HAL
open science

Prise en charge de la dépression résistante par eskétamine : étude de cas au centre hospitalier Guillaume Régnier à Rennes

Marion Constantin

To cite this version:

Marion Constantin. Prise en charge de la dépression résistante par eskétamine : étude de cas au centre hospitalier Guillaume Régnier à Rennes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03321895

HAL Id: dumas-03321895

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03321895

Submitted on 18 Aug 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.

N° d'ordre : ANNÉE 2020

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présenté sous forme de

MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES EN PHARMACIE HOSPITALIERE

présentée par

Marion CONSTANTIN

Née le 26 août 1989 à Caen

PRISE EN CHARGE DE LA DEPRESSION RESISTANTE PAR ESKETAMINE

Etude de cas au Centre Hospitalier Guillaume Régnier de Rennes.

Thèse soutenue à la faculté de pharmacie de Rennes le 23 novembre 2020.

Devant le jury composé de :

Pascal LE CORRE

Pharmacien PU-PH au CHRU de Rennes / *Président du Jury*

Cécilia NAUCZYCIEL

Psychiatre PH au CH de Guillaume Régnier, Rennes / *Membre du jury*

Laurence SPIESSER

Pharmacien MCU-PH au CHRU d'Angers / *Membre du jury*

Romain BELLAY

Pharmacien assistant spécialiste au CH Guillaume Régnier, Rennes / *Directeur de thèse.*

LISTE DES ENSEIGNANTS

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Année 2019-2020

PROFESSEURS

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
BOUSTIE	Joël	X	X	
DONNIO	Pierre-Yves	X	X	X
FAILI	Ahmad		X	
FARDEL	Olivier	X	X	X
FELDEN	Brice	X	X	
GAMBAROTA	Giulio		X	
GOUGEON	Anne	X	X	
LAGENTE	Vincent	X	X	
LE CORRE	Pascal	X	X	X
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		X	
MOREL	Isabelle	X	X	X
POREE	François-Hugues	X	X	
SERGENT	Odile	X	X	
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	X	
TOMASI	Sophie	X	X	
VAN DE WEGHE	Pierre		X	
VERNHET	Laurent	X	X	

PROFESSEURS ASSOCIES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
BUREAU	Loïc	X		
DAVOUST	Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
CILLARD	Josiane	X	X	
GUILLOUZO	André		X	
URIAC	Philippe	X	X	

MAITRES DE CONFERENCES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence			
ANINAT	Caroline	X	X	
AUGAGNEUR	Yoann			
BEGRICHE	Karima			
BOUSARGHIN	Latifa		X	
BRANDHONNEUR	Nolwenn			
BRUYERE	Arnaud	X		
BUNETEL	Laurence	X		
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X		
COLLIN	Xavier	X		

CORBEL	Jean-Charles	X	X	
DELALANDE	Olivier			
DELMAIL	David			
DION	Sarah			
DOLLO	Gilles	X	X	X
GICQUEL	Thomas	X		X
GILOT	David		X	
GOUAULT	Nicolas		X	
HITTI	Éric			
JEAN	Mickaël	X		
JOANNES	Audrey			
LECUREUR	Valérie		X	
LE FERREC	Éric	X		
LE GALL-DAVID	Sandrine			
LE PABIC	Hélène			
LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice			
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	X	
MARTIN-CHOULY	Corinne		X	
NOURY	Fanny			
PINEL-MARIE	Marie-Laure			
PODECHARD	Normand			
POTIN	Sophie	X		X
RENAULT	Jacques	X	X	
ROUILLON	Astrid			

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU)

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
AUTIER	Brice	X		X
BACLE	Astrid	X		X
BOUVRY	Christelle	X		X
MENARD	Guillaume	X		X

ATER

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
KOWOUVI	Koffi			

LRU

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
AFONSO	Damien			
BELLAMRI	Nessrine	x		
GUILLORY	Xavier			

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pascal LE CORRE,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse, recevez l'expression de mon respect et de ma considération.

A Monsieur le Docteur Romain BELLAY,

Je tiens à te remercier de m'avoir accompagné dans ce travail de thèse, pour ta disponibilité, le temps consacré et tes nombreux conseils. Ce fut un plaisir de travailler avec toi.

A Madame le Docteur Cécilia NAUCZYCIEL,

Pour avoir accepté de juger ce travail, c'est un honneur de vous compter parmi mon jury de thèse.

A Madame le Docteur Laurence SPIESSER,

Pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse, recevez mes sincères remerciements.

A l'équipe du Centre Hospitalier Guillaume Régnier de Rennes,

A toi Romain pour avoir accepté d'encadrer ma thèse. Je te remercie pour toutes les heures passées à la relire, à tes corrections toujours pertinentes, pour ta patience, ta disponibilité et ton écoute. Promis, si je gagne à l'Euromillions, je penserais à t'acheter une belle voiture.

A Bastien, parce que sans toi Guillaume Régnier aurait été beaucoup moins drôle. Merci pour tes relectures, tes conseils avisés, ta méthode de lecture d'article qui m'a fait gagner beaucoup de temps. Et merci de m'avoir fait découvrir Braindead qui manquait à ma culture cinématographique.

A toi Nicolas qui est un chef à l'écoute, disponible, bienveillant et parfois impitoyable en ce qui concerne le football, je n'oublierai plus jamais Guirassy et Ramirez.

A vous trois pour m'avoir permis de découvrir tout le potentiel du panneau de configuration, de m'avoir rafraichi l'été quand il faisait chaud, de m'avoir appris à monter un ordinateur, de m'avoir appris à toujours déconnecter ma session avant de partir et à ne jamais croire Romain quand il dit qu'il a besoin de mes clés mais que « non promis il ne touchera pas à ma voiture ».

A ma co-interne Mathilde qui m'a accompagnée pendant trois semestres d'internat. Bon courage pour ton assistanat.

Au top 2, la fine équipe, Pierrette et Sandrina, j'ai enfin découvert le pot aux roses (photos à l'appui). Grâce à vous ma ventilation a fait ressortir longtemps des confettis dans la voiture.

A Christelle pour sa gentillesse, bon courage à toi pour la suite. A Catherine pour son écoute et pour les répliques de films cultes. A Nathalie, la maman et confidente de l'équipe, je compte sur toi pour finir le photomontage.

Enfin à toute l'équipe, j'étais très heureuse de faire la connaissance de vous tous Fabienne, Hélène, Aline, Manon, Isabelle, Coralie, Benoît, Tiphaine et toutes les autres personnes que j'ai rencontrées à la pharmacie de Guillaume Régnier.

Au Docteur Jean-Marie Batail pour m'avoir accordé de son temps afin de discuter de mon sujet de thèse.

Aux internes en psychiatrie, et particulièrement à Damien, Louise, Marie-Océane, Guillaume Myriam, Anne-Julie et Julia.

A l'équipe du Centre Hospitalier de Lannion,

Merci aux pharmaciens et à l'équipe de préparateurs, ce fut un réel plaisir de débuter mon internat à vos côtés.

A l'équipe du Centre Hospitalier Universitaire de Brest,

Aux pharmaciens, aux équipes de préparateurs et à toutes les personnes que j'ai croisées.

A l'équipe du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes,

A l'équipe de production de l'Hôpital Sud, à Pierre-Nicolas et Marie-Antoinette pour votre accueil et les projets réalisés ensemble.

A tous mes co-internes qui ont permis de rendre ces quatre années agréables,

Aux co-internes de Brest, la collok Ouassim, Gautier, Adrien, mais aussi Mathilde, Eléonore, Julia, Alexia et Carmen.

A mon ancienne co-interne de Guillaume Régnier Muriel.

A Sophie et Hervé,

Pour la relecture de mon travail de thèse, j'espère que cela vous a plu. Merci pour tous ces repas de famille et de m'accueillir si gentiment.

A Titouan et Emilie

Merci pour tous ses apéros et vivement les prochains.

A Team Caen

Mes amis de toujours. Merci à Chouille, Sis, Titi et Anaïs. Plus de 10 ans d'amitié que je chéris. Merci pour tous ces moments passés ensemble. Depuis le lycée jusqu'à maintenant, nos vies ont évolué ensemble et le futur s'annonce plein de promesses.

A Romain et Lucie

Enfin, je rejoins comme vous le banc des docteurs. Lucie je suis ravie d'avoir fait ta connaissance en deuxième années de fac, tant de péripéties… Du week-end de bienvenue, en passant par les galas et les jours de l'an. Vivement les retrouvailles. Merci à toi Romain d'être toujours présent.

A Camille et Xavier

Merci pour cette semaine de vacances cet été. Camille tu es une belle rencontre de l'internat, comme une fleur notre amitié s'est épanouie.

A mes amis Brestois

Je vous ai rencontré lors d'un tonus à Aber Wrac'h autour d'une table de ping pong. Qui aurait cru que cela déboucherait sur autant de bons moments passés ensembles.

A Julien

Je suis tellement heureuse d'avoir croisé ton chemin. Nous avons traversé ensemble cette aventure, périple, épreuve qu'était cette dernière année d'internat. C'est grâce à toi que j'y suis arrivée. De mes 30 ans à Saint-Malo à mon emménagement avec toi à Brest, c'est une belle histoire qui commence. Merci pour ton amour.

A ma famille

A mes parents, à ma sœur Laura, ma mamie et toute ma famille. J'espère vous avoir rendu fier.

A la team des Soirées raclettes

Pour toutes ces soirées de ripailles inoubliables.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS 2
REMERCIEMENTS 6
TABLE DES MATIERES 10
LISTE DES ANNEXES 13
LISTE DES FIGURES 14
LISTE DES TABLEAUX 15
LISTE DES ABREVIATIONS 16
INTRODUCTION 18
I. LA DEPRESSION 19
A. Epidémiologie 19
B. Etiologie 20
1. Interaction entre gènes et environnement 20
2. Hypothèse monoaminergique 21
C. Diagnostic 22
1. Signes cliniques 22
2. Diagnostics différentiels 23
3. Outils diagnostiques 24
D. Dépression résistante 26
1. Définition 26
2. Cause de la résistance aux traitements 27
E. Suicide 28
F. Prise en charge 30
1. Traitements pharmacologiques 30
2. Thérapies non pharmacologiques 31
i. Psychothérapie 31
ii. Electroconvulsivothérapie 31
iii. Stimulation Magnétique Transcrânienne 32
3. Stratégie thérapeutique 32
4. Cas de la dépression résistante 36
II. ESKETAMINE 37

A. Découverte de la kétamine 37
1. Origines 37
2. Mésusage et réglementation 38
3. Propriétés anesthésiantes 38
4. Découverte des propriétés antidépressives 38
B. Propriétés pharmacologiques 39
1. Généralités 39
2. Pharmacocinétique 41
i. Absorption 41
ii. Distribution 42
iii. Métabolisme 42
iv. Elimination 43
3. Propriétés pharmacodynamiques 44
i. Mécanisme d'action glutamatergique 44
ii. Action sur les récepteurs opioïdes 48
iii. Transmission monoaminergique (noradrénaline et sérotonine) 49
iv. Autres 50
C. Informations cliniques 50
1. Modalités d'administration 50
2. Posologie 51
3. Contre-indications 53
4. Surdosage 54
D. Données d'efficacité 54
E. Données de tolérance 58
F. Réglementation 61
1. Autorisation de Mise sur le Marché français 61
2. Autorisation de mise sur le marché à l'international 62
3. Agrément aux collectivités 63
III. ETUDE DE CAS AU CENTRE HOSPITALIER GUILLAUME REGNIER 64
A. Introduction 64
B. Objectifs 64
C. Matériel et méthodes 65

D. Résultats 66
1. Données cliniques recueillies 66
2. Synthèse 71
3. Organisation 72
E. Discussion 73
1. Données d'efficacité 73
2. Tolérance 75
3. Organisation 76
4. Limites 77
CONCLUSION 79
REFERENCES 81
ANNEXE 94

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Echelle MADRS 94
Annexe 2 : Tableau des différentes classes pharmacologiques et molécules antidépresseurs . 98

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé déclaré au cours des 12 derniers mois chez les 18-75 ans, selon le sexe et la classe d'âge, France Métropolitaine, 2017 (3) 20
Figure 2 : Taux de rémission pour EDC. (29) 27
Figure 3 : Prévalence du suicide en Europe en 2016 (33). La légende représente le nombre de suicides pour 100 000 habitants en 2016. La France se situe parmi les pays avec le plus haut taux de suicide. 29
Figure 4 : Prise en charge de l'EDC (53) 35
Figure 5 : Structure chimique de la phencyclidine et de la kétamine (63) 37
Figure 6 : La kétamine est composée d'un mélange racémique de deux énantiomères (73) 39
Figure 7 : Représentation de l'affinité de la kétamine pour ses récepteurs. L'affinité décroit de la gauche vers la droite. La barre verticale représente la cible engagée aux doses efficaces (74) 40
Figure 8 : Métabolisme de la kétamine et les cytochromes impliqués (91) 43
Figure 9 : Récepteur NMDA en configuration fermée. (98) 45
Figure 10 : Site de fixation de la kétamine sur le site PCP (74) 46
Figure 11 : Inhibition de l'interneurone inhibiteur GABAergique par la kétamine. (100) 47
Figure 12 : Mécanisme d'action de la kétamine dans la dépression : 1) Inhibition de l'interneurone GABA menant à la désinhibition du neurone glutamatergique 2) Augmentation de la libération de glutamate 3) Activation des récepteurs AMPA 4) Libération du BDNF 5) Activation en cascade de la voie de signalisation mTOR qui va stimuler la neurogénèse (101) 48
Figure 13 : Effets des populations spécifiques sur la pharmacocinétique de l'eskétamine (89) 53
Figure 14 : Evaluation du score MADRS au cours des administrations d'eskétamine : Score allant de 0 (asymptomatique) à 60 (score maximum de l'EDC). 71

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification de l'épisode dépressif caractérisé..... 23
Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques de l'eskétamine..... 44
Tableau 3 : Essais cliniques à court terme de l’eskétamine 54
Tableau 4 : Essai clinique sur l’eskétamine en traitement d’entretien 56
Tableau 5 : Principaux effets secondaires statistiquement significatifs issus de la méta-analyse de Zheng et al. (113). Les pourcentages sont tirés de deux essais cliniques de phase III (108) (114) 59

LISTE DES ABREVIATIONS

5-HT : Sérotonine

AD : Antidépresseur

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

Akt : Protéine kinase B

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPA : Acide α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionique

AMPAR : Récepteur à l'acide α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionique

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AUC : Aire sous la courbe

BDNF : Facteur neurotrophique issu du cerveau

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10ème version

Cmax : Concentration maximale

CME : Commission Médicale d'Etablissement

CHGR : Centre Hospitalier Guillaume Régnier

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

COVID-19 : Coronavirus

DHNK : Déhydronoreskétamine

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

DSM : Manuel Diagnostique et Statistique

ECT : Electroconvulsivothérapie

EDC : Episode Dépressif Caractérisé

EEF2 : Facteur d'élongation eucaryote 2

EI : Effets indésirables

EMA : Agence Européenne du Médicament

ERK : Extracellular signal-regulated kinase

FDA : Food and Drug Administration

GABA : Acide γ-aminobutyrique

HDJ : Hospitalisation De Jour

HNK : Hydroxynoreskétamine

Ki : Constante de dissociation

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

MADRS : Montgomery Asberg Depression Rating Scale

mTOR : Cible mammalienne de la rapamycine

NET : Transporteur de la noradrénaline

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NMDAR : Récepteur au N-méthyl-D-aspartate

NNH : Number Needed to Harm

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCP : Phenylcyclidine

PUT : Protocole d'Utilisation Thérapeutique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SMTr : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée

Récepteur α : Récepteur adrénergique

Réseau PIC : Réseau Psychiatrie-Information-Communication

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SERT : Transporteur de la sérotonine

S-norKET : Noreskétamine

STAR*D : Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression

TrkB : Récepteur à la tyrosine kinas

INTRODUCTION

Le trouble dépressif caractérisé concerne environ 15 à 20% de la population quel que soit l'âge. A terme, la maladie a des répercussions importantes sur la vie du patient : cadre professionnel, social, comorbidités somatiques (suicide, diabète, cardiopathies, etc.). Ainsi, on estime que 10 à 20% des personnes souffrant de cette pathologie décèdent par suicide (1). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe ce trouble au premier rang de l'ensemble des maladies en termes de dépenses globales pour la société (2). Il s'agit d'un véritable problème de santé publique.

La prise en charge de la dépression peut être complexe et les classes thérapeutiques disponibles ont une efficacité limitée. En effet, un tiers des patients ne répondent pas aux traitements de manière satisfaisante, c'est la dépression résistante. Une innovation thérapeutique, l'eskétamine, administrée par voie nasale, est disponible depuis 2019 dans cette indication.

Au centre hospitalier Guillaume Régnier (CHGR), établissement public spécialisé en santé mentale, l'eskétamine a été proposée aux patients en échec thérapeutique. Cette thèse a pour objectif d'apporter des données d'efficacité et de tolérance de ce nouveau traitement au travers des données de la littérature et d'une étude de cas au sein de notre établissement. Ce travail va permettre d'établir une organisation commune dans notre établissement pour les patients traités par eskétamine étant données les différentes contraintes liées à ce traitement.

La première partie de ce travail est consacrée à la pathologie dépressive et son évolution possible en dépression résistante. Dans un second temps, nous axerons ce travail sur l'eskétamine (propriétés pharmacologiques, données cliniques, tolérance, etc.). Puis, nous présenterons les résultats obtenus au sein de notre établissement suite aux traitements par eskétamine. Enfin, nous discuterons des résultats en les rapportant à la littérature.

I. LA DEPRESSION

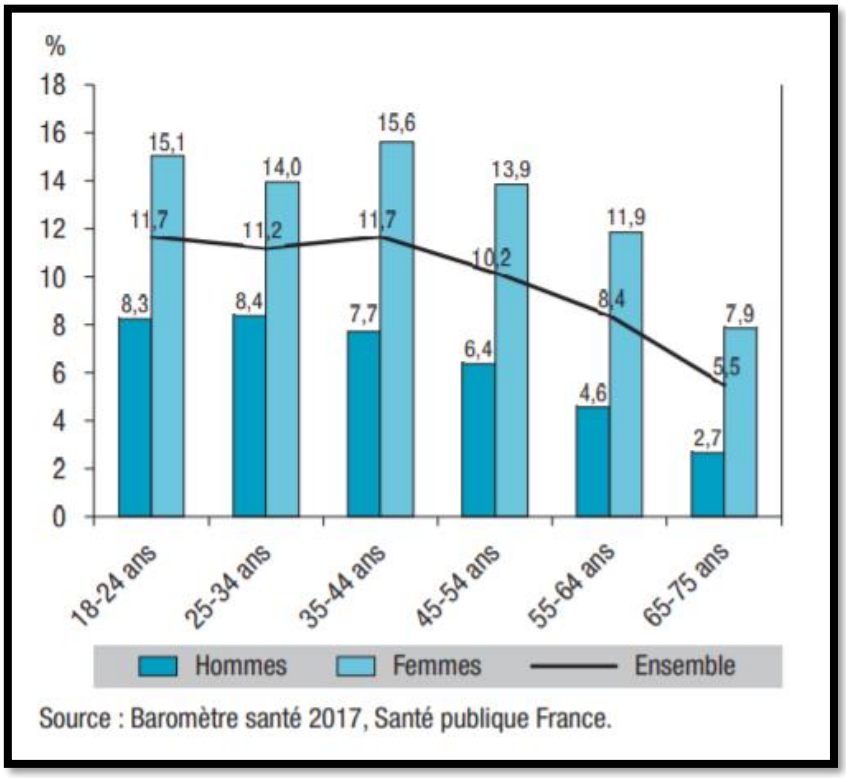
A. Epidémiologie

La santé mentale est inscrite au premier rang des priorités de santé publique par la charge sanitaire, économique et sociale qu'elle représente. Elle regroupe l'ensemble des troubles mentaux définis dans le DSM V (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5ème édition) : troubles du spectre de la schizophrénie, troubles dépressifs, troubles bipolaires, troubles neurocognitifs, etc. Les comorbidités somatiques et psychologiques ainsi que l'effet néfaste sur les habitudes de vie (tabagisme, alcoolisme, diminution de l'activité physique, pratiques sexuelles à risque) alourdissent le fardeau (3).

