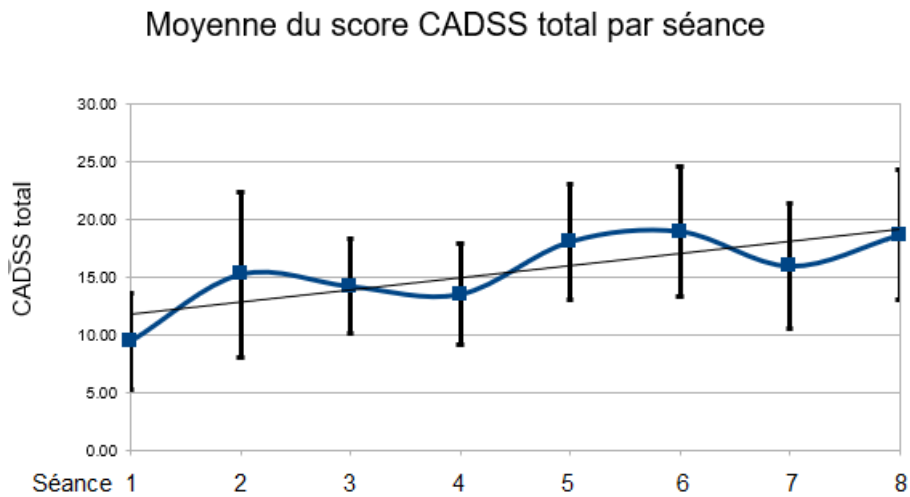


Figure 2 – Evolution du CADSS moyen inter-patients au fil des séances

Nr Item CADSS	Score 0 sur 60 eval.	Nr Item CADSS	Score moyen
8	56	7	1,38
10	55	2	1,08
19	55	6	0,98
28	55	15	0,93
12	53	1	0,90
Nr Item CADSS	Score moyen	Nr Item CADSS	Score moyen
7	1.38	2	1.08
6	0.98	1	0.90
5	0.82	9	0.47
4	0.80	16	0.40
3	0.75	18	0.40
21	0.62	11	0.33
20	0.40	13	0.27
23	0.32	17	0.17
24	0.82	12	0.15
26	0.73	10	0.12
25	0.68	19	0.12
27	0.52	8	0.08
28	0.12	15	0.93
		14	0.62
		22	0.57

Tableau 3 – Analyse par items du CADSS

CADSS Items avec le plus de poids

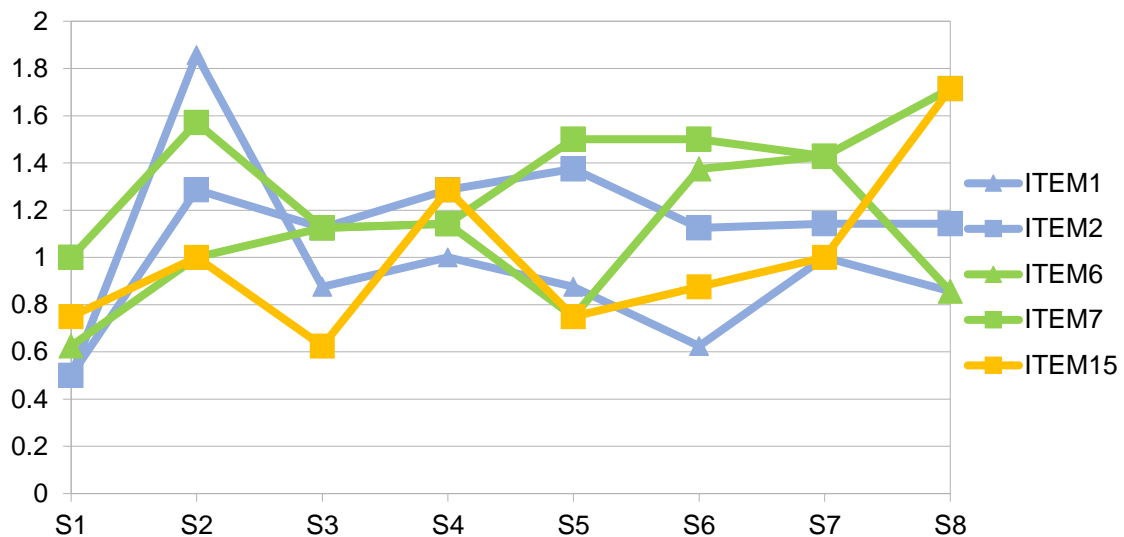


Figure 3 – Variations des items CADSS avec le plus de poids sur les 8 séances

IV. DISCUSSION

Dans ce travail on a pu explorer en détail la dimension des effets dissociatifs qui apparaissent avec une fréquence importante (jusqu'à 27% selon la littérature) chez les patients traités avec l'Eskétamine pour une dépression résistante [16]. On a retrouvé une corrélation positive légère à modérée ($r_s=0,42857$) entre les antécédents dissociatifs des patients sur les dernières six mois (selon la CDS) et l'intensité des symptômes dissociatifs (selon la CADSS) en post-administration de l'Eskétamine, cependant cette corrélation n'est pas significative statistiquement ($p=0,2894$). Des autres travaux sur la mesure de l'intensité des effets dissociatifs après l'administration de la kétamine (ex : nous avons retrouvé 12 résultats sur PubMed avec les mots clés « cadss » et « ketamine »), mais, à notre connaissance, il s'agit d'une première analyse qui recherche un lien avec les antécédents dissociatifs non-psychotiques.

Dans une étude précédente, l'évaluation de la dissociation avec la CADSS après l'administration de la Kétamine racémique (Schalkwyk GI et al. [21]) retrouve un score moyen de 7,7 proche de celui retrouvé dans l'étude initial de la CADSS (Bremner et al. [19]) sur la population avec des troubles affectifs (CADSS=7,5). Dans notre cohorte, nous avons obtenu un score moyen de 15,6 sur la CADSS. Cela soulève la question d'une tolérance différente de l'Eskétamine vs Kétamine racémique dont on sait l'affinité plus grande pour les récepteurs NMDA. Une autre étude sur une population jeune sans morbidité psychiatrique retrouve une moyenne de 9,5 sur le CADSS après l'administration de la Kétamine racémique [22]. Par comparaison notre moyenne est plus proche de la moyenne 18,9 décrite par Bremner et al. sur une population de patients présentant un ESPT. Ce profil dissociatif sur la population avec des troubles affectifs retrouvé par Bremner et al. et la similitude des items 5,7,9,28 avec la symptomatologie dépressive nous ont conduit à une autre analyse de la corrélation CDS-CADSS en retirant ces quatre items, mais le corrélation diminue et perd encore de signification statistique ($r_s=0.21429$, $p=0.61034$). Par la suite dans les autres sous-analyses le score total CDS a été utilisé.