La dépression est la pathologie mentale chronique la plus fréquemment retrouvée dans la population. Elle représente la première cause d'incapacité et de morbidité dans le monde. Le nombre grandissant de personnes touchées par cette pathologie fait qu'en France, un tiers des patients parmi les 2,1 millions d'adultes hospitalisés pour un motif psychiatrique, l'était pour un épisode dépressif caractérisé (EDC) en 2013, selon le Comité Stratégique de la Santé Mentale et de la Psychiatrie (4).

En 2017, d'après Santé publique France, parmi les personnes âgées de 18 à 75 ans presque 10% avait vécu un EDC au cours des 12 derniers mois. Elle est en augmentation depuis 2010 et est 2 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes (Figure 1, page 20) (3). Cette vulnérabilité chez la gente féminine s'explique à la fois par les bouleversements hormonaux qui peuvent survenir à la puberté, après l'accouchement (dépression du post-partum), et à la ménopause, ainsi que par les inégalités et les discriminations liées au sexe (5). Les personnes au chômage, en situation de précarité et les moins de 45 ans sont celles pour lequel les EDC déclarés sont les plus nombreux. Chez la personne âgée, les EDC sont réduits à l'avancée de l'âge et sont sous-diagnostiqués alors que le risque suicidaire est plus important (6). Les troubles dépressifs seraient ainsi responsables de 35 à 45% des arrêts de travail et seraient retrouvés dans plus de la moitié des cas de décès par suicide (3)(4)(7).

Figure 1 : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé déclaré au cours des 12 derniers mois chez les 18-75 ans, selon le sexe et la classe d'âge, France Métropolitaine, 2017 (3)



B. Etiologie

L'étiologie de la dépression est **multifactorielle** : génétique, psychologique, environnementale et biologique. Ces éléments interagissent entre eux de manière complexe. En vérité, la recherche n'a pas encore élucidé tous les mécanismes en jeu.

1. Interaction entre gènes et environnement

On sait qu'un individu à 2 à 4 fois plus de risques de développer un EDC si un de ses parents au 1er degré en a souffert. On peut chiffrer la part d'hérédité à un tiers selon une méta-analyse réalisée sur des jumeaux (8). C'est moins que pour la schizophrénie ou les troubles bipolaires dont la part d'hérédité atteint 70%. Mais la génétique n'est pas la seule responsable. En effet, une étude menée sur des jumeaux homozygotes a montré des discordances au sein des fratries mettant en relief le rôle de l'environnement dans la genèse de la pathologie (9).

La méta-analyse de Hyde et *al.* a réussi à identifier 17 variations génétiques associées à la dépression sur 75 000 personnes d'origine caucasienne avec des antécédents d'EDC. Ces variations sont réparties sur 15 régions du génome connues pour être exprimées au niveau cérébral. L'un des gènes est commun à d'autres pathologies du système nerveux tels que l'épilepsie et les déficits intellectuels. Un autre est retrouvé dans un modèle de dépression chez la souris. La prévalence des états dépressif est plus élevée chez la femme, mais aucun locus spécifique au genre n'a été localisé (10). Cependant, les gènes pris indépendamment les uns des autres n'expliquent pas à eux seuls le phénotype. Il faut prendre en compte leurs connexions.

Même s'il existe une vulnérabilité génétique, elle n'explique pas à elle seule la survenue d'un EDC. L'histoire d'un individu entre en jeu : traumatisme, environnement stressant ou survenue d'un évènement malheureux sont des facteurs de risques. La réponse individuelle de chaque personne varie et ne suffit pas à prédire un EDC. C'est pourquoi, il est plus juste de parler **d'interactions gène-environnement**. C'est le domaine de l'épigénétique : notre patrimoine génétique modère notre réponse à des facteurs de risques environnementaux (11).

L'étude prospective de grande ampleur de Caspi et *al.* en 2003 le démontre. En effet, le polymorphisme génétique du transporteur sérotoninergique influence la réponse à des facteurs de stress. Les personnes homozygotes pour le variant court manifestent plus de symptômes dépressifs que les autres en réaction à un évènement traumatique (12). De même, des variants du gène FBKP5, impliqué dans la voie du cortisol, augmentent les risques d'avoir un EDC si pendant l'enfance les personnes ont été exposées à des facteurs de stress (13).

Les réponses émotionnelles à ces événements sont donc modulées par la constitution génétique de chaque individu (9)(14).

2. Hypothèse monoaminergique

L'hypothèse monoaminergique postule que la dépression serait due à **une diminution de la concentration des monoamines** (notamment sérotonine et noradrénaline) **au niveau cérébral**. Cette théorie datant des années 50 est à l'origine de la découverte des classes pharmacologiques d'antidépresseurs (AD). Ces différentes classes agissent en facilitant la neurotransmission sérotoninergique et noradrénergique : en inhibant leurs recaptures ou en limitant leurs dégradations dans la fente synaptique. Les AD tricycliques ou imipraminiques sont les premiers à être synthétisés, suivis par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) mieux tolérés. Une nouvelle

classe d'AD d'action duale a ensuite fait son apparition : ce sont les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa). elle serait plus efficace sur les symptômes de ralentissement moteur mais cette donnée reste contestée (15).

La simplicité du modèle monoaminergique est cependant remise en cause. En effet, les découvertes d'une hypersensibilisation des récepteurs sérotoninergiques et noradrénergiques ainsi qu'une désensibilisation des transporteurs des monoamines rendent plus complexes l'hypothèse de base. Aussi, le délai d'action des AD reste inexpliqué. Des modifications concernant la neuroplasticité ont été décelées par le biais d'administrations sur le long terme des AD. Des mécanismes complexes sont donc à l'œuvre dans la genèse de la dépression (15)(16).

C. Diagnostic

1. Signes cliniques

Il existe deux principales classifications internationales des diagnostics psychiatriques : la Classification Internationale des Maladies, 10ème version (CIM-10), qui est celle de référence et le Manuel diagnostique et statistique des maladies mentales, 5ème version (DSM-V) utilisé en pratique clinique. Les deux se rejoignent sur l'expression des symptômes et peuvent se résumer d'après le tableau suivant (Tableau 1 page 23). Le diagnostic d'EDC repose sur la présence de symptômes caractéristiques provoquant une souffrance cliniquement significative depuis au moins deux semaines, avec observation d'une rupture avec l'état antérieur du patient. Les **symptômes** les plus fréquemment observés sont la tristesse, l'anhédonie (absence de capacité à ressentir le plaisir), la perte de l'appétit, les troubles du sommeil ou encore le ralentissement psychomoteur. Des difficultés socio-professionnelles viennent très souvent compléter le tableau clinique (16).

Tableau 1 : Classification de l'épisode dépressif caractérisé

Symptômes	
Durée minimale	2 semaines
Critères essentiels majeurs	Présence d'au moins 2 des symptômes toute la journée : 1. Humeur dépressive 2. Perte d'intérêt et de plaisir 3. Fatigue ou perte d'énergie
Autres critères	Présence d'au moins 2 critères mineurs sur 7 : 1. Modification de l'appétit avec variation pondérale 2. Troubles du sommeil 3. Baisse de l'estime de soi et de la confiance en soi 4. Modification de l'activité psychomotrice 5. Sentiment de culpabilité / dévalorisation 6. Baisse de la concentration / attention 7. Idées suicidaires Le nombre de critères définit la sévérité : légère, modérée, sévère.

2. Diagnostics différentiels

Il faut distinguer l'EDC d'autres pathologies psychiatriques telles que les troubles anxieux, les troubles bipolaires ou les troubles schizophréniques. En effet, ces pathologies dans leurs expressions diverses peuvent ressembler ou avoir des symptômes communs à la dépression. Cependant, la physiopathologie et la prise en charge thérapeutique diffèrent.

- **Troubles anxieux** : pathologies durables avec majoration du stress et de l'angoisse. Ils regroupent un ensemble de pathologies diverses (le trouble anxieux généralisé, le trouble panique, le trouble anxiété sociale, la phobie spécifique, le trouble obsessionnel compulsif, l'état de stress post-traumatique)
- **Troubles bipolaires** : caractérisés par un trouble de l'humeur avec une alternance d'épisodes maniaques (excitation caractérisée) et dépressifs. Ce sont troubles

complexes difficiles à diagnostiquer. Le recours aux soins a lieu majoritairement lors des épisodes dépressifs tandis que les épisodes de manie et surtout d'hypomanie peuvent passer inaperçus. On peut donc conclure à tort à une dépression unipolaire retardant sa prise en charge. En cas de dépression, il faut systématiquement rechercher des antécédents de manie et des indicateurs de bipolarité. Les indicateurs devant faire suspecter une bipolarité en phase dépressive sont une dépression avant 25 ans, des antécédents familiaux de troubles bipolaires, un changement brutal dans le fonctionnement psychique, plus de trois antécédents d'épisodes dépressifs, des symptômes dépressifs atypiques, des tentatives de suicides répétées ou une réaction anormale à un traitement AD (17).

- **Troubles schizophréniques** : associe syndrome dissociatif (désorganisation de la pensée et du comportement), symptômes productifs (délires, hallucinations), symptômes négatifs (appauvrissement émotionnel et affectif, isolement) et troubles cognitifs. La schizophrénie déficitaire qui se caractérise par la prédominance de symptômes négatifs peut se confondre au début avec des manifestations dépressives.

L'EDC provoqué par l'abus ou le sevrage de substances psychoactives (médicaments, drogues) sont à exclure du diagnostic. Cependant, ces comorbidités sont fréquentes avec par exemple l'alcoolodépendance.

3. Outils diagnostiques

Différentes échelles ou outils permettent en pratique courante le diagnostic de dépression, d'en apprécier la sévérité et de quantifier le risque suicidaire encouru. Certaines ne sont pas spécifiques de la dépression et peuvent être appliquées dans d'autres pathologies psychiatriques.

<u>Echelles de diagnostic et d'évaluation de la sévérité de la dépression :</u>

- **MADRS** (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale*) (Annexe 1 : Echelle MADRS: échelle permettant d'évaluer la sévérité de la dépression. Composée de 10 items, elle permet de coter l'intensité des symptômes concernant le degré de tristesse, l'humeur, les troubles somatiques (appétit, sommeil), l'épuisement physique et psychique, l'anhédonie et enfin le suicide. Elle est utilisée en pratique pour déterminer l'efficacité d'un traitement AD. Le score varie de 0 à 60, 15 est la valeur seuil au-delà de laquelle

le patient est considéré en dépression. Cette échelle est utilisée fréquemment par les psychiatres et dans les essais cliniques (16).

- **HDRS score ou HAM-D** (*Hamilton Depression Rating Scale*). Initialement, cette échelle était utilisée dans les années 50 pour évaluer l'efficacité de la première génération d'AD. Elle est utilisée chez des sujets dont le diagnostic de dépression est déjà établi. Elle juge de la sévérité du trouble par hétéro-évaluation grâce à 21 items. Son but est donc de mettre en évidence les modifications de l'état de la maladie (16).
- **BPRS** (*Brief Psychiatric Rating Scale*) : cette échelle, non spécifique de la dépression, est destinée à la mesure des changements symptomatiques chez des patients hospitalisés en psychiatrie. L'évaluation repose sur un ensemble d'items : 18 classiquement (18).
- **BDI** (*Beck Depression Inventory*) : elle permet dans sa version révisée, grâce à 21 questions, de statuer sur la sévérité de la dépression via le score global obtenu. Sont évalués les domaines cognitif, affectif, les symptômes somatiques et végétatifs. Un score ≥ 14 signe une dépression (19).
- **MINI (**mini-entretien neuropsychiatrique international) : entretien diagnostic structuré, d'une vingtaine de minutes, qui explore les principaux troubles psychiatriques classés par modules. Ceux-ci regroupent par exemple l'état dépressif majeur (EDM), l'EDM avec caractéristiques mélancoliques, le risque suicidaire, les troubles paniques (20).
- **IDS-C 30** (*Inventory of Depressive Symptomatology*) : hétéro-questionnaire réalisé par le médecin (C pour Clinician) fait de 30 items quantifiant la sévérité d'un EDM. Le **IDS-SR** est, lui, rempli par le patient (Self Report) (21).
- **CGI-S** (*Clinical Global Impression Severity Scale*) jauge de la sévérité d'une pathologie. La cotation varie de 0 à 7, soit de « non évalué » à « extrêmement malade » et évalue les changements avant et après traitement (22).

<u>Echelles d'évaluation du risque suicidaire</u> :

- **SSI** (*Scale for Suicidal Ideation*) est une échelle regroupant 19 items qui cotent le risque suicidaire de 0 à 2 (0 = fort, 2 = aucun). Exemple de question : « évalue ton désir de vivre » (23).
- **SIBAT** (*Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool*) est une échelle d'évaluation du risque suicidaire, complétée à la fois par le patient et le clinicien (24).
- **C-SSRS** (*Columbia–Suicide Severity Rating Scale*) est une échelle d'évaluation du risque suicidaire créée par les chercheurs de l'Université de Columbia. Elle identifie

pour cela des comportements spécifiques, pouvant indiquer l'intention de se donner la mort. Le questionnaire peut être complété par le patient ou le psychiatre (25).

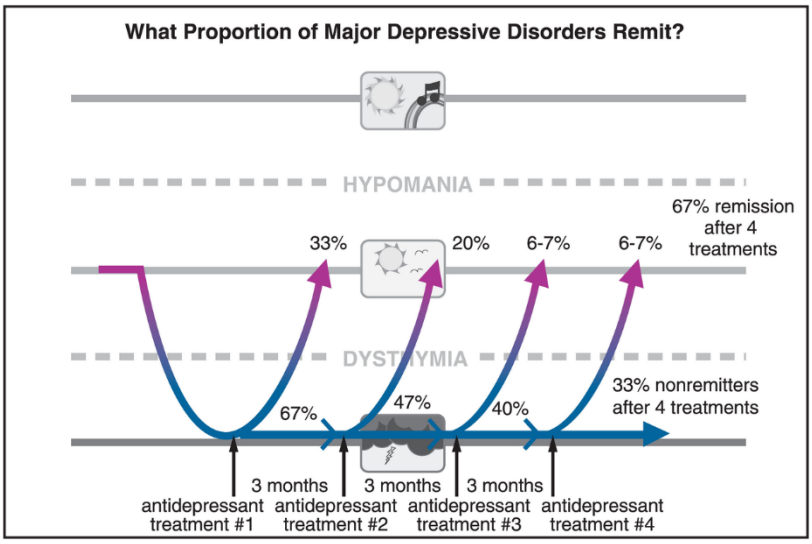
D. Dépression résistante

1. Définition

La dépression résistante est définie par **l'absence de réponse ou une réponse insuffisante à au moins deux traitements antidépresseurs de classe pharmacologique différente bien conduits en termes de dose, de durée et d'observance**. Elle affecte 15 à 30 % des patients dépressifs (26)(27).

La notion de dépression résistante aux traitements a été évaluée notamment grâce à l'étude STAR*D de Rush et *al.* achevée en 2006. Cette étude de grande ampleur (plus de 4000 patients) assure 4 niveaux de prise en charge successifs en fonction de la présence ou non d'une réponse au traitement initié. En première intention, les patients étaient traités par citalopram (ISRS). Le traitement était maintenu en cas de réponse clinique. En cas d'échec, une autre stratégie, pharmacologique ou non, en association ou non, était mise en place (et ce, réappliqué à chaque ligne de traitement). L'étude STAR*D atteste d'un fait : plus le patient progresse dans les étapes, plus les taux de rémissions sont faibles allant de 36,8% à 13% après le 4ème niveau de prise en charge. Les taux de rechutes sont également plus élevés. Le taux de rémission cumulée est de 67% correspondant à un tiers de patients atteints de dépression dite résistante (28) (Figure 2, page 27).

Figure 2 : Taux de rémission pour EDC. (29)



2. Cause de la résistance aux traitements

Il existe un terrain de la dépression résistante. Les facteurs favorisant la résistance sont (30):

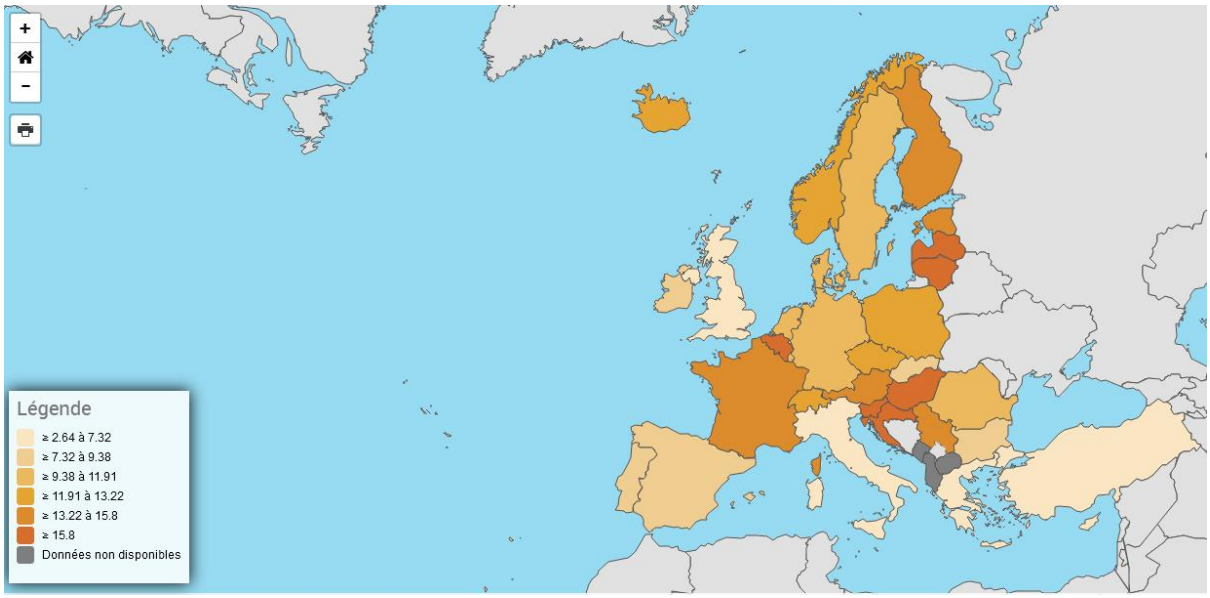
- Socio démographiques : La proportion est plus élevée chez les femmes, les célibataires, et elle augmente avec l'âge. La précarité sociale, le bas niveau d'éducation et de scolarisation augmentent le risque également.
- Cliniques
    - Caractéristiques du trouble dépressif : Le nombre d'EDC, leurs intensités, leurs durées, et le délai avant l'initiation d'un premier traitement sont associés à la résistance. Les symptômes psychotiques couplés à l'EDC rendent le diagnostic plus difficile.
    - Comorbidités psychiatriques : L'anxiété, le syndrome de stress post-traumatique, les addictions et les troubles de la personnalité sont des facteurs de mauvais pronostic sur le long terme.
    - Comorbidités somatiques : Les troubles endocriniens (hypothyroïdie), métaboliques, cardio-respiratoires, neurologique (maladie de Parkinson) et les douleurs chroniques, sont parfois en cause dans la non réponse aux traitements.
    - Facteurs psychologiques
    - Pharmacologique : Beaucoup d'AD sont métabolisés au niveau hépatique, la variabilité interindividuelle des cytochromes peut être responsable d'une

diminution de la concentration plasmatique des principes actifs (31). Certains médicaments inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques peuvent également interagir. Les interactions médicamenteuses peuvent limiter les possibilités de traitement en cas de contre-indication. Des traitements ont aussi une action dépressogène (ex : bêta-bloquants).