Des sous-analyses de la corrélation CDS-CADSS ont été effectuées sur la variation CADSS en fonction de chaque séance, et sur les sous-thèmes des symptômes dissociatifs de l'échelle. Les corrélations semblent toujours rester directement proportionnelles ($r_s>0$) (également visible sur la Figure 1 par l'ascension de la courbe de tendance) mais aucune n'a une valeur significative statistique. Une corrélation plus importante d'intensité modérée semble être retrouvée pour les premières deux séances ($r_s=0,60245$, $p=0.114$ et $r_s=0.61264$, $p=0.1436$)

et pour les items de la sous-thème dépersonnalisation ($r_s=0.52381$, $p=0.18272$) mais les valeurs p restent toujours assez loin du seuil 0,05 significatif. Cette corrélation plus importante des premières deux séances semble être en accord avec les données de la littérature qui décrivent une intensité accrue des symptômes dissociatifs avec l'augmentation de la posologie et avant l'installation de l'accoutumance [11]. La corrélation devient plus faible et moins significative à l'analyse selon les items saillants de van Schalkwyk GI et al. [21]. Ces observations vont dans le sens des données de la littérature, en rappelant aussi la différence du score moyen, que le profil dissociatif de l'Eskétamine est différent de la Kétamine racémique, ce qui rejoint les observations que l'Eskétamine serait à l'origine d'effets dissociatifs plus intenses que la Kétamine racémique ou l'Arkétamine [11].

Une autre question se pose sur la nécessité de l'apparition des effets dissociatifs dans l'amélioration des symptômes dépressifs. La corrélation du CADSS avec la MADRS ($r_s=-0.40476$, $p=0.31989$) et la QIDS-SR16 ($r_s=-0.66667$, $p=0.07099$) montre une diminution des symptômes dépressifs en lien avec l'intensité de la dissociation avec une valeur limite significative sur la QIDS-SR16, mais loin du seuil de significativité pour la MADRS. Il est possible, comme le QIDS-SR16 est un auto-questionnaire, que les patients surestiment leur amélioration en fonction de l'intensité de l'effet ressenti du produit.

La Figure 2 montre une tendance légère ascendante du score moyen CADSS au fil des séances ce qui vient à l'encontre de données de la littérature qui suggère plutôt une diminution des symptômes dissociatifs au fil des séances, possiblement expliquée par l'accoutumance au produit [11]. Cependant l'aspect « en paliers » et les écarts-type d'incertitude importantes rendent la tendance ascendante douteuse.

Le Tableau 3 montre une analyse des items du CADSS. Parmi les cinq items avec le moins de poids dans le score final on retrouve quatre items qui font partie de la sous-thème de déréalisation. De l'autre côté parmi les cinq items avec le plus de poids, on retrouve de façon équilibré deux items de dépersonnalisation, deux items de déréalisation et un item d'amnésie. On ne retrouve pas d'item de l'observateur dans les items les plus pondérés et un est présent dans l'analyse des items le moins pondérés. Ceci rejoint l'observation initiale de Bremner et al. [19] que les items objectifs sont moins fiables que ceux subjectifs. C'est peut-être d'ailleurs un des raisons pourquoi ils ont modifié en 2014 la version initiale en ajoutant des items subjectifs et en retirant des items objectifs.

La variation des cinq items les plus pondérés est représenté par la courbe d'évolution au fil des séances dans la Figure 3. Il y a une tendance similaire d'augmentation de la première à la deuxième séance suivie par une descente à la troisième séance et ensuite il y a une variabilité

importante. Ceci peut refléter la corrélation plus importante suggérée plus haute pour les premières deux séances.

Le lien entre la posologie et l'intensité des effets dissociatifs n'a pas pu être évalué dans nos analyses, s'agissant d'une étude naturalistique, il y a trop de facteurs qui influencent les variations posologiques au fil de la cure d'induction. Les estimations qui ont été réalisées n'ont montré aucun lien de corrélation entre la CADSS et la posologie cumulée. Un calcul du score moyen en fonction de chaque des trois posologies disponibles ne montre pas de tendance ascendante pour le CADSS total (28mg-7,28 ; 56mg-19,05 ; 84mg-17,39) tandis qu'elle est obtenue si on ne prend en compte que les quatre premières séances (28mg-5,55 ; 56mg-13,9 ; 84mg-18,9). Ceci rejoindrait la théorie de l'accoutumance au produit qui pourrait modifier les scores dans la deuxième moitié des séances [11].

Notre travail présente plusieurs limites. L'échantillon de patients inclu est faible et des données sont manquantes chez un patient qui n'a pas terminé le protocole. Parmi les huit patients, malgré une diminution limite significative de la MADRS ($p=0,078$), seulement deux ont eu une amélioration de plus de 50% pour continuer avec la phase de consolidation. Une autre patiente a eu une tension artérielle limite ce qui a empêché l'augmentation de la posologie, elle restant à 28 mg toute au long de la cure initiale. L'âge moyenne de la population est élevé à 62 avec cinq patients sur huit qui avait plus de 65 ans, ce que (a posteriori après nos inclusions selon l'ATU de cohorte) l'AMM ne recommande pas [15]. Un biais de sélection existe, comme pour tout traitement nouveau, les patients le plus sévères avec un long historique de résistance thérapeutique ont été choisis parmi notre filière d'activité.

Il s'agit néanmoins d'une étude pilote observationnelle et naturalistique qui essaie de détailler la problématique de la dissociation non-psychotique qui est une séméiologie peu connue par les praticiens.

En conclusion, même si les résultats restent préliminaires, on retrouve des tendances de corrélation positive entre le CDS et le CADSS, surtout pour les premières deux séances et probablement que le seuil de significativité pourrait être obtenu avec un échantillon plus large. En plus, on retrouve une variabilité importante dans les items de la CADSS avec une prédominance de la dimension de la dépersonnalisation, ce qui devrait nous sensibiliser à mieux connaître la dimension dissociative non-psychotique qui est souvent simplifiée en joignant les deux dimensions déréalisation-dépersonnalisation. Le traitement par Kétamine et ses isomères ouvre la voie des nouvelles opportunités de compréhension des mécanismes biologiques sous tendant les troubles de l'humeur. L'utilisation de ces molécules de façon plus régulière nous confronte à ces effets dissociatifs qui restent très fréquentes et peuvent nécessiter une prise en

charge particulière, comme une psychothérapie spécifique, mais qui pour le moment reste non-définie. L'avenir dans le traitement de la dépression propose des autres candidates avec des phénomènes psychodysleptiques comme la psilocybine, le LSD, le MDMA etc [23] qui si retrouvés efficaces vont ajouter encore une fréquence élevée des effets dissociatifs.

Predicting Esketamine Induced Dissociation in Depression

ABSTRACT

Objective

Depression is the third cause of disability worldwide. A third of patients don't respond to classical antidepressants. Esketamine, the S enantiomer of Ketamine, is a new generation antidepressant with an action on the glutamate neurotransmission. However, it causes dissociative side effects in 27% of cases. These are of variable intensity, quite unusual in the common psychiatric practice and present various challenges in the patient management.

Methods

A cohort of eight patients has been followed throughout their induction phase with the Esketamine nasal spray. A screening of previous dissociative symptoms was evaluated with the Cambridge Depersonalization Scale (CDS) and it was compared with the dissociation score after treatment administration, measured with the Clinician Administered Dissociative States Scale (CADSS).

Results

A possible positive correlation was found between the scores CDS and CADSS, mostly for the first two treatment sessions with a predominant depersonalization component, though without a statistical significance. The mean CADSS score was calculated at 15.6.

Conclusion

This pilot study reflects the possibility of predicting the outcome of dissociative side effects after Esketamine administration if patients have presented similar symptoms six months prior treatment. Esketamine dissociative side effects might have a different profile than those of racemic Ketamine. Further work is needed on these effects because they might impede treatment access and have an abuse potential and also because they might be targeted by specific psychotherapy interventions that can have an overall improvement on patient management.

Keywords Esketamine; Treatment-resistant depression; Dissociation; Depersonalization; Derealization

I. INTRODUCTION

Depression is one of the most frequent reasons for consulting a psychiatrist and it represents a major public health concern. It's the third cause of disability worldwide (measured in disability-adjusted life year – DALY) [1]. Up to 19% of French people suffer from at least one depressive episode throughout their entire life with an annual prevalence of 9.8% (that increased by two points since 2010), women being twice as affected as men [1][2]. Depression is responsible for 30-50% of total suicides which is also second cause of premature death in young adult population worldwide [3].

The causes of depression are manifold and not fully understood. There is a moderate heritability of 30-40% [4] notably with epigenetic modifications [5]. Environmental stress seems to be one of the main causes, with, more recently, new leads on immune causes or those linked to the digestive microbiome [6]. Theories of neurotransmitter disturbances (serotonin, norepinephrine, dopamine, GABA, glutamate), endocrine disruption (the corticotropic axis, decrease in growth factors such as BDNF) and circadian rhythm are among the main studied mechanisms of depression and often only partially explain the pathophysiology [4]. The cognitive model proposed and completed by Beck since the 1970s which

describes depression as " an adaptation to conserve energy after the perceived loss of an investment in a vital resource". This approach is the basis of cognitive and behavioral psychotherapies which have been shown to be effective in the treatment of depression [7].

The majority of antidepressant treatments used today work on monoaminergic neurotransmitters. However, there is a significant time delay between the start of treatment and the onset of a therapeutic response which can last for weeks or even months until the remission. Only 30 to 50% of patients will achieve clinical remission after the first line of treatment and about 30% of patients will still be unresponsive after four lines of properly conducted treatment [8]. However, the persistence of residual symptoms is associated with chronicization of depression, increased severity of the episodes and further increases resistance to treatment [9]. Depression is considered resistant when there is no clinical response obtained after two lines of antidepressants of a different class that are well conducted [9][10].

Ketamine was first used as an anesthetic drug since the 1960s, and, in the 1990s and 2000s, it was discovered that at lower doses exhibits analgesic and antidepressant properties [11]. The antidepressant effect of ketamine is

remarkable for its rapidity. A single 0.5 mg/kg infusion reduces depressive symptoms within 24 hours and this effect can last for up to seven days [12]. However, the mechanism of the antidepressant effect is much more complex. It mainly antagonizes the glutamatergic receptors N-methyl-D-aspartate (NMDA) which explains its anesthetic effect, glutamate being the main excitatory neurotransmitter of the brain. It may seem paradoxical that inhibition of excitatory neurotransmission can induce an antidepressant effect. This would be linked to the presence of NMDA receptors on the surface of GABAergic interneurons, GABA being the main inhibitory neurotransmitter in the brain. By blocking the inhibitory function of GABAergic interneurons located in the prefrontal cortex, an increase in glutamate levels will activate other glutamatergic receptors called AMPA, which in turn will stimulate the mTOR signaling pathway and the production of BDNF (brain-derived neurotrophic factor). This leads to synaptogenesis and an increase in synaptic plasticity [13]. This increase of BDNF has been observed after weeks of treatment with monoamine antidepressants which could explain their latency to obtain improvement of symptoms, even though monoamine levels rise rapidly in a few days after initiation of treatment. By comparison, for ketamine, the increase in BDNF level is

observed within 30 minutes after administration [13].

Ketamine is a racemic mixture of two enantiomers (S)-ketamine (or Esketamine) and (R)-ketamine (or Arketamine). It is estimated that Esketamine has up to four times more affinity for NMDA receptors compared to Arketamine which has led to the development of an intranasal preparation that was approved in 2019 by the FDA in the US for treatment-resistant depression in combination with conventional treatment [14]. In July 2020 France followed with an approval by the ANSM [15]. The administration of the treatment takes place in two phases, the first called induction which consists of administering twice a week for one month and a second phase called maintenance, available only for those that had a clinical response to the first phase, consisting of one administration per week for four weeks then one administration every two weeks for four months. The total treatment duration is therefore 6 months.

Esketamine's advantage might be a lasting antidepressant effect for up to six to eight weeks compared to IV ketamine which only persists for two to three weeks [12][14]. However, as some patients relapse, it is recommended to continue the maintenance phase, with a duration to be

redefined by regular psychiatric evaluation [14].