E. Suicide

Le suicide est l'acte de mettre fin à ses jours. Dans le monde, près de 800 000 personnes se donnent la mort tous les ans, soit un décès toutes les 40 secondes. C'est plus que les guerres et les homicides réunis (32). En Europe, la France se situe parmi les pays ayant un taux élevé de suicides Figure 3 : Prévalence du suicide en Europe en 2016 *(33)*. La légende représente le nombre de suicides pour 100 000 habitants en 2016. La France se situe parmi les pays avec le plus haut taux de suicide. (Figure 3, page29).

Figure 3 : Prévalence du suicide en Europe en 2016 (33). *La légende représente le nombre de suicides pour 100 000 habitants en 2016. La France se situe parmi les pays avec le plus haut taux de suicide.*



Si l'on s'intéresse à l'âge des personnes, le suicide est la deuxième cause de mortalité chez les 15-29 ans derrière les accidents de la route (34). Les individus de 15 ans ou moins sont ceux ayant le taux de suicide le plus bas (35). Cependant, les taux de suicide les plus élevés sont retrouvés chez les individus âgés de plus de 70 ans (35). En termes de sexe, les hommes se suicident 1,8 fois plus que les femmes. L'ingestion de pesticides, la pendaison et les armes à feu sont les méthodes de suicide les plus répandues (36). Les tentatives de suicide sont 10 à 30 fois plus importantes que le suicide (37). Le facteur de risque identifié dans la genèse du suicide est la présence de troubles psychiatriques. Le passage à l'acte est généralement secondaire à une dépression (30%), à la consommation de substances (18%), aux troubles psychotiques (14%) et aux troubles de la personnalité (13%) (38). Les autres facteurs sont les difficultés financières ou relationnelles.

La **France** présente un des taux de suicides les plus élevés d'Europe, avec 9000 décès par suicide par an (Figure 3). En 2017, 7% de la population déclarait avoir fait une tentative de suicide (39). Les secteurs d'activité les plus touchés sont la restauration et l'hébergement, les arts et spectacles et l'enseignement. La situation des jeunes filles est particulièrement préoccupante avec une augmentation des tentatives de suicide et pensées suicidaires depuis 2011, associée à la consommation de substances psychoactives et au décrochage scolaire (39).

Ainsi, le suicide est un comportement répandu et courant, majoritairement associé à une pathologie psychiatrique pour lequel une prévention existe.

F. Prise en charge

La prise en charge des EDC repose sur l'association de traitements pharmacologiques et de thérapies non pharmacologiques, devant être associés pour une prise en charge optimale.

1. Traitements pharmacologiques

Les différentes classes thérapeutiques regroupent principalement les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les IRSNA (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline), les imipraminiques et les IMAO (inhibiteur de la monoamine oxydase). Au total, une vingtaine de médicaments AD sont disponibles en France (Annexe 2). Actuellement, aucun essai clinique n'a montré de différences entre les taux de réponses quel que soit les AD prescrits. Cependant, les ISRS, IRSNA ou autres AD ont une meilleure tolérance que les IMAO et les imipraminiques c'est pourquoi ils sont initiés prioritairement. Cependant, il est judicieux d'adapter les AD en fonction du sous-type de dépression (40).

Le traitement médicamenteux n'est prescrit que dans les dépressions d'intensité modérée à sévère, selon les recommandations de la HAS (16)(41). En effet, l'action d'une telle médication administrée chez des patients souffrant d'épisodes dépressifs non caractérisés ou d'EDC léger n'a pas mis en évidence de bénéfice thérapeutique (16).

Le **choix** d'une classe d'AD est multifactoriel :

- Symptomatologie
- Sévérité des symptômes
- Âge du patient (interactions médicamenteuses du sujet âgé, autorisation de mise sur le marché - AMM - chez l'enfant)
- Classe thérapeutique déjà utilisée avec efficacité et bien tolérée lors d'un épisode dépressif antérieur.

L'**objectif** du traitement est l'obtention d'une rémission complète des symptômes dépressifs. La présence d'une symptomatologie résiduelle devient même un facteur prédictif de récidive (42). L'échelle MADRS est un des étalons permettant de juger de la guérison. Le

patient est considéré comme guéri lorsque son score est inférieur à 9, en rémission partielle pour un résultat entre 10 et 20. Au-delà, il est estimé non répondeur. Généralement, un tiers des patients répondent au traitement, un tiers y répondent partiellement et un tiers n'y répondent pas.

Par ailleurs, le **risque suicidaire** par levée d'inhibition, reste polémique. Si ce risque est l'un des principaux éléments de gravité de la dépression, l'introduction de nouveaux médicaments AD a engendré une baisse du taux de suicide (43). Il n'en reste pas moins que l'apparition d'un comportement suicidaire suite à leur administration est rapportée depuis longtemps (44)(45). Une revue de 702 essais issus de MedLine et de la bibliothèque Cochrane portant sur 87 650 patients met en évidence une association entre les tentatives de suicide et le traitement par ISRS chez l'adulte (46). Ainsi, le rapport entre AD et risque suicidaire demeure complexe et controversé. De fait, des précautions doivent être prises pour éviter tout risque accru de suicide à l'instauration d'un traitement AD.

2. Thérapies non pharmacologiques

i. Psychothérapie

La psychothérapie est un exemple de prise en charge non pharmacologique, avec différentes approches :

- De soutien (empathie, écoute, soutien permettant une restauration des projets)
- Cognitivo-comportementale (rassemblent les données les plus nombreuses)
- D'inspiration analytique
- Systémique

En l'absence de données comparatives suffisantes, toutes ces psychothérapies peuvent être mises en œuvre (47).

ii. Electroconvulsivothérapie

Dans l'arsenal de traitement, il existe aussi l'électroconvulsivothérapie (ECT). Ce procédé, autrement appelé sismothérapie, a été introduit en France dans les années 40. Son principe consiste à provoquer une crise comitiale généralisée via un courant électrique transcrânien, chez un malade endormi sous anesthésie générale et curarisé. Elle permet une rémission complète de la dépression dans 65% des cas. Chez les patients pharmaco-résistants, le pourcentage diminue à 48% (48).

iii. Stimulation Magnétique Transcrânienne

La Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée ou SMTr est une neurostimulation non invasive au moyen d'un champ magnétique focalisé et répété de haute intensité, introduite en 1985. Le cortex pré-frontal dorso-latéral est visé (49), au moyen d'une bobine inductrice placée au contact du scalp, pour en moduler l'activité électrique. Cette thérapeutique n'est disponible que dans 150 centres en France. Une note de cadrage, émise par la HAS (50) en octobre 2020, préconise son utilisation en cas de dépression unipolaire pharmaco-résistante clairement établie ou dans les « cas graves » de dépression unipolaire en alternative à la sismothérapie, dans le but de potentialiser les traitements déjà en cours Elle semble être une option intéressante dans l'arsenal des traitements de la dépression, cette technique garantissant sécurité, rapidité et efficacité (51).

3. Stratégie thérapeutique

Le traitement d'un épisode dépressif découle de la sévérité des symptômes (Figure 4, page 35) (52).

- **Dépression légère** : psychothérapies par thérapies cognitivo-comportementales et thérapies interpersonnelles.
- **Dépression modérée** : traitement ambulatoire, initiation d'un traitement AD en favorisant les molécules les mieux tolérées (par exemple ISRS), dont le délai d'action est de 3 à 5 semaines. On peut y allier une psychothérapie, comme dans la dépression légère.
- **Dépression sévère** : traitement ambulatoire ou en hospitalisation en cas de risque suicidaire élevé, de retentissement somatique marqué (anorexie), d'entourage familial ou social du patient insuffisant, en cas d'agitation, de violence, de conduite addictive ou en présence de symptômes psychotiques. Le traitement est le même que celui de la dépression modérée.
- **Dépression mélancolique** : Hospitalisation pour réalisation d'ECT en première intention ou IRSNA (venlafaxine) ou tricyclique et antipsychotique atypique. L'ECT, par sa plus grande rapidité d'action et sa bonne tolérance, est indiquée en première intention dans les formes mélancoliques sévères, en particulier chez les patients âgés présentant des symptômes somatiques ou des idées suicidaires mettant en jeu le pronostic vital (53).

L'efficacité du traitement sera **systématiquement réévaluée** au bout de 4 à 8 semaines de traitement.

En cas de :

- **Traitement efficace** :
    - **Réponse complète** : maintien du traitement à posologie efficace, pour 6 mois à 1 an. Arrêt progressif au décours.
    - **Réponse partielle** : majoration de la dose, changement de classe voire association d'AD.
- **Échec du traitement dans une dépression modérée** : il est important dans un premier temps de vérifier l'observance du patient (régularité des prises, doses suffisantes, un dosage plasmatique peut être effectué le cas échéant). Un changement de classe d'AD devra être envisagé. Le choix de la nouvelle classe (par exemple IRSNA) se fera en fonction des antécédents de traitement du patient (efficacité et tolérance) et de la symptomatologie (54).
- **Échec du traitement dans une dépression sévère** : une hospitalisation devra être envisagée avec réévaluation du traitement.

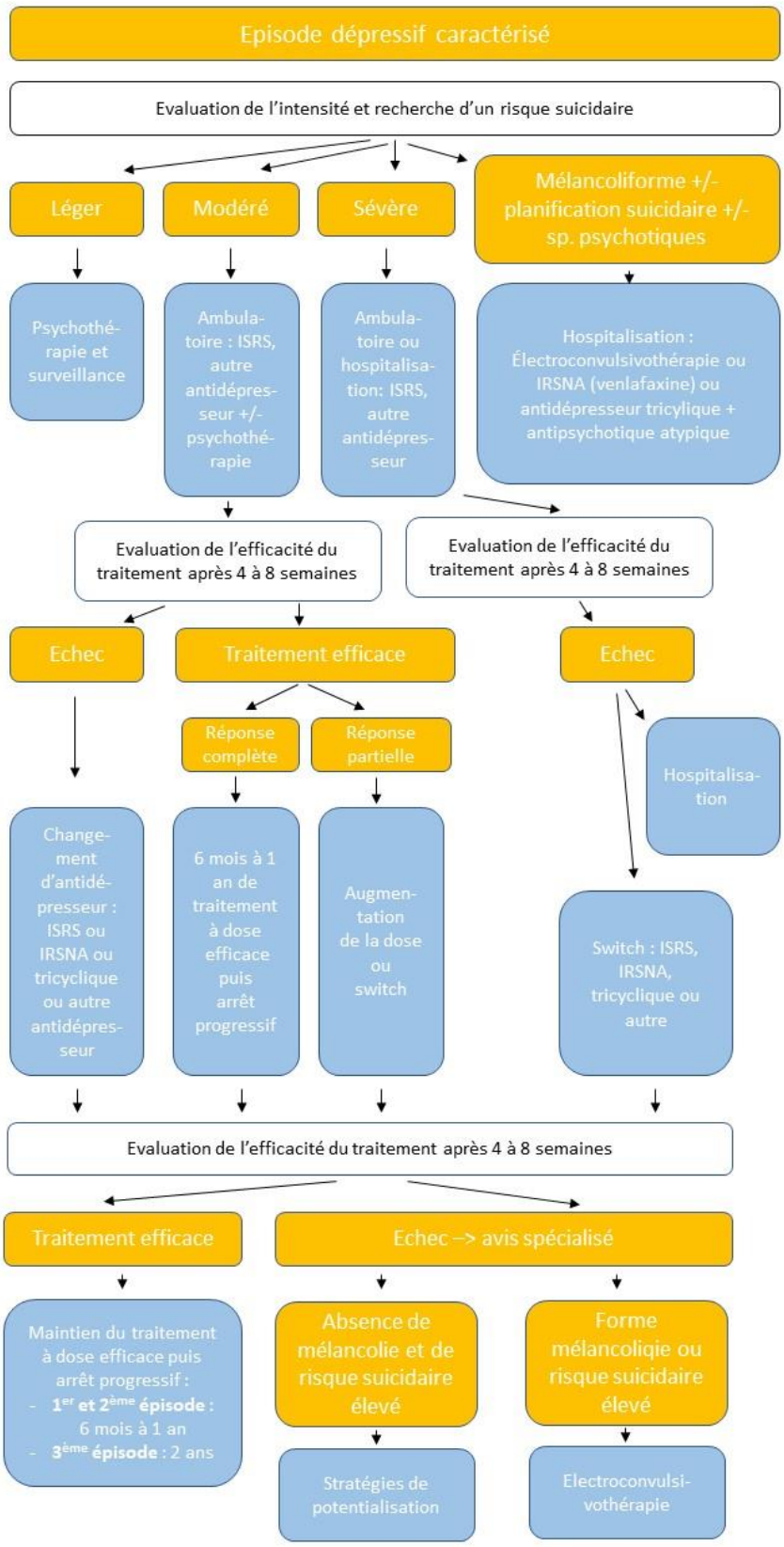
Une nouvelle évaluation est menée après 4 à 8 semaines.

En cas de :

- **Traitement efficace** : maintien du traitement à dose efficace pour 6 mois à 1 an, puis arrêt progressif. S'il s'agit du troisième épisode, alors le traitement est poursuivi pour au moins 2 ans.
- **Échec du traitement** : un avis spécialisé est requis, l'historique des traitements médicamenteux du patient sera analysé.
    - **Absence de forme mélancolique ou de risque suicidaire élevé** : stratégie de potentialisation par :
        - Association d'un AD au lithium (hors AMM), de tri-iodothyronine (hors AMM) ou d'aripiprazole (hors AMM).
        - Association d'AD comme fluoxétine et miansérine ou venlafaxine et mirtazapine.

  - Changement de classe : le choix de la nouvelle classe se fera en fonction des antécédents de traitement du patient (efficacité et tolérance) et de la symptomatologie (par exemple imipraminiques).
- **Forme mélancolique ou risque suicidaire élevé** : ECT.

Figure 4 : Prise en charge de l'EDC (53)



Sp : symptômes

4. Cas de la dépression résistante

Elle nécessite un avis spécialisé. Le psychiatre confirme le statut de dépression résistante en réévaluant le diagnostic et en s'assurant que les traitements déjà administrés étaient cohérents (posologie, durée, molécule, observance). Enfin, il élimine toute étiologie organique ou psychologique de résistance.

Le médecin a alors plusieurs stratégies thérapeutiques :

- L'**augmentation de posologie** tout en respectant l'intervalle de posologie recommandé par l'AMM, après dosage plasmatique. La relation dose-efficacité a été retrouvée chez les patients traités par tricyclique et IRSNA (55). Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des AD permet de vérifier que la concentration des traitements est comprise dans une fourchette de valeurs adéquates. Si la concentration est en dessous de la valeur seuil cela peut expliquer l'inefficacité thérapeutique. Les causes peuvent être l'inobservance, une interaction médicamenteuse ou encore la métabolisation de la molécule qui varie d'un patient à l'autre (31). Le dosage n'est pas utile pour tous les AD, il est cependant fortement recommandé pour les AD tricycliques et le citalopram.
- Le **changement d'antidépresseur :** le choix de la nouvelle classe se fera en fonction des antécédents de traitement du patient (efficacité et tolérance) et de la symptomatologie (par exemple imipraminiques, venlafaxine ou IMAO).
- La **potentialisation par l'adjonction de sels de lithium ou de triodothyronine**. Elle évite la perte du bénéfice du premier traitement et pourrait avoir un effet plus rapide (56).
- L'adjonction d'une **psychothérapie** pour renforcer l'effet des AD (57).
- L'**ECT** (58).
- Les **associations d'antidépresseurs** : devront être choisies après avoir essayé les stratégies suscitées (59).

Depuis peu, une nouvelle molécule venant compléter l'arsenal thérapeutique est disponible pour le traitement de la dépression résistante : l'eskétamine.

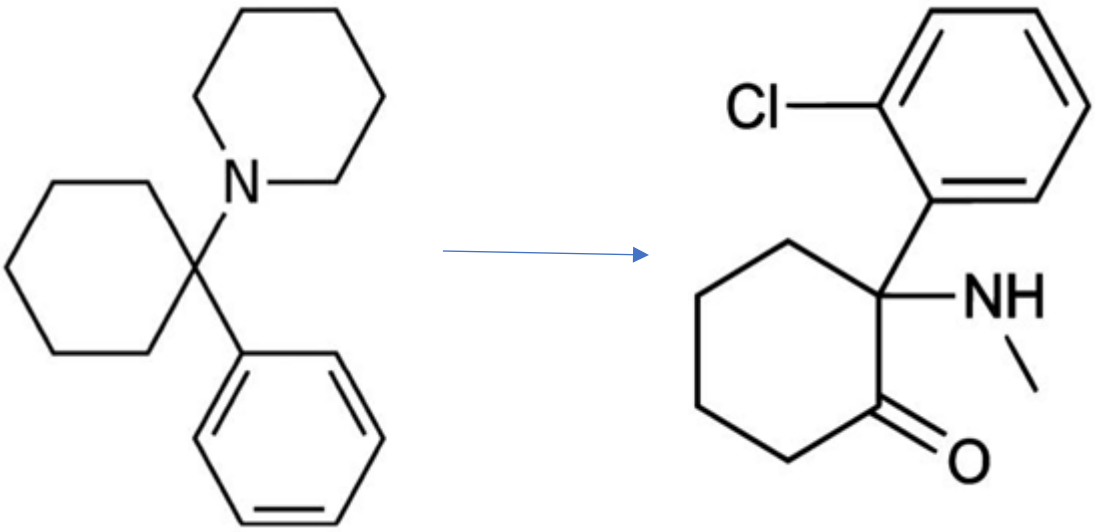
II. ESKETAMINE

A. Découverte de la kétamine

1. Origines

La kétamine est un anesthésique synthétique dérivé du phencyclidine (PCP) synthétisée par Calvin L. Stevens en 1962 (Figure 5). Son nom provient des groupements chimiques qui la composent : une cétone et une amine (60). Le PCP fut alors abandonné au profit de la kétamine car elle présentait le double avantage d'avoir une plus courte durée d'action et un meilleur profil de tolérance. Par la suite, elle fut testée sur des prisonniers qui décrivaient des sensations étranges de déréalisation et de dissociations. Ces effets psychotropes à la phase d'émergence mimaient les symptômes psychotiques de la schizophrénie. Ces propriétés ont conduit à l'émergence d'un nouveau modèle pharmacologique schizophrénique impliquant une dysfonction glutamatergique et non uniquement dopaminergique (61). Elle fut alors décrite comme « anesthésiant dissociatif » c'est-à-dire qu'elle induit une catalepsie, une amnésie et une analgésie sans perte réelle de conscience (62).