The most common side effects are nausea (29%), dissociation (27%), dizziness and vertigo (20-25%) and sedation (20%) [16]. Another particular side effect is a temporary increase in blood pressure (8-17% of patients experienced an increase of up to 40 mmHg in systolic pressure and / or 25 mmHg in diastolic pressure) [14][16]. The incidence is highest within 20-40 minutes after administration (which corresponds to reaching peak plasma drug levels) and then they resolve rapidly within two hours. The dissociation and arterial pressure increase risks impose that the administration of the drug be carried out under hospital medical supervision for a minimum of two hours.

The psychodysleptic effects of ketamine are not surprising given that ketamine is a derivative of phencyclidine (PCP), a molecule known for its potent hallucinogenic properties, which was initially also used as an anesthetic before being retired from the market. The effects vary from derealization / depersonalization symptoms with an alteration of sensorial perception (visual, auditory, proprioceptive and time-related, out of body experiences) to positive psychotic symptoms (illusions, hallucinations, delusions) or negative psychotic symptoms (emotional blunting) [11]. These effects are dose-dependent and

are believed to be less pronounced after repeated use due to habituation [11]. These effects are sought after when used for recreational purposes, which highlights the abuse potential of the molecule.

The cause of these psychodysleptic effects is complex and still under investigation. They have even opened up new avenues of research in the pathophysiology of schizophrenia [11][17]. Mechanisms identical to the antidepressant effects have been proposed: antagonism of NMDA receptors, discharge of glutamate into the prefrontal cortex, activation of the same neural circuits [17].

A question is raised of whether the presence of dissociative effects would be necessary to achieve therapeutic antidepressant effects. Research results concerning this correlation are mixed [11][17]. It appears that antidepressant effects might be obtained independently of the blocking of NMDA receptors by downstream release of BDNF and activation of the mTOR pathway which have been observed with Arketamine (which has four times less affinity for NMDA receptor) and with hydroxynorketamine (one of the metabolites of ketamine, which has no action on the NMDA receptor) [11]. These molecules showed little dissociative side effects while still having antidepressant properties [11]. Recent studies on animal models have even

shown that Arketamine would have a stronger and a more lasting antidepressant effect than Esketamine, which has prompted clinical studies that are currently underway to develop Arketamine as another novel antidepressant [11].

It should also be noted that the very frequent dissociative side effects during double-blind randomized clinical trials poses problems in maintaining the blinding for investigators as well as for study subjects.

However, the frequent dissociative effects complicate access to treatment as it might dissuade some patients, it makes the treatment administrable only under medical supervision and it contributes to its misuse with abuse potential. It is estimated that transient dissociation occurs in 27% of patients [16]. The effect is perceived with individual variations; the feeling may be pleasant in some or unpleasant and even distressing in others. There is no single factor that can predict the onset of this side effect other than maybe the existence of a psychotic disorder. However, there are dissociative symptoms apart from psychotic disorders. They may be associated with anxiety disorders, post-traumatic stress disorder or may even persist chronically such as in depersonalization / derealization disorder which is present in DSM-V. They can also be associated with non-psychiatric illnesses such as migraine or epilepsy.

The objective of this preliminary work is to analyze whether a systematic screening of dissociative symptoms before initiating treatment using the Cambridge scale could be predictive of the appearance of dissociative adverse effects assessed with the CADSS scale immediately after administration of Esketamine.

II. MATERIALS AND METHODS

1. Esketamine in France and Monaco

Esketamine is available in France under the commercial name SPRAVATO nasal spray form with a dosage of 28 mg of active substance. Initially available in ATU(temporary authorization of use) since August 2019, Esketamine has since July 2020 been approved by the ANSM for use in the treatment of resistant depression after the failure of at least two antidepressants of different classes [15].

The use of this product at the Princess Grace Hospital Center (CHPG) in Monaco began in June 2020 according to international recommendations and as part of the use of post-ATU. The product was administered under medical supervision with post-administration nursing supervision for two hours. The initial dosage was 56 mg of Esketamine, which is two SPRAVATO devices for patients younger than 65 and 28 mg for patients older than 65 years of age. The dose was increased with tolerance up to 84 mg for each patient based on clinical evaluation

prior to each administration. At the end of this initial period, the patients who responded (at least 50% reduction in symptoms on the MADRS depression symptom scale) continued on a maintenance course with gradual spacing of administrations.

In the context of this study, we followed a cohort of eight depressed patients throughout the duration of induction therapy with Esketamine.

2. Evaluations

The main outcome of this study was to assess whether there is a correlation between the presence of dissociative symptoms in the six months prior administration and the appearance of dissociative effects immediately post-administration. Past dissociative symptoms were assessed before the start of the initial treatment with the Cambridge Depersonalization Scale (CDS) [Appendix 1]. This is a 29-item self-administered questionnaire developed in 2000 by Sierra and Berrios [18] and translated into French by the Sainte Anne Hospital team in Paris, a version which is currently awaiting validation. Post-administration dissociative symptoms were assessed at each administration session at the time of peak plasma before the end of the first hour using the CADSS (Clinician Administered Dissociative States Scale) [Appendix 2] which is a clinician-administered

questionnaire developed in 1998. by Bremner et al [19]. We used the modified 2014 version which consists of 23 items and five observational items. The French version was translated in 2015 by Dadi and Salvador and is awaiting validation.

3. Statistical Analysis

To study the correlation mentioned previously we used the Spearman correlation which provides us two values: the correlation coefficient (r_s) and the p value. The coefficient (r_s) varies from +1 to -1, depending on whether the correlation is directly or inversely proportional. The closer the value is to 0, the weaker the correlation. The p-value is the probability that the correlation obtained is due to chance and denotes a percentage, but is expressed as a decimal number. In biomedical statistics a p-value is considered significant if it is less than 0.05 [20]. The variations in the depression scales were compared to 0 using the Wilcoxon's signed-rank test. Data analysis was carried out using SAS 9.1.

III. RESULTS

Eight patients (Table 1) were included and their prior dissociative symptoms were assessed with CDS before the initial course of treatment and the dissociative intensity was measured with CADSS within 40 min - 1 hour after administration of Esketamine. One in eight patients had to interrupt the treatment after

their seventh session because of unstable heart problems (resurgence of premature heart beats on an already known arrhythmia). He was also the only patient for whom the CADSS could not be

completed three times due to a clinical state incompatible with the interview (inconsistent speech, marked decreased alertness).

Population and Main Scores	
Age (Mean, Median, Limits)	62(68)[35-84]
Sex M/F	2/6
Unipolar / Bipolar Depression	7/1
CDS (Mean, Limits)	63.3 [30-131]
CADSS (Mean, Limits)	15.6 [0-49]
Initial MADRS (Mean, Limits)	32.8 [27-44]
Final MADRS (Mean, Limits)	25.1 [13-36] p=0.078
Initial QIDS-SR16 (Mean, Limits)	20.7 [16-24]
Final QIDS-SR16 (Mean, Limits)	16 [3-20] p=0.0625

Table 1 – Demographics and Main Scores

	r_s	p
CDS - CADSS (total mean)	0.42857	0.2894
CDS* - CADSS (total mean)	0.21429	0.61034
CDS - CADSS 1 st Session	0.60245	0.114
CDS - CADSS 2 nd Session	0.61264	0.1436
CDS - CADSS 3 rd Session	0.28571	0.4927
CDS - CADSS 4 th Session	0.14415	0.7578
CDS - CADSS 5 th Session	0.35714	0.3851
CDS - CADSS 6 th Session	0.23953	0.5678
CDS - CADSS 7 th Session	0.42857	0.3374
CDS - CADSS 8 th Session	0.41443	0.3553
CDS - CADSS Depersonalization	0.52381	0.18272
CDS - CADSS Derealization	0.30952	0.45564
CDS - CADSS Amnesia	0.22755	0.58784
CDS - CADSS Observational	0.46707	0.24327
CDS - CADSS Depersonalization K	0.38324	0.34868
CDS - CADSS Derealization K	0.2381	0.57016
CDS - CADSS Amnesia K	0.27545	0.50905
CADSS - Lower QIDS-SR16	-0.66667	0.07099
CADSS - Lower MADRS	-0.40476	0.31989

Table 2 – Spearman correlation coefficients (r_s) on different variable and subgroups

Table 2 shows the correlations between CDS and CADSS both with overall scores and with subgroups for each session and for dissociative sub-themes for the CADSS, according to the initial division of Bremner et al. [19]. These sub-themes were also analyzed (denoted by the letter "K") taking into account the most salient items, according to the analysis of a previous study on the evaluation of the dissociative effects of racemic ketamine [21]. The “CDS **” corresponds to the modified score by removing four items (5,7,9,28) related with depression symptoms.

Figure 1 shows the change in the average CADSS score over the sessions

with error bars, in black, representing standard deviations of uncertainty.

In Table 3 the CADSS items are ordered according to their weight in the total score. The comparison is made on the average score of each item over the 60 evaluations carried out. The table also shows the sub-themes of the scale according to Bremner et al. [19], and in purple bold there are the salient items according to van Schalkwyk GI et al. [21].

Figure 2 shows the evolution curves of the five most weighted CADSS items over the eight sessions.

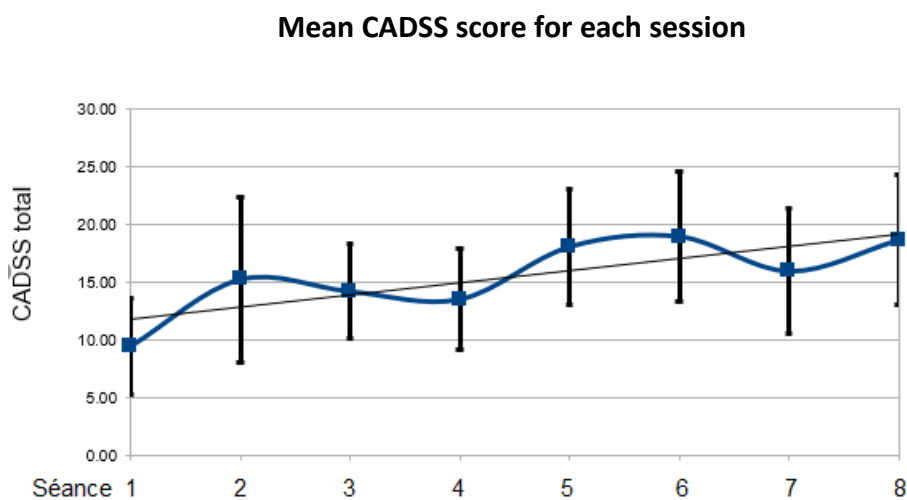


Figure 1 –CADSS mean score evolution

Nr Item CADSS	Score 0 in 60 eval.	Nr Item CADSS	Mean Score
8	56	7	1,38
10	55	2	1,08
19	55	6	0,98
28	55	15	0,93
12	53	1	0,90
Nr Item CADSS	Mean Score	Nr Item CADSS	Mean Score
7	1.38	2	1.08
6	0.98	1	0.90
5	0.82	9	0.47
4	0.80	16	0.40
3	0.75	18	0.40
21	0.62	11	0.33
20	0.40	13	0.27
23	0.32	17	0.17
24	0.82	12	0.15
26	0.73	10	0.12
25	0.68	19	0.12
27	0.52	8	0.08
28	0.12	15	0.93
		14	0.62
		22	0.57

Table 3 – CADSS item analysis

Most salient CADSS items

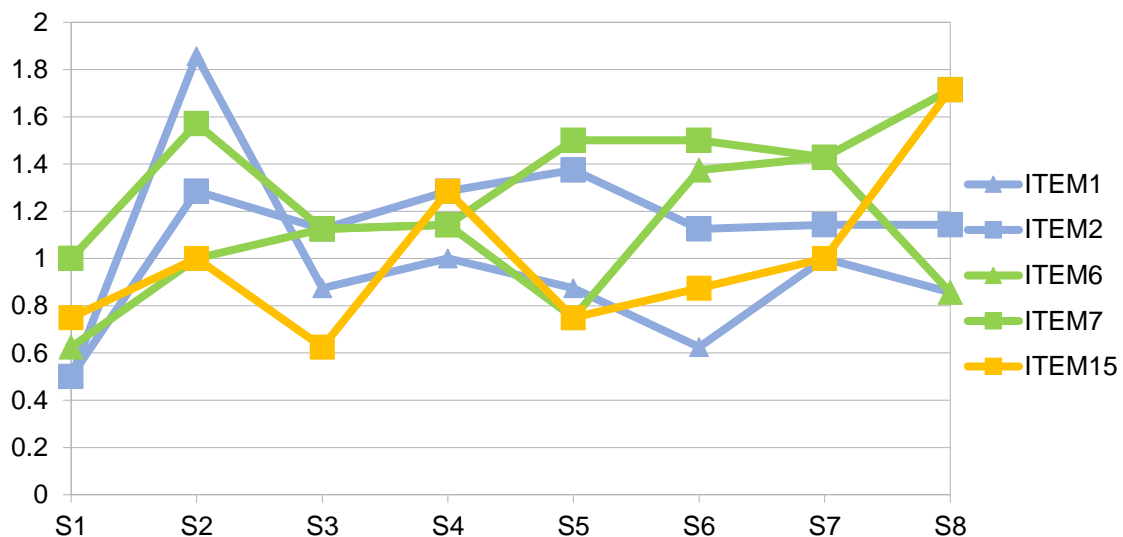


Figure 3 – Variation of the five most salient CADSS items throughout the sessions