Figure 5 : Structure chimique de la phencyclidine et de la kétamine (63)



Phencyclidine

Kétamine : $C_{13}H_{16}ClNO$

2. Mésusage et réglementation

En 1970, la Food and Drug Administration (FDA), organisation américaine de santé publique, autorisa l'usage de la kétamine pour soigner les soldats blessés lors de la guerre du Vietnam. En raison de ses effets psychédéliques, la kétamine était détournée de son usage médical à des fins toxicomaniaques (64). En 1992, les premiers cas d'abus en France lors de « rave-party » étaient rapportés, engendrant une surveillance accrue suite à des hospitalisations et à des décès. Puis en 1997, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) inscrivit la kétamine sur la liste des stupéfiants à l'exception des préparations injectables. Depuis avril 2017, elle suit la réglementation des stupéfiants et est retirée de la liste I des substances vénéneuses (65).

3. Propriétés anesthésiantes

La kétamine est un anesthésique général, d'action rapide, administrable par voie intraveineuse ou intramusculaire. Elle entraîne une **anesthésie** particulière, dite **dissociative**, puisqu'elle déconnecte le système nerveux central de tous stimuli extérieurs (66). Elle présente comme avantage sa rapidité d'action, l'absence de dépression respiratoire et une stimulation cardiovasculaire stable. Elle est plus souvent utilisée comme adjuvant à l'anesthésie générale grâce à son action analgésique puissante. Elle est aussi utilisée en péri-opératoire pour potentialiser l'action des opioïdes et prévenir la chronicisation des douleurs (67). C'est à cause de ses effets psychodysleptiques que le champ d'action de la kétamine a été limité pendant plusieurs dizaines d'années. Cependant, un regain d'intérêt pour cette molécule est constaté, par sa nouvelle indication dans la prise en charge de la dépression. Enfin, des études sont en cours concernant la kétamine dans la prise en charge de la douleur aigüe et chronique ainsi que les douleurs cancéreuses (déjà utilisée en pratique hors AMM), mais aussi dans la prise en charge des addictions à l'alcool et l'héroïne (68).

4. Découverte des propriétés antidépressives

En 2000, Berman et *al*. ont étudié pour la première fois les propriétés antidépressives de la kétamine dans une étude randomisée en double-aveugle versus placebo sur 7 patients suivis pour un EDC. Soixante-douze heures après l'administration de la kétamine par voie intraveineuse, tous les patients ont connu une diminution significative des symptômes dépressifs. La dose utilisée de 0,5mg/kg en une prise était plus faible que la dose utilisée en

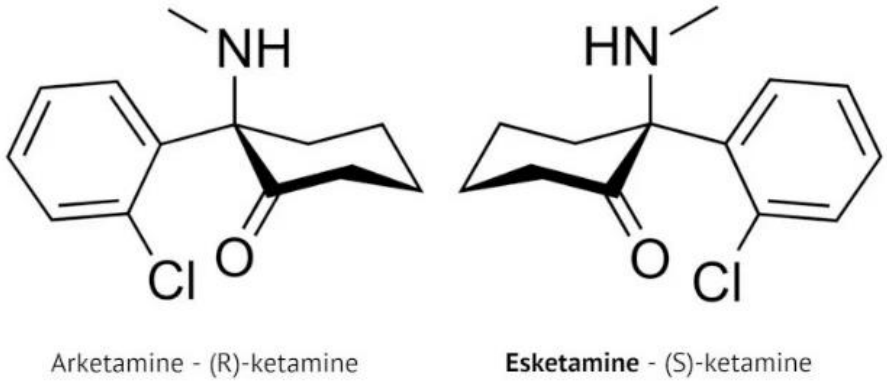
anesthésie (2mg/kg). Les effets indésirables psychomimétiques disparaissent quant à eux en quelques heures. La rapidité d'action de la kétamine en fit une découverte intéressante. L'hypothèse d'une action antidépressive médiée par l'utilisation d'antagonistes aux récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) fut renforcée (69). De même, des études de plus grande ampleur comparant la kétamine à dose unique versus placebo ont suggéré une réduction substantielle des idées suicidaires chez les patients souffrant de dépression résistante au traitement ou bipolaire (70)(71).

B. Propriétés pharmacologiques

1. Généralités

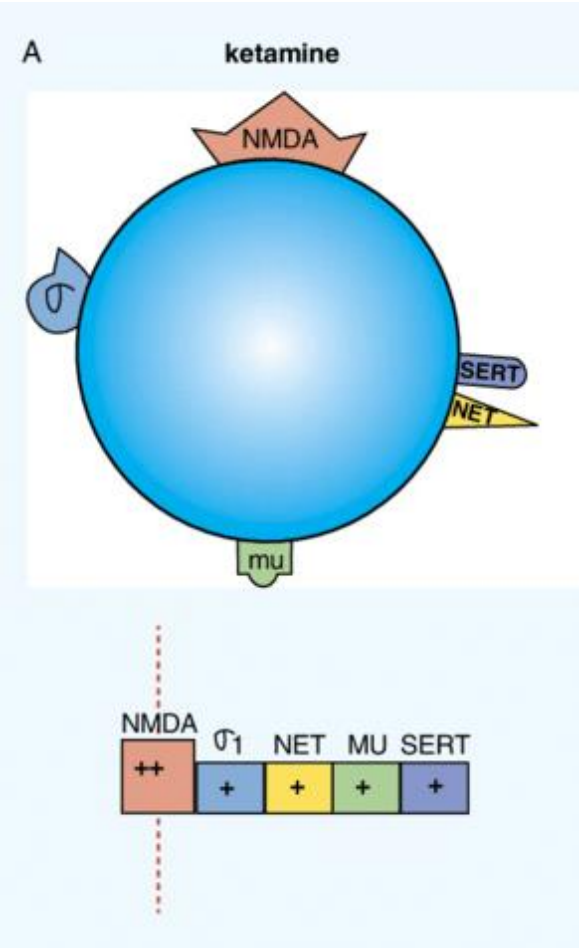
La kétamine racémique est composée des énantiomères **eskétamine (S-kétamine)** et arketamine (R-kétamine) (Figure 6). Cette configuration optique opposée leur confère des propriétés pharmacologiques différentes. C'est une molécule liposoluble dont l'administration peut se faire par diverses voies (intramusculaire, intraveineuse, nasale, rectale) et qui a une distribution étendue dans l'organisme (72).

Figure 6 : La kétamine est composée d'un mélange racémique de deux énantiomères (73)



La molécule de kétamine possède différentes affinités pour plusieurs récepteurs. La plus forte est pour le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au glutamate : antagonisme non sélectif et non compétitif (Figure 7, page 40) (74).

Figure 7 : Représentation de l'affinité de la kétamine pour ses récepteurs. L'affinité décroit de la gauche vers la droite. La barre verticale représente la cible engagée aux doses efficaces (74)



La constante d'inhibition Ki de l'eskétamine pour le récepteur NMDA est de 0,30µM alors qu'elle est de 1,40µM pour l'arketamine. L'eskétamine possède donc une affinité quatre fois supérieure pour ce récepteur que son énantiomère (75)(76). Cela explique une meilleure analgésie et anesthésie à des doses plus faibles que le mélange racémique (77). L'eskétamine présente également une meilleure clairance et une durée de récupération plus faible après anesthésie comparée à la kétamine (13)(78). Elle entraine aussi moins de somnolence, de troubles cognitifs et d'effets psychotiques (77). C'est pourquoi l'eskétamine a été commercialisée comme anesthésique sur le marché européen (79) puis par la suite comme AD. Un essai clinique est en cours pour étudier la non infériorité de l'eskétamine par rapport à la kétamine dans la dépression résistante (80).

En revanche, des études précliniques sur des modèles animaux de dépression ont démontré une meilleure efficacité, une plus longue durée d'action et moins d'effets indésirables chez le groupe traité par arketamine. L'incidence des effets psychomimétiques est aussi plus faible que dans le groupe eskétamine avec des doses pourtant plus élevées (81)(82). Vollenweider et *al*. ont montré qu'aux mêmes doses, l'eskétamine entraine plus de réactions psychotiques que l'arkétamine (83)(76). Ainsi, de plus amples investigations doivent être menées pour évaluer l'intérêt de l'arkétamine. Il manque en particulier des études sur la comparaison entre eskétamine et arkétamine en termes d'efficacité et de tolérance dans la dépression résistante. Seules l'eskétamine et la kétamine racémique sont actuellement commercialisées.

2. Pharmacocinétique

i. Absorption

La kétamine administrée par voie veineuse, première forme commercialisée en anesthésie, n'est pas adaptée à un usage quotidien pour traiter la dépression. En effet, la voie veineuse a l'inconvénient d'augmenter le risque infectieux et le risque de complications (thrombose, œdème, etc.). La voie orale est la voie d'administration la plus fréquente mais sa biodisponibilité est faible (20%) en raison de l'effet de premier passage hépatique. La voie nasale quant à elle présente une biodisponibilité plus élevée de l'ordre de 45% (75) car elle shunte l'effet de premier passage hépatique. Son utilisation est indolore et son usage facile. L'absorption nasale est la deuxième voix la plus rapide après la voie intraveineuse grâce à la riche vascularisation de la muqueuse des voies respiratoires et sa surface relativement grande. Cependant, la diffusion est mauvaise en cas d'encombrement par du mucus. Une grande variabilité interindividuelle est retrouvée tant dans le délai que dans l'intensité des effets. Elle peut s'expliquer par la technique d'administration : une partie du médicament peut être avalée ou évacuée par le nez (84)(85)(86)(87). Les données de pharmacocinétique proviennent principalement d'articles sur l'usage de la kétamine ou de l'eskétamine en anesthésie dans la population pédiatrique par voie intraveineuse et nasale. Les essais cliniques de phase I de l'eskétamine commercialisée dans la dépression n'ont pas été publiés (88).

La concentration plasmatique maximale (Cmax) est atteinte en 20 à 40 minutes après la dernière pulvérisation nasale, c'est le Tmax (temps au bout duquel on obtient la concentration maximale). On peut déjà mesurer l'eskétamine dans le plasma 7 minutes après une dose de

28mg. Les doses de 28, 56 et 84mg ont entrainé des augmentations dose-dépendantes de la Cmax et de l'aire sous la courbe (AUC). La Cmax et l'AUC affichent des variations inter-individuelles importantes. En effet, d'un individu à l'autre, les valeurs de Cmax et d'AUC oscillent respectivement de plus ou moins 66% et 45% de la valeur moyenne. Pour un même individu, la Cmax peut varier de 15% et l'AUC de 10% (variation intra-individuelle) (89). Le profil pharmacocinétique de l'eskétamine est similaire après administration d'une dose unique ou de doses répétées, sans accumulation plasmatique lorsque l'eskétamine est administrée deux fois par semaine (88).

ii. Distribution

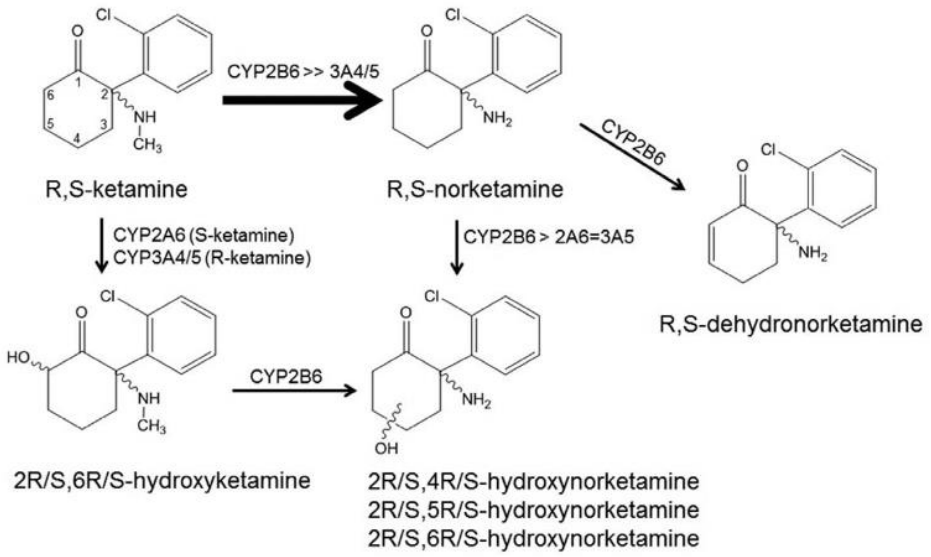
Le volume de distribution (V_d) de l'eskétamine est de 709L à l'équilibre grâce à sa lipophilie (88). Cette molécule diffuse donc largement au niveau tissulaire dans les organes richement vascularisés, particulièrement au niveau cérébral (84). Son métabolite, la noreskétamine, diffuse également au niveau cérébral mais en concentration moindre (89). La liaison aux protéines plasmatiques est faible allant de 43 à 45%. L'eskétamine n'est pas un substrat des transporteurs P-glycoprotéines (P-gP) ou du transporteur d'anions organiques (OATP) (88).

iii. Métabolisme

Dans les microsomes hépatiques humains, l'eskétamine va majoritairement être métabolisée en noreskétamine (S-norKET) et minoritairement en hydroxyeskétamine. L'eskétamine subit une N-déméthylation réalisée en grande partie par le cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) et aussi 3A4 (CYP3A4). Par la suite, la noreskétamine est rapidement métabolisée en hydroxynorkétamine (HNK) ou en déhydronoreskétamine (DHNK) qui sont les métabolites majeurs actifs (90) (Figure 8, page 43). Le polymorphisme génétique des cytochromes P45O est une source de variabilité interindividuelle concernant la concentration sanguine de nombreux médicaments. Cependant, une étude sur le cytochrome CYP2B6 n'a pas montré de concentrations plasmatiques différentes de kétamine ou de ses métabolites parmi les variants génétiques du CYP2B6 (91). On peut ajouter qu'il n'y a pas d'interactions avec les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques des cytochromes P450 selon le laboratoire qui commercialise l'eskétamine (92). Cependant, dans le « *Journal of Clinical Psychiatry* », il est rapporté que la rifampicine, inducteur enzymatique connu, augmente la métabolisation de l'eskétamine et de la norkétamine. La ticlopidine et les macrolides, inhibiteurs enzymatiques, augmentent la concentration d'eskétamine tandis que l'itraconazole n'a pas montré d'effet (93). En ce qui

concerne l'activité des métabolites de l'eskétamine, une étude effectuée sur des souris a montré que la norkétamine (mélange racémique de noreskétamine et norarkétamine) était mieux tolérée et aussi efficace que l'eskétamine, et serait donc potentiellement une alternative à l'eskétamine (94). Paul et *al.* ont démontré que la norkétamine et l'hydroxynorkétamine stimulaient au même titre que la kétamine la protéine kinase mTOR responsable de la plasticité synaptique (95) (96) (voir la partie sur les propriétés pharmacodynamiques).

Figure 8 : Métabolisme de la kétamine et les cytochromes impliqués (91)



iv. <u>Elimination</u>

La clairance (Cl) de l'eskétamine est de 89L/heure. Une baisse rapide de la concentration plasmatique est observée dans les premières heures puis elle devient plus progressive. La demi-vie terminale ($T_{1/2}$) oscille entre 7 et 12h en moyenne. L'excrétion est majoritairement hépatique et on retrouve un faible pourcentage de métabolites de l'eskétamine dans les urines (88). L'élimination de la noreskétamine est plus lente que celle de l'eskétamine. Elle se fait aussi en deux phases, avec une demi-vie de 8 heures (89). On n'observe aucune accumulation plasmatique d'eskétamine suite à des prises répétées deux fois par semaine. Cependant, des injections intraveineuses répétées de kétamine prolongent son élimination (90). On peut se demander dans quelle mesure l'eskétamine peut connaitre le même phénomène.

Les principaux paramètres pharmacocinétique de l'eskétamine sont répertoriés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2)

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques de l'eskétamine

Paramètres	**Valeurs**
Tmax	20 à 40 min
Biodisponibilité	48%
Cl	89 L/h
$T_{1/2}$	7 à 12 h
V_D	709 L
Liaison aux protéines plasmatiques	43-45%

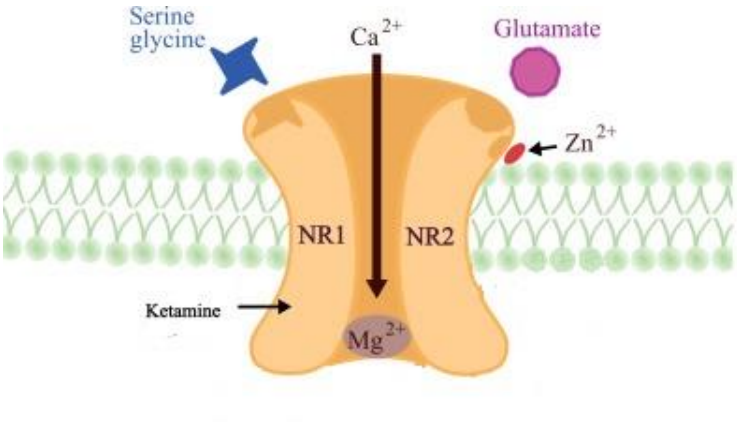
3. Propriétés pharmacodynamiques

i. Mécanisme d'action glutamatergique

Le **glutamate** est le neuromédiateur majeur responsable de l'excitation neuronale dans le système nerveux central. Les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et AMPA (acide α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionique) sont des récepteurs à canaux calciques ligand-dépendants au glutamate. Ils sont situés préférentiellement sur les neurones post-synaptiques et fonctionnent ensemble pour moduler la neurotransmission glutamatergique. Une densité importante de neurones pyramidaux glutamatergiques a été retrouvée dans le cortex, ainsi qu'au niveau sous-cortical dans l'hypothalamus, le noyau caudé, le nucléus thalamus et le cervelet.

Les **récepteurs NMDA** sont des hétérotétramères formés de 7 sous-unités (NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A et NR3B). A l'état de repos, ils sont normalement bloqués par le magnésium, modulateur allostérique négatif qui obstrue le canal calcique. Pour que le canal laisse passer le calcium, il faut que le glutamate et la glycine, co-transmetteur, se fixent sur les sous-unités NR2 et NR1 respectivement et que la dépolarisation se produise en même temps délogeant ainsi le magnésium du récepteur (Figure 9, page 45) (74)(97).