IV. DISCUSSION

In this work we were able to explore in detail the dissociative effects which appear frequently (up to 27% according to the literature) in patients treated with Esketamine for treatment-resistant depression [16]. A slight to moderate positive correlation ($r_s = 0.42857$) was found between the dissociative history of patients over the last six months (according to CDS) and the intensity of dissociative symptoms (according to CADSS) after administration of the Esketamine, however this correlation is not statistically significant ($p = 0.2894$). Other works have measured the intensity of the dissociative effects after the administration of ketamine (ex: we found 12 results on PubMed with the keywords "cadss" and "ketamine"), but, to our knowledge, this is a first analysis that seeks a link with the dissociative symptoms prior to treatment, that are of non-psychotic origin.

In a previous study, the assessment of dissociation with CADSS after administration of racemic ketamine (Schalkwyk GI et al. [21]) found an average score of 7.7 close to that found in the initial study of CADSS (Bremner et al. [19]) on a population with affective disorders (CADSS = 7.5). In our cohort, we obtained an average score of 15.6 on the CADSS. This raises the question of a different tolerance of Esketamine vs Racemic

Ketamine, reminding the greater affinity for NMDA receptors. Another study on a young population without psychiatric morbidity found an average of 9.5 on the CADSS after administration of racemic ketamine [22]. By comparison, our average is closer to the 18.9 average described by Bremner et al. on a population of patients with PTSD. This dissociative profile on the population with affective disorders found by Bremner et al. and the similarity of items 5,7,9,28 with depressive symptomatology led us to another analysis of the CDS-CADSS correlation by removing these four items, but the correlation decreases and loses more statistical significance ($r_s = 0.21429$, $p = 0.61034$). Subsequently in the other sub-analyses the total CDS score was used.

Sub-analysis of the CDS-CADSS correlation were performed with the CADSS mean scores per session, and with the dissociative symptom sub-themes of the scale, but none have a statistically significant value. A greater correlation of moderate intensity seems to be found for the first two sessions ($r_s = 0.60245$, $p = 0.114$ and $r_s = 0.61264$, $p = 0.1436$) and for the items of the depersonalization sub-theme ($r_s = 0.52381$, $p = 0.18272$) but the p values still remain quite far from the significant 0.05 threshold. This stronger correlation of the first two sessions seems to be in agreement with the literature data which

describes an increased intensity of dissociative symptoms with increased doses and before the onset of habituation [11]. The correlation becomes weaker and less significant on the analysis according to the salient items of van Schalkwyk GI et al. [21]. These observations are in line with the data in the literature, if we also recall the difference in the mean score, that the dissociative profile of Esketamine might be different from racemic Ketamine, especially being more intense than racemic Ketamine or Arketamine [11].

Another question is whether dissociation is needed in the improvement of depressive symptoms. The correlation of CADSS with MADRS ($r_s = -0.40476$, $p = 0.31989$) and QIDS-SR16 ($r_s = -0.66667$, $p = 0.07099$) shows a decrease in depressive symptoms related to the intensity of dissociation with an almost significant p-value for QIDS-SR16, but far from being the case for MADRS. It is possible, because the QIDS-SR16 is a self-administered questionnaire, that patients might overestimate their improvement based on the dissociation intensity felt from the product.

Figure 1 shows a slight upward trend in the mean CADSS score over the sessions, which goes against data from the literature who suggests instead, a decrease in dissociative symptoms over the sessions, potentially explained by habituation to the

product [11]. However, the two-peak curve aspect and the large standard deviations of uncertainty make the upward trend doubtful.

Table 3 shows an analysis of the CADSS items. Among the five items with the least weight in the final score, there are four items that are part of the sub-theme of derealization. On the other hand, among the five items with the most weight, we find in a balanced way two items of depersonalization, two items of derealization and one item of amnesia. We do not find an observer item in the most weighted items and one is present in the analysis of the least weighted items. This agrees with the initial observation by Bremner et al. [19] that objective items are less reliable than subjective ones. This is perhaps one of the reasons why they modified the initial version in 2014 by adding more subjective items and removing some objective ones.

The variation of the five salient items is represented by the evolution curve over the sessions in Figure 2. There is a similar trend of increase from the first to the second session followed by a descent in the third session and then there is significant variability. This may reflect the stronger correlation suggested above for the first two sessions.

This study has several limitations. The population included is small and data is missing in a patient that couldn't finish the protocol. Among the eight patients, despite an almost significant decrease in MADRS ($p = 0.078$), only two had an improvement of more than 50% to continue with the maintenance phase. Another patient had a slight blood pressure instability which prevented us to increase the dose, remaining at 28 mg throughout the entire initial phase. The mean age of the population is 62 with five out of eight patients over 65, which the ANSM does not recommend (reminder that the inclusion period was made during the post ATU period) [15]. There is a selection bias, as with any new treatment, the most severe patients with a long history of lacking therapeutic response were chosen from our business line.

One of the strengths of this study is that it is an observational and naturalistic pilot study that attempts to detail the issue of non-psychotic dissociation which is often overlooked by psychiatrists.

In conclusion, even if the data is preliminary, we find positive correlation trends between the CDS and the CADSS, especially for the first two sessions and probably that the significance threshold could be obtained with a larger sample. In addition, we find a significant variability in the items of the CADSS with a predominance of the dimension of

depersonalization, which should make us more aware of the non-psychotic dissociative dimension which is often simplified by joining the two dimensions of derealization-depersonalization. However, treatment with Ketamine and its isomers has opened new opportunities in the way of understanding biological mechanisms of mood disorders.