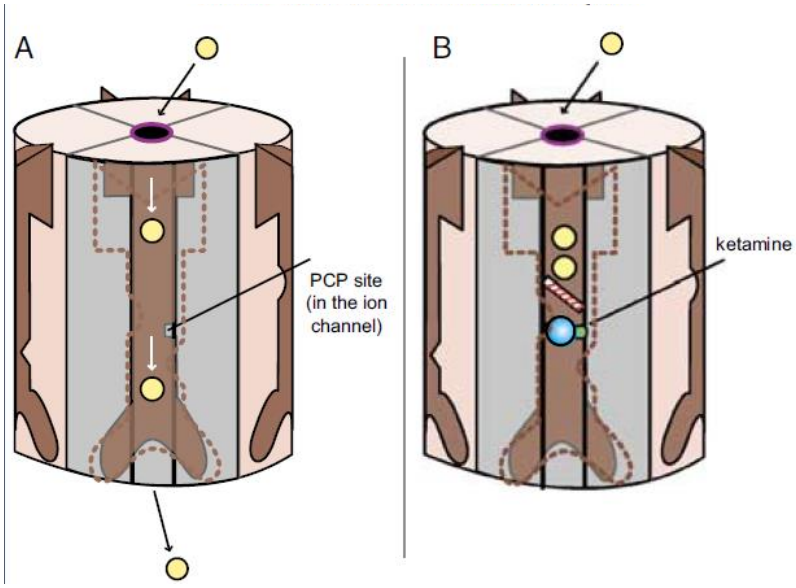
Figure 9 : Récepteur NMDA en configuration fermée. (98)



Une partie de ces récepteurs NMDA est située sur des interneurones GABAergiques qui, lorsqu'ils sont activés, vont réguler négativement les neurones pyramidaux glutamatergiques notamment.

La **kétamine** agit au niveau du cortex préfrontal, siège de la régulation des émotions et des fonctions cognitives. Une réduction d'activité de cette zone est observée chez les patients victimes EDC (99). Elle possède une haute affinité pour les récepteurs NMDA. Elle se fixe alors à l'intérieur du canal calcique du récepteur sur le site PCP en configuration ouverte lorsque la dépolarisation déloge la molécule de Mg^{2+}(Figure 10, page 46).

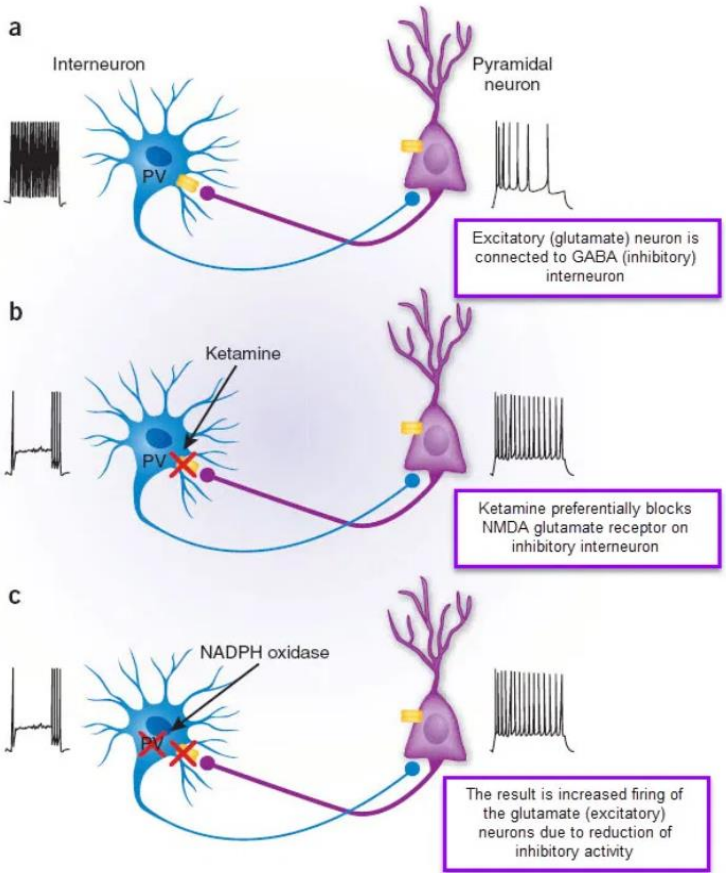
Figure 10 : Site de fixation de la kétamine sur le site PCP (74)



- <u>Inhibition de l'interneurone</u>

En bloquant le récepteur NMDA situé sur l'interneurone GABAergique, la kétamine inhibe la libération de GABA. Le neurotransmetteur inhibiteur ne peut plus inactiver le neurone pyramidal pré-synaptique glutamatergique. Par conséquent, l'absence de GABA augmente la libération de glutamate du neurone pyramidal par absence d'inhibition (Figure 11, page 47).

Figure 11 : Inhibition de l'interneurone inhibiteur GABAergique par la kétamine. (100)

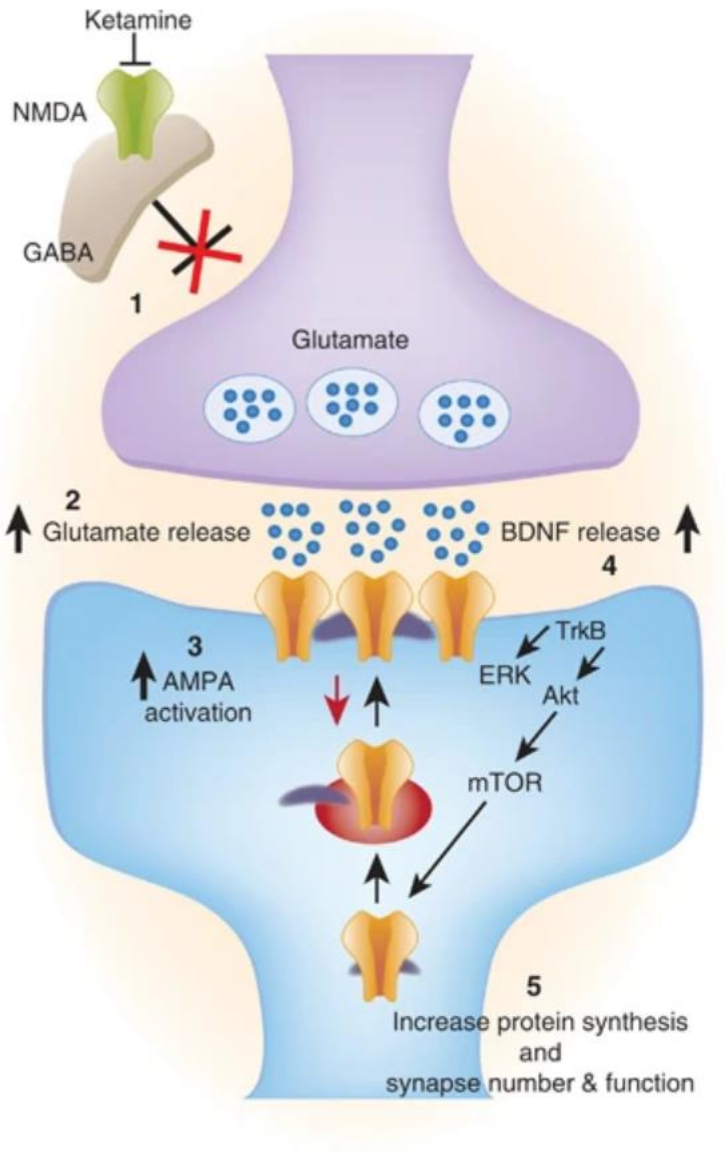


- <u>Modulation post synaptique</u>

En outre, le blocage du récepteur NMDA par la kétamine empêche la liaison du glutamate sur les neurones post-synaptiques pyramidaux. Cela augmente donc la concentration en glutamate dans la fente synaptique. Au niveau du cortex préfrontal, le glutamate en excès va stimuler les **récepteurs AMPA** post-synaptiques des neurones pyramidaux. Cela aboutit à une cascade d'activation impliquant les protéines ERK, TrkB, Akt, voie de signalisation mTOR et conduit à l'augmentation de la densité d'épines dendritiques. Cette réaction est responsable en partie de l'effet AD de la kétamine (Figure 12, page 48) (98).

Les deux mécanismes d'action, que ce soit le blocage des récepteurs NMDA ou l'amélioration de la signalisation neurotrophique médiée par le récepteur AMPA, sont à l'origine de la rapidité d'action de la kétamine.

Figure 12 : Mécanisme d'action de la kétamine dans la dépression : 1) Inhibition de l'interneurone GABA menant à la désinhibition du neurone glutamatergique 2) Augmentation de la libération de glutamate 3) Activation des récepteurs AMPA 4) Libération du BDNF 5) Activation en cascade de la voie de signalisation mTOR qui va stimuler la neurogénèse (101)



NMDA : N-méthyl-D-aspartate au glutamate

GABA : acide γ-aminobutyrique

AMPA : acide α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionique

BDNF : facteur neurotrophique issu du cerveau

ERK : extracellular signal-regulated kinase

TrkB : récepteur à la tyrosine kinase

Akt : protéines kinases

mTOR : cible mammalienne de la rapamycine

ii. Action sur les récepteurs opioïdes

La kétamine possède des propriétés analgésiques et est utilisée en association avec la morphine en anesthésie (67). Son intérêt réside dans la potentialisation de l'effet antalgique et la réduction de la tolérance aux opioïdes. Les opioïdes exercent leurs mécanismes d'action par le biais des récepteurs opioïdes μ (mu), δ (delta) et K (kappa). La kétamine a également une

affinité pour ces récepteurs mais moindre que pour les récepteurs NMDA. L'eskétamine en particulier a une affinité 2 à 3 fois supérieure que l'arkétamine pour ces récepteurs (90)(84). L'action analgésique de la kétamine est supposée liée à son affinité pour les récepteurs opioïdes mais cette hypothèse est controversée. Bien que l'administration intracérébrale des antagonistes des récepteurs μ et δ bloque l'action analgésique de la kétamine, lorsque que l'on administre un médicament antagoniste (la naloxone) par voie systémique, l'analgésie de la kétamine perdure chez l'homme (102).

Le système opioïde joue un rôle dans les troubles dépressifs, sa dérégulation a été associée à des troubles dépressifs (103). Il est connu que la buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes mu et un antagoniste des récepteurs kappa. Des études ont montré que la buprénorphine produit des effets AD chez des patients victimes de dépression résistante et réduit les idées suicidaires (104)(105). L'étude de Williams et *al.* (103) suggère que la rapidité de l'effet AD de la kétamine nécessite l'activation du système opioïde. Selon cette étude réalisée sur 30 patients, la naloxone inhibe l'effets AD de la kétamine. Ce serait donc l'association du blocage des récepteurs NMDA et de la liaison aux récepteurs opioïdes qui serait responsable de l'effet thérapeutique. Cependant, la réponse de Zhang et *al.* (106) nuance cette hypothèse en soulignant que l'étude incluait trop peu de patients. En étudiant les modèles de souris dépressives, contrairement aux études chez l'homme, Zhang et *al.* n'ont pas réussi à montrer le rôle du système opioïde dans l'action antidépressive de la kétamine.

Des éclaircissements sont nécessaires quant à l'effet antagoniste ou agoniste de la kétamine sur les récepteurs opioïdes. De plus amples études devront être menées pour évaluer le potentiel de ces récepteurs dans le traitement de la dépression.

iii. Transmission monoaminergique (noradrénaline et sérotonine)

La sérotonine (5-HT) est un neurotransmetteur impliqué dans la dépression. Le transporteur de la sérotonine (SERT) recapture la sérotonine libérée dans la fente synaptique pour la stocker dans le neurone pré-synaptique. C'est la cible d'action des médicaments inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS). La molécule de kétamine a une affinité pour les transporteurs de la sérotonine (SERT) (74). L'étude réalisée par Yamamoto et *al.* montre qu'à des doses sub-anesthésiques (utilisées dans la dépression), la kétamine améliore la transmission sérotoninergique par inhibition de l'activité des SERT. L'administration de kétamine augmente aussi la concentration extracellulaire de sérotonine dans le cortex pré-frontal des rats.

La noradrénaline est un autre neurotransmetteur cible des traitements de la dépression. Sa recapture se fait par le biais du transporteur NET. La kétamine inhibe ces transporteurs et augmente la concentration de noradrénaline au niveau neuronal. Cependant, son affinité pour ces transporteurs est faible, et aux doses cliniquement pertinentes elle n'aurait pas d'effet suffisant pour expliquer une action antidépressive. Il en va de même pour les métabolites (107).

En raison de sa faible affinité pour les transporteurs monoaminergiques (74), le mécanisme AD de la kétamine n'est pas médié par ces neurotransmetteurs. Il existe peu de littérature à ce sujet.

iv. Autres

D'autres voies seraient impliquées dans l'action antidépressive de l'eskétamine :

- Inhibition de la phosphorylation de la kinase du facteur d'élongation eucaryote 2 (eEF2)
- L'activation de la voie de signalisation mTOR (75).

C. Informations cliniques

L'eskétamine est commercialisée en France par un seul laboratoire sous le nom de spécialité Spravato®.

1. Modalités d'administration

L'usage d'eskétamine est réservé au milieu hospitalier. Son administration doit être réalisée dans un environnement calme, en chambre seule, en évitant au maximum les stimulations extérieures (sonores et visuelles notamment). Le personnel soignant doit être formé à l'administration et aux gestes de réanimation avec du matériel d'urgence à disposition. Une présence médicale doit être assurée dans l'unité au moment de l'administration.

Avant chaque administration, un contrôle de la pression artérielle doit être effectué et toutes mesures en dehors des valeurs recommandées (PAS ≥ 140 ou PAD ≥ 90 mmHg) doit être explorées et corrigées. En effet, l'eskétamine est contre indiquée chez tout patient pour qui une hypertension artérielle ou une hyperpression intracrânienne est susceptible d'être délétère.

Le malade inhale lui-même le traitement par voie nasale, sous surveillance d'un professionnel de santé, pendant et après administration. Le dispositif est à usage unique et délivre un total de 28mg d'eskétamine en deux pulvérisations (une dans chaque narine). Les

indicateurs verts virent au blanc pour indiquer que les pulvérisations sont bien délivrées. Si plusieurs dispositifs sont utilisés, il est préférable d'attendre 5 minutes entre chaque. En raison des nausées et vomissements induits, il est déconseillé aux patients de manger pendant au moins 2 heures ou de boire au moins 30 minutes avant l'administration. De même, il est recommandé chez les personnes traitées par corticoïde nasal ou un décongestionnant nasal de ne pas les prendre dans l'heure précédant l'administration de l'eskétamine.

Le patient doit se moucher avant l'inhalation du traitement et pas ensuite. A 40 minutes de la prise, un contrôle de la tension artérielle doit être réalisé. Celui-ci sera répété selon les résultats jusqu'à ce que les valeurs se normalisent. De manière concomitante, le surveillant dépiste tout symptôme évocateur de sédation ou de dissociation. A noter que la prise d'eskétamine conjuguée à d'autres dépresseurs du système nerveux central (benzodiazépines, opioïdes …) peut augmenter la sédation et diminuer la vigilance. Si aucun effet secondaire n'est décelé, le patient peut quitter le cadre hospitalier et rentrer à domicile. Il ne doit cependant pas conduire de véhicule ou entreprendre des activités nécessitant une totale vigilance avant le lendemain (88).

2. Posologie

La posologie varie selon l'âge et l'ethnie. Elle s'articule en deux étapes : une première phase d'induction (un mois) puis une phase d'entretien. A la fin de la première phase, il est décidé de maintenir ou cesser la thérapie selon le bénéfice obtenu. Des adaptations de doses sont possibles suivant l'efficacité du traitement et la tolérance de la dernière quantité administrée. Le but est de trouver la posologie optimale pour chaque patient, à savoir la fréquence la plus basse permettant de garantir une rémission.

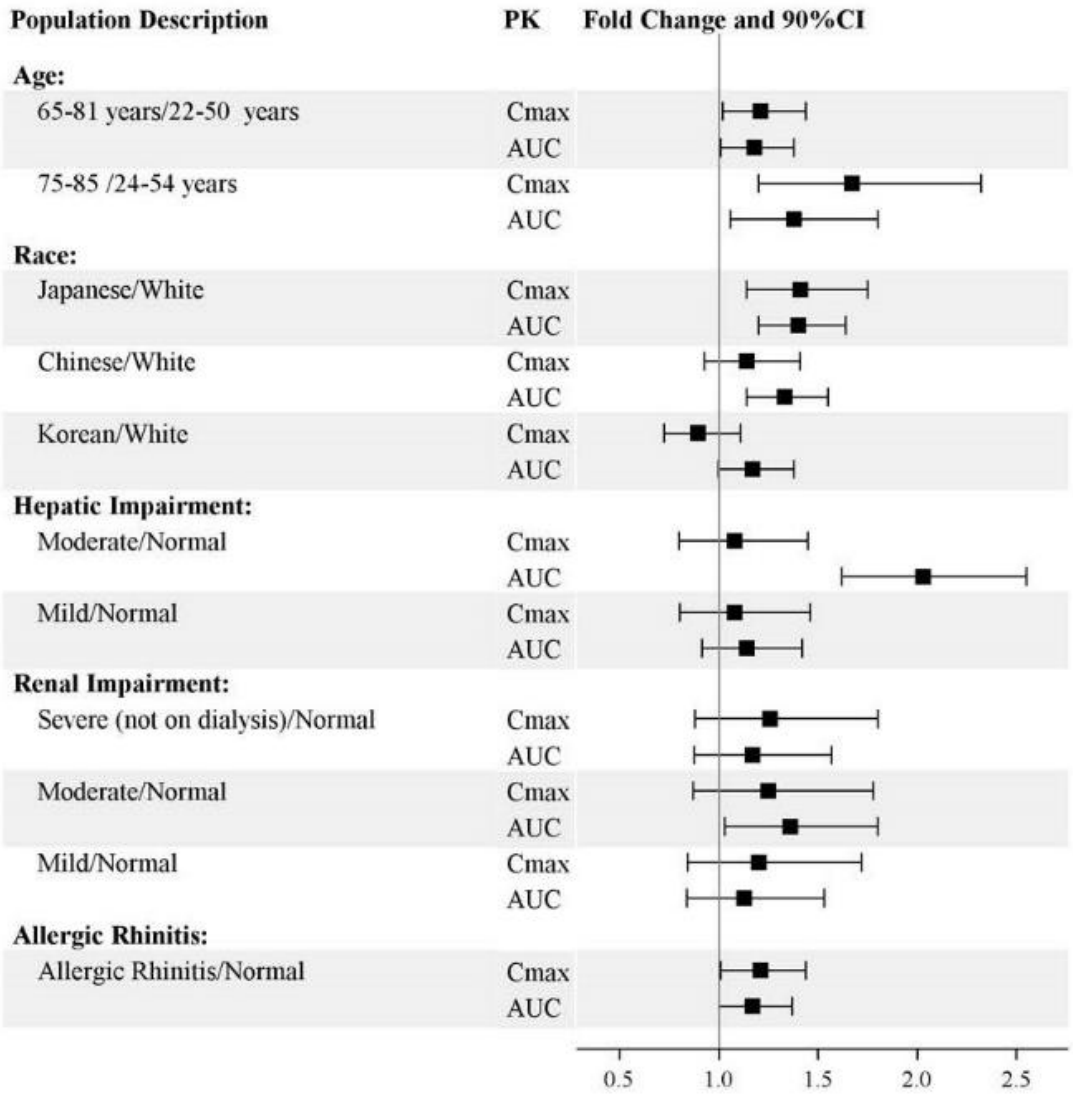
Chez le patient de moins de 65 ans, la dose initiale à J1 est de 56mg. Elle est ensuite de 56 ou 84mg à raison de deux fois par semaine pendant 4 semaines. Entre la 5ème et la 8ème semaine, la même dose est conservée, mais son administration devient hebdomadaire. A partir de la 9ème semaine, la fréquence d'administration peut être diminuée à un rythme bi-mensuel si l'état clinique le permet.