Using these treatments more regularly will confront us more with these dissociative effects which remain very frequent and may require a specific management (like targeted psychotherapy) which for the moment remains undefined. The future in the treatment of depression offers other candidates with psychodysleptic phenomena such as psilocybin, LSD, MDMA etc [23] which if found effective will further add a high frequency of dissociative effects

V. **BIBLIOGRAPHIE**

1. Léon C, Chan Chee C, du Roscoät E ; le groupe Baromètre santé 2017. La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du Baromètre santé 2017. Bull Epidemiol Hebd. 2018;(32-33):637-44
2. Carrillo P, Petit AC, Gaillard R, Vinckier F. Psychotropes du futur : de l'imipramine à la kétamine [The next psychoactive drugs: From imipramine to ketamine]. Bull Acad Natl Med. 2020 Sep 17
3. Bachmann S. Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. Int J Environ Res Public Health. 2018 Jul 6;15(7):1425
4. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? World Psychiatry. 2010 Oct;9(3):155-61
5. Non AL, Binder AM, Kubzansky LD, Michels KB. Genome-wide DNA methylation in neonates exposed to maternal depression, anxiety, or SSRI medication during pregnancy. Epigenetics. 2014 Jul;9(7):964-72. doi: 10.4161/epi.28853. Epub 2014 Apr 2
6. Cruz-Pereira JS, Rea K, Nolan YM, O'Leary OF, Dinan TG, Cryan JF. Depression's Unholy Trinity: Dysregulated Stress, Immunity, and the Microbiome. Annu Rev Psychol. 2020 Jan 4;71:49-78. doi: 10.1146/annurev-psych-122216-011613. Epub 2019 Sep 30
7. Beck AT, Bredemeier K. A Unified Model of Depression: Integrating Clinical, Cognitive, Biological, and Evolutionary Perspectives. Clinical Psychological Science. 2016;4(4):596-619
8. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006 Nov;163(11):1905-17
9. Akil H, Gordon J, Hen R, Javitch J, Mayberg H, McEwen B, Meaney MJ, Nestler EJ. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. Neurosci Biobehav Rev. 2018 Jan;84:272-288

10. Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Jun;17(2):111-26
11. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2018 Jul;70(3):621-660
12. Kryst J, Kawalec P, Mitoraj AM, Pilc A, Lason W, Brzostek T. Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Rep*. 2020 Jun;72(3):543-562
13. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry*. 2018 Apr;23(4):801-811
14. Salahudeen MS, Wright CM, Peterson GM. Esketamine: new hope for the treatment of treatment-resistant depression? A narrative review. *Ther Adv Drug Saf*. 2020 Jul 23
15. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191469/fr/spravato
16. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019 Oct 1;22(10):616-630
17. Maltbie EA, Kaundinya GS, Howell LL. Ketamine and pharmacological imaging: use of functional magnetic resonance imaging to evaluate mechanisms of action. *Behav Pharmacol*. 2017 Dec;28(8):610-622
18. Sierra M, Berrios GE. The Cambridge Depersonalization Scale: a new instrument for the measurement of depersonalization. *Psychiatry Res*. 2000 Mar 6;93(2):153-64
19. Bremner JD, Krystal JH, Putnam FW, Southwick SM, Marmar C, Charney DS, Mazure CM. Measurement of dissociative states with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). *J Trauma Stress*. 1998 Jan;11(1):125-36
20. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med*. 2018 Aug 7;18(3):91-93
21. van Schalkwyk GI, Wilkinson ST, Davidson L, Silverman WK, Sanacora G. Acute psychoactive effects of intravenous ketamine during treatment of mood disorders:

- Analysis of the Clinician Administered Dissociative State Scale. *J Affect Disord.*
2018 Feb;227:11-16
22. Derntl B, Hornung J, Sen ZD, Colic L, Li M, Walter M. Interaction of Sex and Age on the Dissociative Effects of Ketamine Action in Young Healthy Participants. *Front Neurosci.* 2019 Jun 18;13:616
23. Nutt D. Psychedelic drugs-a new era in psychiatry ? *Dialogues Clin Neurosci.* 2019;21(2):139-147

VI. ANNEXES

Annexe 1 – Cambridge Depersonalisation Scale (CDS)

The Cambridge Depersonalisation Scale

Sierra Berrios

Traduction française

N° Inclusion:.....
 Date :
 Date de naissance :.....
 Age :.....
 Niveau d'études :.....

Lire les instructions attentivement :

Ce questionnaire décrit des phénomènes étranges et « drôles » que tout le monde peut parfois ressentir dans la vie de tous les jours. Nous nous intéressons à leur

a) *fréquence*, c'est-à-dire combien de fois vous avez ressenti ces phénomènes AU COURS DES SIX DERNIERS MOIS ;

b) *durée approximative*.

Pour chaque question, entourez la réponse qui vous correspond le plus.

1. Tout d'un coup, je me sens étrange, comme si je n'étais pas réel(le) ou comme si j'étais coupé(e) du monde.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

2. Ce que je vois me paraît 'plat' ou 'sans vie', comme si je regardais un tableau.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

3. C'est comme si des parties de mon corps ne m'appartenaient pas.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

9. Quand je ris ou pleure, j'ai l'impression de ne pas du tout ressentir d'émotions.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

10. J'ai l'impression de ne plus avoir du tout de pensées, de telle sorte que lorsque je parle, c'est comme si mes paroles étaient prononcées par un 'automate'.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

11. Les voix familières (y compris la mienne) sonnent lointaines et irrécélles.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

12. J'ai l'impression que mes mains ou mes pieds deviennent plus grands ou plus petits.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

13. Mon environnement semble distant ou irréel, comme s'il existait un voile entre le monde extérieur et moi

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

4. Je ne me suis pas du tout senti(e) effrayé(e) dans des situations que je trouve normalement effrayantes ou stressantes.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

5. Mes activités préférées ne sont plus agréables.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

6. Quand je fais quelque chose, j'ai le sentiment d'être un observateur détaché de moi-même.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

7. La saveur des aliments ne me donne plus de sensations de plaisir ou de dégoût.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

8. Mon corps me paraît très léger comme s'il flottait dans les airs.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

14. C'est comme si les choses que j'ai faites récemment ont eu lieu il y a longtemps. Par exemple, ce que j'ai fait ce matin semble comme si cela avait été fait il y a plusieurs semaines.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

15. Alors que je suis pleinement éveillé(e), j'ai des 'visions' dans lesquelles je peux me voir de l'extérieur, comme si je regardais mon image dans un miroir.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

16. Je me sens détaché(e) des choses qui me sont arrivées par le passé - comme si ces choses ne m'avaient jamais concerné(e)

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

17. Quand je suis dans une nouvelle situation, il me semble que je l'ai déjà vécue.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

18. Tout à coup, j'ai le sentiment de ne plus ressentir d'affection pour ma famille et mes amis.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