Chez le patient de plus de 65 ans ou d'origine japonaise, la dose initiale est de 28mg. Ensuite, les posologies sont modifiées par paliers de 28mg : les doses sont donc de 28, 56 ou 84mg en fonction de la tolérance et de l'efficacité. En dehors de la diminution des doses, le rythme d'administration reste comparable à celui précédemment décrit.

La nécessité de l'eskétamine est régulièrement réexaminée tout au long du traitement. Après amélioration des symptômes dépressifs, la médication est maintenue pour au moins 6 mois.

Il n'y a pas d'adaptation posologique d'eskétamine nécessaire liée au : poids, à l'insuffisance rénale (légère à sévère), à l'insuffisance hépatique (légère à modérée), en cas de congestion nasale (administration à éviter, risque d'inefficacité). Plusieurs études n'ont pas mis en évidence de différences au niveau des paramètres pharmacocinétiques liés au genre (78) (89). Cependant, une étude comparant des personnes âgées à des patients plus jeunes a montré une augmentation de la Cmax et de l'AUC en fonction de l'âge. L'augmentation de ces paramètres pharmacocinétiques était proportionnelle à la dose. C'est pourquoi, chez les adultes de plus de 65 ans, l'initiation se fait à la posologie la plus faible. Il en va de même pour les patients d'origine japonaise, métaboliseurs lents, qui nécessitent un ajustement posologique (88) (Figure 13, page 53).

Figure 13 : Effets des populations spécifiques sur la pharmacocinétique de l'eskétamine (89)



3. Contre-indications

L'eskétamine est contre-indiquée :

- En cas d'hypersensibilité à la substance active, la kétamine, ou à l'un des excipients.
- Chez les patients pour qui une augmentation de la tension artérielle ou de la pression intracrânienne constitue un risque grave (maladie anévrismale, antécédents d'hémorragie intracérébrale, événement cardiovasculaire datant de moins de 6 semaines).

Même s'il n'existe pas d'étude sur son effet chez les femmes enceintes, elle n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'ayant pas de

contraception. De même, il n'existe pas de données sur le passage d'eskétamine dans le lait maternel et donc de son utilisation pendant l'allaitement.

4. Surdosage

Le risque de surdosage est limité du fait de l'administration sous surveillance dans un environnement hospitalier. Le taux d'effets indésirables augmente avec la quantité absorbée. On peut citer parmi les effets les plus fréquents : vertige, hyperhidrose, somnolence, sensation d'état anormal, nausées et vomissements.

Il semble peu vraisemblable qu'un patient atteint de dépression soit exposé à un risque vital comme peut l'être une personne sous kétamine administrée à dose anesthésiante, en raison des doses bien plus faibles administrées. Le dispositif est par ailleurs borné par une dose fixe de 28mg. Le risque d'erreur lié à un surdosage ne pourrait advenir que par l'inhalation d'une trop grande quantité de dispositif lié à une erreur de prescription ou d'administration. Mais la probabilité semble faible en raison de la surveillance exigée.

D. Données d'efficacité

Le laboratoire commercialisant l'eskétamine a réalisé 4 études de phase III, randomisées en double aveugle, multicentriques versus placebo. Elles évaluent l'efficacité de l'eskétamine en association à un traitement AD en la comparant à un groupe de patients traité uniquement par AD. Les patients recrutés sont atteints de dépression résistante modérée à sévère. Le critère primaire est le changement à 28 jours du score MADRS pour les trois études TRANSFORM 1, 2 et 3 (108)(109)(110). L'étude SUSTAIN-1 a évalué la capacité de l'eskétamine à diminuer le taux de rechute en traitement d'entretien sur 48 semaines (111). Les études sont présentées dans les deux tableaux suivants (Tableau 3 et Tableau 4, page 51, 52 ,53 et 54).

Tableau 3 : Essais cliniques à court terme de l'eskétamine

Essais cliniques	**TRANSFORM-1**	**TRANSFORM-2**	**TRANSFORM-3**
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'eskétamine intranasale par rapport au placebo, tous deux en association à un nouvel AD oral chez des patients atteints de dépression résistante après échec de 2 traitements AD.		

Posologie de l'eskétamine	Dose fixe (1 groupe à 56mg et 1 groupe à 84 mg)	Dose flexible (les patients initient l'eskétamine à 56mg, la dose par la suite peut être augmenter en fonction de la tolérance et de l'efficacité)	
Age	De 18 à 64 ans		**≥ 65 ans**
Nombre d'AD précédents	Patients non répondeurs à ≥ 2 mais ≤ **5** AD		Patients non répondeurs à ≥ 2 mais ≤ **8** AD
Traitements étudiés	Randomisation (Ratio 1 :1 :1) - Groupe eskétamine à dose fixe 56 mg - Groupe eskétamine à dose fixe 84 mg - Groupe placebo + nouvel AD (ISRS ou ISRNA)	Randomisation (Ratio 1 :1) - Groupe eskétamine à dose flexible 56 mg à 84mg - Groupe placebo + nouvel AD (ISRS ou ISRNA)	
Critère de jugement principal	Variation du score MADRS total à la phase d'induction de 4 semaines sur le **groupe 84 mg**	Variation du score MADRS totale à la fin de la phase d'induction (J28) en double-aveugle de 4 semaines	
Résultats	Pas de différences significatives	**Diminution significative du score MADRS de -3,5 points $IC_{95\%}$ = [-6,7 ; -0,3]**	Pas de différences significatives

Critères de jugement secondaires	Interrompu car critère de jugement principal non significatif	Réponse clinique dès J2 (24h) maintenue jusqu'à J28	Interrompu car critère de jugement principal non significatif
Résultats		Pas de différences significatives	

Tableau 4 : Essai clinique sur l'eskétamine en traitement d'entretien

Essais cliniques	**SUSTAIN-1**
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'eskétamine intranasale par rapport à un placebo intranasal, tous deux en association à un AD oral pour retarder la rechute des symptômes dépressifs chez les patients souffrant de dépression résistante au traitement qui sont en rémission stable après une phase d'induction et d'optimisation de l'eskétamine intranasale + AD oral
Posologie de l'eskétamine	Dose flexible (les patients initient l'eskétamine à 54mg, la dose par la suite peut être augmenter en fonction de la tolérance et de l'efficacité)
Age	De 18 à 64 ans
Nombre d'AD précédents au cours de l'EDC	Patients non répondeurs à ≥ 1 mais ≤ **5** AD
Traitements étudiés	Randomisation (Ratio 1 :1) - Groupe eskétamine à dose flexible (56 ou 84 mg), une fois par semaine ou toutes les deux semaines - Groupe placebo + nouvel AD (Duloxetine 60mg, escitalopram 10mg, sertraline 50mg ou venlafaxine LP 150mg)

Critère de jugement principal	Délai de rechute évalué par un comité de relecture indépendant et défini comme le délai entre la randomisation et la première rechute pendant la phase de traitement d'entretien chez les patients traités par eskétamine intranasal + AD oral qui ont atteint une rémission stable à la fin de la phase d'optimisation. Pour évaluer le délai de rechute, le score MADRS total a été utilisé de manière hebdomadaire
Résultats	Au cours de la phase de traitement d'entretien, 26,7 % des patients traités par eskétamine intranasal + AD oral et 45,3 % des patients traités par placebo intranasal +AD oral ont eu une rechute. La supériorité du groupe eskétamine par rapport au groupe placebo a été démontrée en termes de délai jusqu'à la rechute.

Aucune amélioration clinique dans l'essai clinique TRANSFORM-1 sur les groupes rassemblés de patients à 86mg et 54mg n'a été démontrée. La même conclusion a été retrouvée dans l'essai TRANFORM-3 concernant les patients âgés de plus de 65 ans ce qui explique que la prise en charge dans le cadre de l'AMM exclu cette catégorie d'âge. Seul l'essai TRANFORM-2 a affiché une diminution du score MADRS de 3,5 IC95% [-6,7 ; -0,3] par rapport au placebo. Or la pertinence clinique de cette différence est discutable. La quantité d'effets observée est faible dans un contexte où une différence de -6,5 points était prévue au protocole (109).

L'HAS souligne que ces études ont été réalisées versus placebo au lieu de se confronter à un comparateur clinique pertinent. En France, il n'existe pas de traitements ayant l'AMM dans la dépression résistante mais des alternatives étaient disponibles (ECT, potentialisation avec le lithium, ajout d'un autre AD oral). Le choix du placebo est critiquable dans la mesure où la majorité des patients ont reçu 2 AD antérieurs (50 à 60 % des patients dans l'étude TRANSFORM-2 et 62 à 68% dans l'étude SUSTAIN-1) (112). On peut souligner que les patients des deux groupes avaient toujours un traitement, l'AD initié pour la première fois avait des chances de fonctionner. L'eskétamine n'est pas prescrite en monothérapie et de ce fait l'appréciation de son efficacité est difficile. Au cours des essais, on peut constater la diminution brutale du score MADRS sur quelques jours mais qui évolue plus lentement ensuite (quelques points). On peut évoquer l'hypothèse d'une action rapide de l'eskétamine qui est ensuite complétée par l'action de l'AD avec un délai de plusieurs semaines.

Les données de tolérance à long terme sont limitées avec un recul jusqu'à douze mois au maximum dans un contexte de maladie chronique (112). L'absence de hiérarchisation des critères secondaires des essais cliniques ne permet pas l'exploitation des données. Des informations manquent concernant la qualité de vie et l'efficacité sur les patients seulement répondeurs et non en rémission dans l'étude SUSTAIN-1.

En conclusion, seule l'étude TRANSFORM-2 étudiant des doses flexibles de 56 à 84mg chez des patients de moins de 65ans a montré une amélioration significative du score MADRS à 28jours de -3,5, $IC_{95\%}$ = [-6,7 ; -0,3] sur 60. Les patients sous eskétamine 84mg à l'inclusion (TRANFORM-1) ne présentent pas d'amélioration significative du score MADRS par rapport au placebo. De même, les patients de plus de 65 ans (TRANSFORM-3) n'ont pas montré d'amélioration significative. L'étude SUSTAIN-1 a réussi à montrer un délai de rechute plus long dans le groupe traité par eskétamine.

E. Données de tolérance

La revue systématique de Zheng & al. publiée en 2019 sur 708 patients nous montre que la prise d'eskétamine est associée à plus d'effets indésirables que dans les groupes placebo. On peut citer comme effets : les vertiges, la sédation, les nausées, la dissociation, les sensations d'ébriété et les paresthésies (Tableau 5, page 59). Leurs fréquences est significativement plus élevées dans le groupe traité (113). Les effets indésirables les plus fréquents décrits dans l'essai clinique SUSTAIN-2 sur 802 patients sont par ordre décroissant : les étourdissements, la dissociation, les nausées, les maux de tête, rapportés par plus de 20% des patients (114). Toutefois, si les maux de tête sont signalés comme effet secondaire dans l'étude SUSTAIN-2, ils ne le sont pas dans la méta-analyse de Zheng & al (113).

Le *Number Needed to Harm* (NNH) est de 5 pour 1 concernant la dissociation (effet redouté) : pour 5 patients traités, 1 patient développera cet effet indésirable. On retrouve le même NNH pour les étourdissements, celui des vertiges est de 7 pour 1. La dissociation, les étourdissements et la somnolence apparaissent le jour de l'administration et ne perdurent pas dans le temps (108). Ils sont directement liés aux propriétés de la molécule, anesthésiante et dissociative. Généralement, la sédation démarre 15 minutes après l'administration, avec un pic à 45 minutes, qui se résout au bout d'une heure et demie, sans hypoxémie (109).

Tableau 5 : Principaux effets secondaires statistiquement significatifs issus de la méta-analyse de Zheng et al. (113). *Les pourcentages sont tirés de deux essais cliniques de phase III* (108) (114)

Effet indésirable	Fréquence (Wajs et *al.*) *802 patients*	Fréquence (Fedgchin et *al.*) *231 patients*	NNH (Zheng et *al.*)
Flou visuel	-	7%	13
Vertige	11%	21%	7
Étourdissement	33%	25%	5
Somnolence	17%	20%	14
Sensation d'ébriété	-	4%	20
Sédation	0,2%	6%	17
Troubles dissociatifs	28%	27%	9
Hypoesthésie	12%	13%	11
Léthargie	25%	5%	25
Paresthésie	-	13%	10
Irritation oropharynx	10%	6%	33
Vomissement	11%	9%	13
Nausées	25%	29%	6

Aucune overdose, dépendance ou recherche d'augmentation de dose n'ont été signalées (crainte liée à l'usage détourné de la kétamine). Lors de l'administration, des symptômes psychotiques post-dose ont été rapportés mais se sont révélés transitoires. Un des effets indésirables de la kétamine connus est la cystite interstitielle ulcérative : aucun cas n'a été communiqué avec l'eskétamine. Cependant des cystites, ou des signes fonctionnels urinaires ont été décrits et ont été spontanément résolutif sans arrêt du traitement (114). L'eskétamine provoque une augmentation de la pression artérielle 40 minutes après administration. Elle revient à la normale la plupart du temps au bout d'une heure et demie. L'incidence de

l'hypertension est plus forte chez les patients avec des antécédents d'hypertension artérielle et 10% de ces patients ont dû initier un traitement antihypertenseur contre 5% chez les patients sans antécédents.

La prise d'eskétamine est associée à une plus grande fréquence de sortie d'étude selon la méta-analyse de Zheng & al. (113). Dans l'étude SUSTAIN-2, 10% des patients ont arrêté leur traitement en raison d'effets indésirables modérés à graves (114). Dans l'étude de phase 3 de Popova & al, 7% des patients ont arrêté leurs traitements toujours à cause d'effets indésirables (dépression, anxiété, intolérance, nausées vertiges) (109). De plus, un des patients a été victime d'un accident de la voie publique 28 heures après administration d'eskétamine.

Un essai clinique a été réalisé pour évaluer la **capacité à prendre la route** 8 heures après administration d'eskétamine à la dose de 84mg. Elle a été comparée à la mirtazapine. Alors que la mirtazapine a un impact négatif significatif sur la conduite 8 heures après la prise, l'eskétamine n'a pas montré de différence par rapport au placebo. Cependant, deux études testant la sécurité de la conduite après administration d'eskétamine n'ont pas été achevées sans que l'on en connaisse la raison (115).

Parmi les effets indésirables graves ayant nécessité une sortie d'étude liée à la prise d'eskétamine dans l'étude de Wajs & al., un patient a eu des idées suicidaires et un autre a fait une tentative de suicide. Deux autres patients sont morts dont un après suicide, sans que l'on sache si cela est imputable à la prise du traitement (114). Dans d'autres essais de phase 3 (108)(109)(116), les critères d'exclusion englobaient les comportement et idées suicidaires avec intention de passage à l'acte. Ces patients exclus ont été inclus dans une autre étude de phase 3. Celle-ci a démontré une diminution significative du risque suicidaire à 4 heures qui n'a pas été retrouvée sur le long terme. Deux patients ont eu des idées suicidaires parmi les effets indésirables graves mais ont fini l'étude (117). Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'eskétamine, une mise en garde sur le risque suicidaire après initiation du traitement est formulée (88).

Les études cliniques réalisées par le laboratoire (SYNAPSE, TRANFORM-1, TRANFORM-2, TRANSFORM-3, SUSTAIN-1 et SUSTAIN-2) ont rapporté 4 décès sur 1708 patients dont 2 considérés comme hypothétiquement lié au traitement (une insuffisance respiratoire aigüe et une insuffisance cardiaque aigüe). Dans l'étude SUSTAIN-3 sur la tolérance à long terme l'eskétamine est suspecté d'avoir provoqué un infarctus du myocarde.

Les **performances cognitives** ont été évaluées dans l'essai clinique de Morrison & al. (118) à partir d'un groupe de patients sous eskétamine 84 mg comparé à un groupe placebo. Les performances déclinaient 40 minutes après inhalation de manière transitoire et revenaient à la normale 2 heures plus tard. Cet effet était concomitant de la sédation. Certains patients montraient même une amélioration 10 heures après la prise. En effet, l'eskétamine augmente la plasticité synaptique. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact de doses répétées sur la cognition.

Concernant l'âge, l'essai clinique TRANSFORM-3 a montré une tolérance similaire chez les patients de plus de 75 ans et chez les patients plus jeunes. Il n'y pas de nouveaux effets indésirables déclarés dans cette tranche d'âge malgré les comorbidités incluant les pathologies cardiaques et thyroïdiennes ainsi que la polymédication observée chez la personne âgée. L'eskétamine a été initiée à dose plus faible (28mg). Environ deux tiers des patients (64,5%) ont reçu une dose de 84mg au final (110).

Toutefois, tous ces essais cliniques ont été financés par le laboratoire qui a commercialisé l'eskétamine. De plus, tous les essais conduits n'ont pas été publiés. Les essais cliniques ont été réclamés au laboratoire qui n'a pas souhaité nous les transmettre.

En conclusion, l'eskétamine est un traitement qui comporte plusieurs effets indésirables dose-dépendants, de gravité variable. L'espacement des prises ainsi que la surveillance post-administration permet de réduire l'impact de ces effets indésirables majoritairement transitoires.

F. Réglementation

1. Autorisation de Mise sur le Marché français

L'eskétamine a obtenu une **Autorisation Temporaire d'Utilisation** (ATU) **de cohorte** le 2 août 2019, qui a débuté le 23 septembre 2019 en France. A compter de cette date, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a permis l'utilisation exceptionnelle de cette spécialité ne bénéficiant pas encore de l'AMM en France. Ce médicament était alors destiné à un groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT). Le 18 décembre 2019, l'eskétamine, solution pour pulvérisation nasale, commercialisé sous le nom de spécialité SPRAVATO ® a obtenu une AMM pour l'indication suivante : *« Spravato, en association à*

un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux AD différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère » (112). Le 24 juin 2020 a eu lieu la première évaluation de la commission de transparence par la Haute Autorité de Santé (HAS) (112).

La prise en charge du coût de l'eskétamine par la sécurité sociale est évaluée après appréciation du **Service Médical Rendu** (SMR) par la commission de transparence. La HAS a conclu à un **SMR faible** de l'eskétamine uniquement pour une partie de l'indication de l'AMM à savoir seulement pour les patients âgés de moins de 65 ans, en cas de contre-indication, de résistance ou pour les patients n'ayant pas accès ou ayant refusé les ECT. En dehors de cette indication précise, le SMR est insuffisant pour être pris en charge par la solidarité nationale. En effet, l'eskétamine lors de l'essai TRANFORM-3 chez les personnes âgées de plus de 65 ans, n'a pas montré d'efficacité versus placebo. Par conséquent, l'utilisation de l'eskétamine après échec de deux lignes de traitements AD bien conduits est autorisée quel que soit l'âge mais non pris en charge chez le patient de plus de 65 ans. D'autre part, **l'Amélioration du Service Médical Rendu** (ASMR**)** est **inexistante** (ASMR V). Compte tenu de l'absence d'étude comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents et bien que l'efficacité de l'eskétamine soit concluante versus placebo après 4 semaines de traitement, la diminution du score MADRS est jugée trop faible. En outre, le profil de tolérance est mitigé à cause des effets indésirables modérés à sévères comme les troubles dissociatifs, cardiovasculaires et l'augmentation des idées suicidaires. En conclusion, la HAS considère que l'eskétamine n'apporte aucun progrès dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge de la dépression **mais peut constituer une alternative thérapeutique dans la prise en charge des EDC résistants chez le patient de moins de 65 ans, en cas de résistance/contre-indication/non accès aux ECT** (112)**.**

2. Autorisation de mise sur le marché à l'international

L'eskétamine a obtenu une AMM **européenne** le 18 décembre 2019 ainsi qu'une AMM **aux Etats-Unis** le 3 mai 2019 (112) dans la même indication qu'en France. Cependant aux Etats-Unis son utilisation est contrainte par un programme appelé « *Spravato Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) program* » en raison de ses effets indésirables. La *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé en aout 2020 l'extension de l'application de l'eskétamine aux patients atteints de dépression caractérisée avec **idées ou comportements suicidaires** (119). **En Angleterre**, la « *National Institute for Health and Care Excellence* » a

publié le 28 janvier 2020 une première recommandation non définitive et négative concernant l'usage de l'eskétamine dans l'indication de l'AMM (120).

3. Agrément aux collectivités

Les médicaments doivent être inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités pour être achetés et utilisés à l'hôpital, cette liste est établie par le ministère des solidarités et de la santé après avis de la HAS (121). Cet agrément a été octroyé à l'eskétamine le 1er octobre 2020. Le prix d'un dispositif d'eskétamine, solution pour pulvérisation nasale de 28 mg a été fixé à 257 euros. Le médicament est inscrit sur la liste des stupéfiants, sa prescription est réservée aux psychiatres et son usage est strictement hospitalier (122).

III. ETUDE DE CAS AU CENTRE HOSPITALIER GUILLAUME REGNIER

A. Introduction

Un tiers des patients atteints de dépression résistent aux traitements standards. Les propositions thérapeutiques s'appuient alors sur des stratégies pharmacologiques (associations médicamenteuses, augmentation des doses) ou non pharmacologiques (ECT). Cependant, leurs efficacités ou disponibilités (ECT) sont parfois limitées. C'est pourquoi l'arrivée d'un nouveau traitement est une option bienvenue pour les psychiatres.

Le Centre Hospitalier Guillaume Régnier (CHGR) de Rennes est un établissement public de santé mentale composé de 785 lits d'hospitalisation complète ainsi que 787 places sanitaires et sociales. Cette structure couvre une population d'environ 800 000 habitants pour une file active de plus de 26 786 patients représentant environ 239 030 journées d'hospitalisation par an (123).

Selon les données de littérature exposées précédemment, l'intérêt de l'eskétamine reste discuté. Une étude observationnelle a été réalisée dans notre établissement sur les patients ayant bénéficié d'un traitement par eskétamine.

B. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de suivre l'évolution en termes **d'efficacité et de tolérance** des patients traités par eskétamine dans notre établissement. L'objectif secondaire était de mettre en évidence **les contraintes administratives et/ou organisationnelles** liées à ce traitement afin de proposer dans le futur un circuit type au sein de notre établissement.

C. Matériel et méthodes

Tous les patients ayant initié un traitement par eskétamine au sein de notre établissement entre novembre 2019 et septembre 2020 ont été inclus dans l'étude. Il s'agit d'une étude de cas rétrospective.

Une partie des données a été recueillie grâce aux outils informatiques :

- Le dossier patient informatisé permettait de récupérer les informations sur l'histoire de la maladie, le diagnostic selon la classification CIM-10, les antécédents, l'âge au début du traitement, l'historique des traitements, les commentaires réalisés par le personnel soignant et les médecins.
- Le logiciel d'aide à la prescription permettait l'analyse pharmaceutique des prescriptions d'eskétamine et l'accès à l'historique médicamenteux des patients.

D'autres informations ont été recueillies directement au contact du personnel affecté à l'unité spécialisée dans la dépression résistante (IDE, psychiatre, interne en psychiatrie). Les dossiers sous format papier ont également été consultés après accord du psychiatre référent.

Les patients ont été informés et ne se sont pas opposés à l'utilisation de leurs données médicales (envoi d'une lettre d'information et de non opposition aux patients) conformément au code de la santé publique pour les recherches rétrospectives n'étant pas dans le cadre de la loi Jardé.

D. Résultats

1. Données cliniques recueillies

	Patient n°1	**Patient n°2**	**Patient n°3**	**Patient n°4**
Age	Entre 18 et 65 ans	Entre 18 et 65 ans	Entre 18 et 65 ans	Entre 18 et 65 ans
Sexe	Masculin	Féminin	Masculin	Masculin
Diagnostic (CIM-10)	EDC sévère pharmaco-résistant sans symptômes psychotiques. Trouble dépressif récurrent	EDC sévère pharmaco-résistant sans symptômes psychotiques.	EDC sévère pharmaco-résistant sans symptômes psychotiques. Trouble dépressif récurrent	EDC sévère pharmaco-résistant sans symptômes psychotiques. Trouble dépressif récurrent
Histoire de la maladie	- Début des troubles à l'âge de 19 ans avec attaque de panique. - Depuis 5 ans : phase dépressive caractérisée sans récupération. - Etiologie organique éliminée.	- EDC en 2016 persistant et résistant. - Etiologie organique éliminée.	- Premier épisode en 2006 - Récidive d'un EDC résistant. - Etiologie organique éliminée.	- Récidive d'un EDC résistant. - Troubles anxieux - Etiologie organique éliminée.

Risque suicidaire	- Pas d'antécédents de tentative de suicide. - Pas de risque suicidaire à l'admission.	- Absence d'idées suicidaires	- Plusieurs tentatives de suicide, la dernière remontait à une semaine avant l'initiation de l'eskétamine. - Risque suicidaire moyen	Risque suicidaire faible
Antécédents médicaux	Diabète non insulino-dépendant	Aucun	Aucun	Aucun
Echecs traitements médicamenteux antérieurs	<u>Monothérapies :</u> - ISRS (molécule non retrouvée) - IRSNA (molécule non retrouvée) - TC : imipramine - IMAO : moclobémide - AA : agomélatonine - AE : lamotrigine - AP : quétiapine - TR : lithium <u>Association :</u>	<u>Monothérapies :</u> - ISRS : paroxétine, fluoxétine - IRSNA : venlafaxine - TC : imipraminique, clomipramine - IMAO : phénelzine <u>Associations :</u> - TC + AP : clomipramine + aripiprazole	<u>Monothérapie :</u> - ISRS : paroxétine fluoxétine, paroxétine - TC : imipraminique clomipramine - Aα : miansérine <u>Associations :</u> - Aα + AP : miansérine + quétiapine - Aα + ISRS : miansérine + fluoxétine	<u>Monothérapie :</u> - ISRS : escitalopram, paroxétine - TC : clomipramine <u>Associations :</u> - ISRS + AE : citalopram + valpromide - ISRS + AP citalopram + rispéridone - ISRS + AP fluoxetine + quetiapine - TC + TR + AP

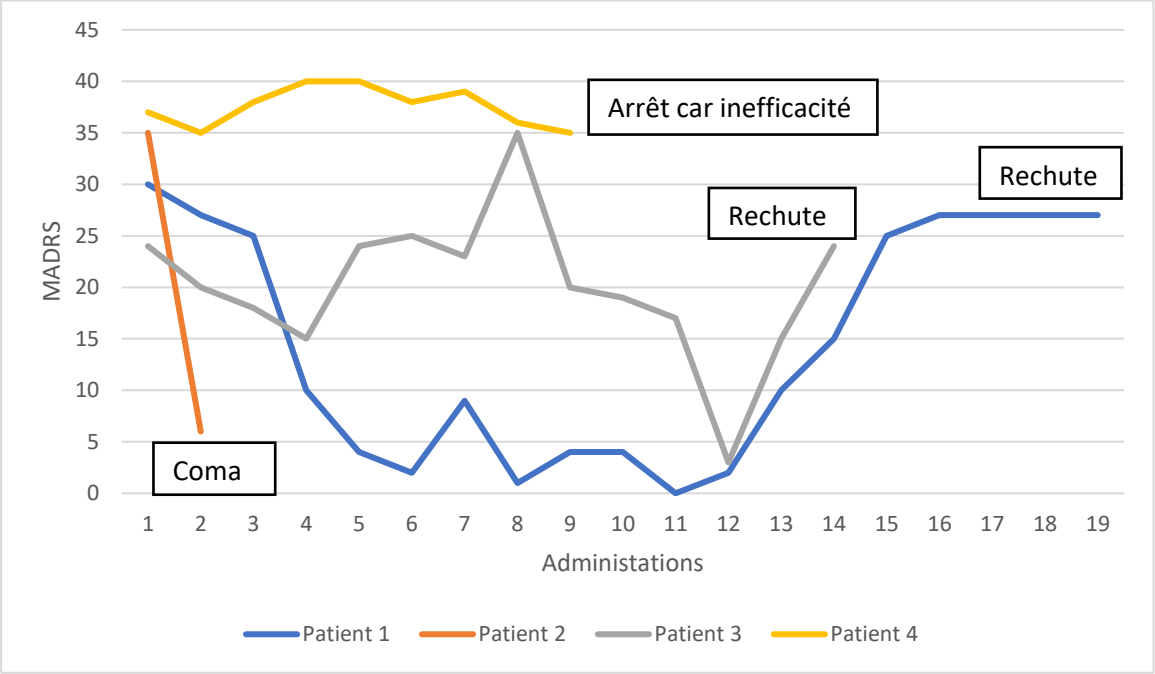
	- AE + IMAO + APK : lamotrigine + phénelzine + pramipexole	- TC + TR + APK : clomipramine + lithium + pramipexole		clomipramine + lithium + aripiprazole
Echecs traitements non médicamenteux antérieurs	- SMTr : inefficacité - ECT : inefficacité	- STMr : inefficacité - ECT : mauvaise tolérance	- ECT : inefficacité	- STMr : inefficacité - ECT : mauvaise tolérance
Traitements psychotropes à l'initiation de l'eskétamine (en gras les traitements de l'EDC)	- **IMAO : phénelzine 15mg x6/j** - **AA : agomélatine 25mg x1/j** - **AE : lamotrigine** 200mg x2/j - H : lormétazépam 2mg, x2/j - H : zopiclone 7,5mg x2/j - H : mélatonine LP 2mg x1/j	- **TC : clomipramine 75mg x1/j** - H : zolpidem 10mg x2/j - Anx : alprazolam 2mg x2/j	- **Aα : mirtazapine 15mgx3/j** - **ISRS : fluoxétine 20mg x1.5/j** - APC : cyamémazine 25mg *1/j - Anx : vlorazépate 10mg*1/j - Anx : alprazolam 2mg x2/j	- **ISRS :** Paroxétine

MADRS à l'inclusion	30/60	35/60	27/60	35/60
MADRS évolution	Diminution du score MADRS dès la 3ème séance avec MADRS chiffré à **5** à la 4ème inhalation. Rémission jusqu'à la semaine 15 (retour au score initial)	Diminution du score MADRS à 6 après l'unique administration.	Diminution du score MADRS à **15** deux semaines après initiation du traitement. Puis retour à **35** à la 4ème semaine motivant un renforcement thérapeutique par clomipramine puis olanzapine.	Pas d'évolution
Effets indésirables	- **Vertiges** - **Dissociation** - **Xérostomie** Les effets indésirables ont cessé quelques heures après l'administration du traitement. Ils ont été retrouvés lors des deux premières séances mais ont cessé par la suite. Bonne	- **Coma** (Non réponse aux stimulations verbale et douloureuses) sans défaillance respiratoire ou cardiovasculaire associée. Etat résolutif à H+1 (réponse aux ordres simples). - **Rétention aigüe urinaire** et **céphalées** au décours. Retour à	- **Céphalées** - **Vision floue** - **Xérostomie** - **Dissociation** - **Asthénie** - **Tremblements** Les effets indésirables (céphalées, vision floue, sensation de shoot et asthénie) ont cessé quelques	- **Vertiges** - **Dissociation** - **Recrudescence anxieuse** Les vertiges ont été retrouvés à chaque séances. Une recrudescence anxieuse avec idées suicidaires a été notée le week-end suivant la

	tolérance cardio-vasculaire et psychique.	l'état antérieur 24 heures après. Déclaration au centre régional de pharmacovigilance de Rennes	heures après l'administration du traitement. Ils ont fréquemment été retrouvés et ont décru au fur et à mesure des séances. Les tremblements et la xérostomie sont concomitants de l'instauration de la clomipramine au cours du traitement par eskétamine.	première semaine d'initiation de l'eskétamine. La dissociation est survenue au cours de la dernière administration d'eskétamine. Cette sensation n'était jamais arrivée auparavant lors des séances
Durée du traitement par eskétamine	19 semaines	Administration unique	12 semaines	4 semaines
Causes de l'arrêt du traitement	Rechute à partir de la 15ème semaine de traitement.	Effets indésirables	Rechute dépressive précoce	Echec thérapeutique

Aα : Agoniste des récepteurs α2, AA : Autre antidépresseur, AE : Antiépileptique, Anx : Anxiolytique, AP : Antipsychotique, APK : Antiparkinsonien, H : Hypnotique, IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase, ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine, IRSNA : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, TC : Imipraminique, TR : Thymorégulateur.

Figure 14 : Evaluation du score MADRS au cours des administrations d'eskétamine : Score allant de 0 (asymptomatique) à 60 (score maximum de l'EDC).



2. Synthèse

Quatre patients atteints de dépression résistante ont donc bénéficié d'une prise en charge par eskétamine dans notre établissement de novembre 2019 à septembre 2020. Ces patients respectaient les critères d'inclusion de l'ATU ou de l'AMM selon la date d'instauration du médicament. En ce qui concerne l'historique médicamenteux, entre 3 et 8 classes pharmacologiques différentes (classes d'AD ou non) avaient été essayées en monothérapie dont systématiquement un imipraminique et un ISRS. Ces tentatives se soldèrent par une réponse insuffisante ou une rechute. Par la suite, plusieurs associations de différents traitements de la dépression ont été essayées, allant de deux à trois molécules. Les réponses étaient toujours incomplètes. Les patients ont tous été traités par ECT et/ou SMTr mais aucune efficacité n'a pu être mise en évidence (deux patients ont arrêté les ECT pour cause d'effets indésirables).

Au total, une patiente (n°2) a dû arrêter le traitement pour cause d'effets indésirables graves (perte de conscience et rétention aigüe urinaire). Cependant même après une seule administration, nous avons constaté une chute du score MADRS à 6 pendant plusieurs jours chez cette patiente. Un autre (patient n°4) n'a jamais connu d'amélioration clinique pendant le mois entier de traitement ce qui a justifié son arrêt. Enfin, les deux derniers patients ont rechuté,

l'un précocement au bout d'un mois et l'autre à 3 mois. Néanmoins, on peut souligner que pour le patient n°1 ayant été traité par eskétamine pendant 5 mois, une rémission complète a été obtenue pendant deux mois. Le patient n°3 pour lequel l'eskétamine a été arrêtée après 3 mois de traitement, a connu une amélioration de l'humeur les premières semaines avec un MADRS au plus bas à 15 mais qui est remonté rapidement à 35 à la quatrième semaine de traitement. L'instauration de clomipramine après la remontée du score MADRS à 35 a probablement influencé les mesures du score suivantes. En conclusion, malgré ces tentatives infructueuses une évolution positive des scores MADRS a été constatée notamment en début de traitement. En termes de tolérance, les effets indésirables sont apparus rapidement après l'administration (vertiges, dissociation, …) et ont disparu spontanément. L'exception est la « recrudescence anxieuse » qui est arrivée à distance des prises chez un patient. Enfin, le traitement a été globalement bien supporté chez trois patients sur quatre.

3. Organisation

L'unité Kraepelin est une unité d'hospitalisation de jour (HDJ) du CHGR spécialisée dans la dépression résistante. Elle accueille les patients traités par eskétamine dans un cadre adapté. Pour veiller au bon déroulement de la séance, les patients sont admis en effectif réduit dans un environnement calme.

Lors de la première administration, le psychiatre référent était présent pour rappeler aux patients le déroulement de la séance, les potentiels effets indésirables et revérifier l'absence de contre-indication. Un pharmacien ou interne en pharmacie était également sur place pour dispenser le médicament et apporter des conseils de bon usage. Lors des séances suivantes, le psychiatre ou les internes en psychiatrie accompagnaient le patient pour veiller à l'auto-administration et l'interroger sur l'efficacité et la tolérance du traitement ainsi que pour réaliser une visite de suivi. Une infirmière était affectée à la surveillance du patient pendant 2 heures. Elle vérifiait alors la tension artérielle avant initiation du traitement et effectuait une observation post-administration dépistant l'apparition d'effets indésirables (sédation, dissociation, vérification de la tension artérielle 40 minutes après l'administration comme stipulé dans le RCP (112)). Le psychiatre, les infirmières ainsi que le pharmacien avaient auparavant été formés à l'administration par le biais du module de formation du laboratoire commercialisant le produit. Un chariot d'urgence avec du matériel de réanimation était présent dans l'unité. Chaque séance se déroulait en général sur une journée, le patient pouvait cependant rester plusieurs jours dans l'unité en fonction de la gravité des symptômes dépressifs.

Chaque dispositif était dispensé le jour même par un pharmacien ou un interne en pharmacie avec respect des conditions particulières de délivrance liées au statut de stupéfiant.

D'un point de vue administratif, pour chaque initiation de traitement dans le cadre de l'ATU de cohorte, le psychiatre complétait une fiche de demande d'accès au traitement et la transmettait à la pharmacie à usage intérieur (PUI). Le pharmacien était en charge de la validation de la demande (analyse pharmaceutique, respect des critères d'accès et non accès à l'ATU de cohorte). Le pharmacien était également responsable des commandes d'eskétamine et de la gestion des stocks.