19. Les objets autour de moi me paraissent plus petits ou éloignés.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

20. Je ne peux pas réellement sentir les objets que je touche avec mes mains, comme si ce n'était pas moi qui les touchais.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

21. J'ai l'impression de ne pas être capable de me représenter des images dans mon esprit, par exemple, le visage d'un ami proche ou d'un endroit familier.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

22. Lorsque je me blesse, je me sens si détaché(e) de mon corps que j'ai l'impression qu'il s'agit de la « douleur de quelqu'un d'autre »

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

23. J'ai l'impression d'être à l'extérieur de mon corps.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

24. Quand je bouge, c'est comme si je n'étais pas responsable des mouvements, et que je me sentais 'automatique' et mécanique comme si j'étais un 'robot'.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

25. L'odeur des choses ne me donne plus une sensation de plaisir ou de déplaisir.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

26. Je me sens si détaché(e) de mes pensées qu'elles semblent avoir leur propre 'vie'.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

27. Je dois me toucher moi-même pour m'assurer que j'ai un corps ou une existence réelle.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

28. J'ai l'impression d'avoir perdu mes sensations corporelles (par exemple, la faim et la soif) si bien que lorsque je bois ou mange, c'est juste une routine automatique.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

29. Des endroits que je connais bien ne me semblent plus familiers, comme si je ne les avais jamais vus avant.

Fréquence	Durée
0 = jamais	En général, cela dure
1 = rarement	1 = quelques secondes
2 = souvent	2 = quelques minutes
3 = très souvent	3 = quelques heures
4 = tout le temps	4 = environ une journée
	5 = plus d'une journée
	6 = plus d'une semaine

Annexe 2 - Clinician Administered Dissociative States Scale

	CADSS	Cotation
1	Est-ce que les choses semblent se déplacer au ralenti ?	
2	Est-ce que les choses ont l'air irréelles, comme dans un rêve ?	
3	Est-ce que vous ressentez de la distance par rapport à ce qui se passe autour de vous, par exemple comme si vous étiez dans un film, ou comme si vous étiez un robot ?	
4	Est-ce que vous avez l'impression de regarder les choses depuis l'extérieur de votre corps ?	
5	Est-ce que vous avez l'impression d'observer la situation comme un observateur ou un spectateur ?	
6	Est-ce que vous vous sentez déconnecté de votre propre corps ?	
7	Est-ce que vos sensations corporelles sont modifiées : par exemple est-ce que vous avez la sensation que votre corps est inhabituellement grand ou inhabituellement petit ?	
8	Est-ce que les gens ont l'air immobiles, morts ou mécaniques ?	
9	Est-ce que les objets semblent différentes de ce à quoi vous vous attendriez ?	
10	Est-ce que les couleurs semblent atténuées en intensité ?	
11	Est-ce que vous voyez les choses comme si vous étiez dans un tunnel, ou comme si vous les observiez à travers un objectif grand angle ?	
12	Est-ce que cet entretien semble durer beaucoup plus longtemps que ce que vous pensiez ?	
13	Est-ce que les événements semblent se produire très rapidement, comme si une vie se déroulait en un bref instant ?	
14	Y-a-t-il des choses qui se sont produites durant cet entretien, et vous ne sauriez plus décrire maintenant ?	
15	Est-ce que vous avez perdu le fil de ce qui s'est passé au cours de l'expérience à laquelle vous participez ?	
16	Est-ce que les sons ont quasiment disparu ou au contraire sont devenus beaucoup plus forts que ce à quoi vous vous attendriez ?	
17	Est-ce que les choses ont l'air très réelles, comme si vous aviez un sentiment particulier de clarté ?	
18	Est-ce que vous avez l'impression de voir le monde à travers un brouillard, de sorte que les gens et les objets paraissent distants ou brouillés ?	
19	Est-ce que les couleurs semblent plus intenses que ce à quoi vous vous attendriez ?	
20	Vous sentez-vous confus sur le fait de savoir qui vous êtes vraiment ?	
21	Avez-vous l'impression que différentes parties de vous qui ne vont pas ensemble ?	
22	Avez-vous des trous de mémoire ?	
23	Est-ce que vous avez l'impression d'avoir plus d'une identité ?	

Cotation : 1. Absence 2. Légère 3. Modérée 4. Extrême

(Observer items:)

24. Did the subject seem eery or strange, or in some other way give you an uncomfortable feeling?
25. Did the subject blank out or space out, or in some other way appear to have lost track of what was going on?
26. Did the subject appear to be separated or detached from what is going on, as if not a part of the experience or not responding in a way that you would expect?
27. Did the subject have to be put back on track, or grounded in the here and now, during or soon after the experience?
28. Did it seem as if there were different aspects of the subject's personality which did not fit together?

RÉSUMÉ

Objectif

La dépression est la troisième cause d'handicap dans le monde. Un tiers des patients sont résistants à des antidépresseurs classiques. L'Eskétamine, l'énantiomère S de la Kétamine, est un antidépresseur de nouvelle génération qui agit sur la neurotransmission glutamatergique, mais qui dans 27% de cas provoque des effets dissociatifs qui sont d'intensité variable, méconnues dans la clinique psychiatrique et posent souvent des provocations à la prise en charge. Ce travail cherche une prédictibilité de ces effets en fonction des antécédents de symptômes dissociatifs.

Méthodes

Sur une cohorte de huit patients qui suivent une cure d'induction par l'Eskétamine, nous avons effectué un screening des symptômes dissociatifs à l'aide de l'échelle de dépersonnalisation de Cambridge (CDS) et nous avons comparé les résultats avec les scores de dissociation post-administration avec l'échelle CADSS.

Résultats

Un lien directement proportionnel a été trouvé entre les scores CDS et CADSS, surtout pour les premières deux séances de traitement et avec une symptomatologie de dépersonnalisation plus prononcée, sans cependant de signification statistique. Un score moyen de la CADSS de 15,6 a été obtenu.

Conclusion

Ce travail pilote reflète une méthode possible de prédiction des effets secondaires dissociatifs de la Eskétamine en fonction de la présence des symptômes similaires dans les six mois avant le début du traitement. L'Eskétamine semble également avoir un profil dissociatif différent de la Kétamine racémique. Des travaux ultérieurs sur ces effets sont importantes car ils peuvent être à la fois un frein à l'accès au traitement et un risque d'usage détourné mais également une cible de psychothérapie spécifique qui peut contribuer à la prise en charge.