E. Discussion

1. Données d'efficacité

La dépression est la première cause de handicap au monde et est responsable de 30 % des suicides (38)(16). C'est une maladie à haut potentiel de rechute. A partir de trois rechutes, il existe une forte probabilité de passage à la chronicité. Depuis la découverte des IMAO et des tricycliques, peu de progrès en termes d'efficacité ont été fait au niveau pharmacologique. La classe des ISRS découverte plus récemment est mieux tolérée mais n'a pas montré d'efficacité supérieure (56). Comme vu précédemment, il existe entre 15% et 30% de patients atteints de dépression résistante. Après échec des médicaments, l'ECT est proposée et a montré une véritable amélioration avec un taux de 50% de rémission en moyenne (48). Cependant, elle n'est pas disponible dans tous les centres hospitaliers ou cliniques et sa répartition au sein du territoire français est inégale. En outre, c'est une intervention effectuée sous anesthésie générale, or il est parfois difficile d'obtenir du « temps anesthésiste ». La liste d'attente peut s'étendre à plusieurs mois pour démarrer une cure d'ECT. Aussi, la sismothérapie présente plusieurs effets indésirables : un syndrome confusionnel post-administration et des amnésies rétrogrades et antérogrades. Elle n'est donc pas toujours bien tolérée et peut être refusée par le patient. Dans ce contexte de difficulté d'accès ou de refus de l'ECT, l'eskétamine montre son intérêt. Dans le cas des patients traités dans notre établissement, l'eskétamine a été instauré après échec de nombreuses lignes de traitements pharmacologiques ou non et représentait donc un espoir pour ces patients en tant que « nouvel antidépresseur ». L'eskétamine est actuellement le seul AD ayant l'AMM dans la dépression résistante.

L'avantage de l'eskétamine est aussi sa rapidité d'action. Les AD ont un délai d'action de 2 à 4 semaines or la kétamine administrée par voie intraveineuse a montré une diminution du score MADRS dès les premières injections (124). Au CHGR, nous avons constaté une diminution rapide et importante du score MADRS dès les premières administrations d'eskétamine pour certains patients. Cependant, l'étude TRANSFORM-2 (109) (qui compare l'eskétamine par voie nasale à un placebo tous les deux associés à un AD) n'a pas montré de différence significative 24 heures après administration.

Au CHGR, aucun des quatre patients n'a eu de rémission prolongée. Le seul patient pour lequel une rémission a été obtenue a eu une rechute 4 mois après avoir démarré le traitement. Dans l'étude TRANFORM-1 comparant l'eskétamine par voie nasale à dose fixe versus placebo (également par voie nasale), une diminution du score MADRS a été observée dans les deux bras mais aucune différence significative avec le placebo n'a pu être observée au bout de 28 jours. Une des explications est possiblement le fort impact de l'effet placebo. Les suppositions expliquant ce fort effet placebo sont : la voie d'administration (seule spécialité à utiliser cette voie dans cette indication) et le suivi très important du patient dû à la surveillance post administration de 2 heures (108). De plus, les patients avaient une forte attente vis-à-vis de ce traitement qui était pour eux le traitement de la « dernière chance ». Or ils ont pu être encore plus affectés si le résultat n'était pas celui escompté (125). Nos patients ont connu de multiples échecs après avoir essayé plusieurs classes thérapeutiques en monothérapie et en associations. On peut également raisonnablement penser que plus la durée de la maladie symptomatique est longue plus il est difficile d'obtenir une rémission.

L'efficacité de l'eskétamine ne semble pas durer dans le temps. Les données sur l'usage détourné de la kétamine nous indiquent qu'il existe vraisemblablement une tolérance rapide au produit. On peut donc supposer que pour continuer à produire le même effet, il soit nécessaire d'augmenter les doses jusqu'à un seuil au-delà de posologies acceptables en clinique (125).

Le score MADRS n'est pas aussi précis que peut l'être une valeur biologique, le recueil des réponses peut être influencé par le ressenti du patient ou celui de l'examinateur.

Nous avons contacté d'autres établissements français ayant utilisé l'eskétamine pendant la phase d'ATU. Les contacts ont été récupérés par l'intermédiaire du réseau Psychiatrie-Information-Communication (Réseau PIC), réseau national de professionnels hospitaliers au service du soin médicamenteux en psychiatrie et santé mentale. Neufs établissements ont répondu à nos demandes d'informations sur 25 qui ont participé au traitement. Au total, sur ces

établissements 33 patients ont été traités par eskétamine. Des résultats positifs ont été observés pour 16 patients soit la moitié d'entre eux.

Plusieurs établissements de santé ont utilisé la kétamine par voie intraveineuse dans le traitement de dépression résistante ou mélancolique. Nous avons eu précédemment deux patients au CHGR pour qui cette alternative avait été proposée sans succès. L'eskétamine administrée par voie nasale présente plusieurs avantages dont la sécurité d'utilisation, les moindres contraintes organisationnelles et l'usage d'une voie d'abord moins risquée. En effet, la voie intraveineuse est susceptible d'entrainer des complications mécaniques (embolie gazeuse), infectieuses et thrombotiques.

La voie nasale présente un autre intérêt. En effet, une patiente a bénéficié de l'eskétamine après avoir perdu une partie de son système digestif. Cette patiente était sous citalopram per os or la qualité de l'absorption n'était plus garantie. L'inhalation par voie nasale offre une alternative intéressante dans ce cas de figure.

L'eskétamine semble donc avoir un intérêt mais l'amélioration clinique parait brève, cela serait à confirmer avec des études de plus grande ampleur. L'association à un AD est donc primordiale pour une action sur le plus long terme comme précisé dans l'indication de l'AMM. Se pose alors la question de l'indication limitée en France car aux Etats-Unis elle est élargie à la crise suicidaire ce qui correspondrait peut-être mieux au profil et la cinétique d'action. La rapidité de la prise en charge de l'EDC améliore le pronostic or l'eskétamine augmente la vitesse de réponse au traitement des patients (125). Réserver le traitement aux dépressions résistantes après échec de n lignes de traitement rend la démonstration de son efficacité plus difficile. En effet, plus une dépression est ancrée plus elle reste difficile à soigner, notamment après échecs multiples des traitements commercialisés. Cette place en dernière intention est guidée notamment par la tolérance de la molécule.

2. Tolérance

L'eskétamine possède un profil de tolérance marqué par des effets indésirables (EI) graves comme mis en évidence chez un de nos patients dès la première administration. En France, d'après le recueil d'information effectué auprès des centres hospitaliers, quelques patients ont eu des effets indésirables graves ayant nécessité l'arrêt du traitement (hallucinations visuelles, état dissociatif marqué, dépersonnalisation, idées suicidaires, augmentation de la pression artérielle). Les effets indésirables psychiatriques sont concordants avec les données du résumé

des caractéristiques du produit, l'eskétamine étant une molécule dissociative. Un de nos patients a également eu une recrudescence des idées suicidaires mais transitoire qui n'a pas nécessité l'arrêt de traitement. Il est compliqué d'estimer la part d'imputabilité de l'eskétamine et/ou de la pathologie dépressive dans la responsabilité des idées suicidaires. La levée d'inhibition avec risque suicidaire, bien que complexe, est également discuté avec les autres AD, nécessitant l'ajout de benzodiazépines en début de traitement. Dans les essais cliniques étudiant la tolérance de l'eskétamine, deux suicides ont été répertoriés mais considérés comme non imputables au traitement (112). Les autres effets indésirables expérimentés par nos patients étaient communs à ceux retrouvés dans les essais cliniques. En France, aucun effet indésirable nouveau lors de l'ATU de cohorte n'a été mis en évidence, les plus fréquents étant les vertiges, la sédation, la somnolence, l'anxiété et la dissociation. Concernant les EI cardiovasculaires, la surveillance de la pression artérielle avant administration et après 40 minutes permet de repérer rapidement les poussées hypertensives.

3. Organisation

D'un point de vue organisationnel, la prise en charge par eskétamine nécessite des dispositions particulières et un circuit bien établi. Les équipes soignantes et médicales du CHGR se sont montrées motivées pour instaurer une nouvelle dynamique au sein de l'unité concernée. Cependant, la prise en charge est chronophage. En effet, elle nécessite la mise à disposition de temps soignant pendant au moins deux heures (administration et surveillance) deux fois par semaine le premier mois et plusieurs fois par mois ensuite. L'administration devant se faire dans un cadre calme et nécessitant une surveillance, celle-ci ne peut pas être réalisée dans toute les unités notamment d'admission. Il est nécessaire que le personnel soit auparavant formé, et que la pharmacie soit informée des nouvelles instaurations de traitement. Un équipement de réanimation et du personnel qualifié sont nécessaires pour les patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire. Une organisation au sein de notre établissement est en cours d'élaboration afin de déterminer le circuit idéal d'un patient traité par eskétamine. La création d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire pour les dépressions complexes est à l'étude afin de sélectionner les patients éligibles. Par ailleurs, certains établissements avaient déjà mis en place des RCP pendant l'ATU de cohorte. Une fiche d'information réalisée par une préparatrice en pharmacie hospitalière est en cours de rédaction et sera délivrée à chaque dispensation afin d'y synthétiser les principaux conseils de bon usage.

Selon les différentes organisations des centres hospitaliers, les lieux de mise en place de l'eskétamine diffèrent. L'instauration du traitement varie entre les hôpitaux de jours, les hôpitaux de semaines, les unités d'hospitalisation continue. Des unités spécialisées dans les troubles résistants étaient déjà en place dans certains centres.

Les contraintes pour les patients en ambulatoire sont la venue deux fois par semaine en HDJ au moins une matinée et une contre-indication à la conduite de véhicule pour le retour. En raison des contraintes de temps, l'exigence attendue des patients au niveau de l'efficacité du traitement est importante. Cependant, une partie des patients n'était pas concernée car la gravité de leurs pathologies nécessitait une prise en charge en hospitalisation.

4. Limites

Les limites de notre étude résident principalement sur l'effectif trop faible de patients. Plusieurs facteurs expliquent cela. Tout d'abord, le champ d'indication de l'eskétamine était très restreint dans le cadre de l'ATU. En effet, elle ne concernait que les malades en échappement thérapeutique après deux lignes de traitement AD bien conduits et échec, intolérance ou refus des ECT. De plus, les épisodes dépressifs résistants s'inscrivant dans un trouble bipolaire étaient exclus.

Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- Patient médicalement stable d'après l'examen physique, les antécédents médicaux et les signes vitaux,
- Patient avec diagnostic actuel ou antérieur de DSM-5 d'un trouble psychotique ou d'une dépression avec psychose, troubles bipolaires ou apparentés, trouble obsessionnel compulsif comorbide, déficience intellectuelle, trouble de personnalité limite, trouble antisocial, trouble de personnalité histrionique ou trouble narcissique de personnalité,
- Patient avec idéations suicidaires actives avec intention de passage à l'acte.

L'effet indésirable grave subit par la deuxième patiente de notre étude a freiné l'instauration de nouveaux patients car le personnel de psychiatrie est peu souvent confronté au « coma ». D'autant que le manque d'efficacité chez les 4 patients a réduit l'enthousiasme lié à l'effet « d'innovation ».

Ensuite, le service Kraepelin a été contraint de suspendre l'inclusion des patients pendant plusieurs mois car l'unité a été choisie comme unité « COVID » accueillant les patients positifs au SARS-COV2. Enfin, le psychiatre référent, à l'origine des initiations de traitement par

eskétamine a quitté notre établissement pour raisons professionnelles, freinant de fait l'inclusion de nouveaux patients. Par ailleurs, le statut ATU représentait également un frein pour certains professionnels du fait des contraintes administratives notamment.

L'usage détourné de la kétamine peut faire craindre un risque d'abus ou de dépendance à cette molécule. Cependant, l'administration étant réservée au secteur psychiatrique hospitalier et les patients étant régulièrement suivis, le mésusage de l'eskétamine n'a pas été un frein à son utilisation au CHGR.

De plus, seul le pôle universitaire s'est investi dans ce projet, il est par ailleurs le principal pourvoyeur de prescriptions d'ECT. Une disparité des prises en charge existe entre les différents pôles. Par exemple, en ce qui concerne l'ECT, ce sont les internes du service universitaire qui se relaient pour accompagner et surveiller le patient. Or cette activité chronophage n'est pas réalisable dans les autres pôles par manque de ressources humaines. En ce qui concerne les AD sous ATU (phénelzine, tranylcypromine), ils sont aussi principalement prescrits par le pôle universitaire.

Une autre contrainte non négligeable est celle du prix et de la prise en charge de cette thérapie couteuse par les hôpitaux, notamment en fonction de leurs modes de financement. En effet, le prix d'un dispositif de 28mg est de 257 euros. Cela correspond pour 1 mois de traitement à 56mg à 4412 euros (à la posologie de référence) et le montant peut s'alourdir si la posologie augmente à 84mg. Or en psychiatrie peu de traitements onéreux existent. Si on compare avec un traitement AD classique type ISRS (moins de 10 euros par mois), la différence est considérable. La durée de traitement n'est actuellement pas connue et il est possible que les patients restent à vie sous eskétamine. Selon la commission de transparence la population-cible incidente de l'eskétamine est estimée à un maximum de 29 000 patients par an (112).

La commercialisation du traitement depuis début octobre et la publication des données post-ATU devraient faciliter l'accès à ce traitement. L'eskétamine a été présenté au CHGR en commission médicale d'établissement et commission du médicament, des dispositifs médicaux stériles et de l'innovation thérapeutique ce qui a permis de la faire connaitre aux autres psychiatres.

IV. CONCLUSION

L'eskétamine est une nouveauté thérapeutique bienvenue en psychiatrie ou les innovations sont rares. Elle offre l'espoir d'une meilleure prise en charge des patients atteints de dépression résistante. Les études actuelles ont montré une efficacité modeste du traitement. Or, le traitement présente des effets indésirables graves (trouble de la conscience, troubles dissociatifs et troubles cardiovasculaires) et l'incertitude quant à la tolérance sur le long terme dans le cadre d'une pathologie chronique est problématique. On peut ajouter que ces réserves sont à l'origine d'une décision de la commission de transparence d'accorder un avis favorable à l'eskétamine uniquement *« en association à un ISRS ou un IRSN, chez les adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux AD différents de classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère et en cas de contre-indication ou de résistance à l'électroconvulsivothérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé et aux posologies de l'AMM.* Aussi, selon la commission de transparence, l'eskétamine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans cette indication.

Au sein de notre établissement spécialisé en santé mentale, l'eskétamine a été utilisée par 4 patients. L'efficacité sur le long terme n'a pas été maintenue pour les patients qui en ont bénéficié. Un effet indésirable grave a été répertorié. Cependant, l'importante amélioration clinique à court terme du traitement expérimenté au sein du CHGR questionne sur une ouverture de l'indication chez les patients souffrant d'EDC avec une recrudescence d'idées suicidaires. Cette indication a déjà été validée aux Etats-Unis. Néanmoins le profil de tolérance nécessite une surveillance particulière du traitement qui doit être réalisée à l'hôpital, avec une présence appropriée du personnel soignant préalablement formé.

Bien qu'au CHGR nos patients n'aient pas atteint une rémission durable, une amélioration des symptômes dépressifs a été constatée chez plusieurs patients au sein des autres centres hospitaliers en France. L'eskétamine continue d'être prescrit au CHGR car certains patients n'ont plus d'alternatives médicamenteuses et l'ECT n'est pas toujours réalisable. En outre, le profil d'activité de l'eskétamine peut être sélectif d'un certain type de dépression.

Une surveillance à long terme au niveau national est mise en place pour observer la pratique clinique et les conditions d'utilisation du traitement. En outre, un suivi de l'évolution

des patients en termes d'efficacité est instauré. Enfin une réévaluation dans un délai maximum de 5 ans grâce à l'obtention des données d'une étude de tolérance à long terme est programmée.

V. REFERENCES

1. INSERM. Dépression | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [consulté le 6 avril 2020]. Disponible à : https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression
2. OMS. La santé mentale vue sous l'angle de la santé publique. 2001.
3. Andler R, Cogordan C, Guignard R, Léon C, Nguyen-Thanh V, Pasquereau A, et al. La dépression en France chez les 18-75 Ans : Résultats du Baromètre Santé. Santé Publique Fr. 2017;637–44.
4. Comité stratégique de la santé mentale et de la psychiatrie. Santé mentale en psychiatrie. 2018.
5. Hammen C. Risk Factors for Depression: An Autobiographical Review. Annu Rev Clin Psychol. 2018;14(1).
6. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. Lancet. 2005;365(9475):1961–70.
7. OMS. Dépression: parlons-en [Internet]. 2017 [consulté le 6 avril 2020]. Disponible à: https://www.who.int/fr/news-room/detail/30-03-2017--depression-let-s-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health
8. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. Am J Psychiatry. 2000;157(10):1552–62.
9. Uchida S, Yamagata H, Seki T, Watanabe Y. Epigenetic mechanisms of major depression: Targeting neuronal plasticity. Psychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2018 [consulté le 19 octobre 2020];72(4):212–27. Disponible à : http://doi.wiley.com/10.1111/pcn.12621
10. Hyde CL, Nagle MW, Tian C, Chen X, Paciga SA, Wendland JR, et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. Nat Genet [Internet]. 2016;48(9):1031–6. Disponible à : http://dx.doi.org/10.1038/ng.3623
11. Klenge T, Binder EB. Gene-environment interactions in major depressive disorder. Can J Psychiatry. 2013;58(2):76–83.
12. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington HL, et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science

(80-). 2003;301(5631):386–9.

13. Wang Q, Shelton RC, Dwivedi Y. Interaction between early-life stress and FKBP5 gene variants in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2018 Jan 1;225:422–8.

14. Belmaker RH, Agam G. 2008-Major Depressive Disorder-belmaker. N Engl J Med. 2008;1(358):55–68.

15. Fakra E, Azorin JM, Adida M, Da Fonseca D, Kaladjian A, Pringuey D. Affective disorders and antidepressant drugs: Therapeutic innovations. Encephale [Internet]. 2010;36(SUPPL. 6):S183–7. Disponible à : http://dx.doi.org/10.1016/S0013-7006(10)70055-5

16. HAS (Haute Autorité de Santé). Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours - Méthode Recommandations pour la pratique clinique. 2017;1–45.

17. HAS. Haute Autorité de Santé - Troubles bipolaires : diagnostiquer plus tôt pour réduire le risque suicidaire [Internet]. 2015 [consulté le 17 octobre 2020]. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2560925/fr/troubles-bipolaires-diagnostiquer-plus-tot-pour-reduire-le-risque-suicidaire

18. Overall JE, Hollister LE, Pichot P. Major Psychiatric Disorders: A Four-Dimensional Model. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1967 Feb 1 [consulté le 4 octobre 2020] ;16(2):146–51. Disponible à : https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/489261

19. Bouvard M& JC. Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et psychologie | Livre9782294770210 [Internet]. 5ème éditi. 2019 [cited 2020 Oct 4]. Available from: https://www.elsevier-masson.fr/protocoles-et-echelles-devaluation-en-psychiatrie-et-psychologie-9782294770210.html

20. Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora JPL. MINI - Mini International Neuropsychiatric Interview French current DSM-IV. 2015;(August).

21. Rush J. Inventaire de symptomatologie dépressive - Evaluation par le clinicien (IDS-C). 1982;1–5.

22. PhD MJB, and STEVEN D. TARGUM. Global impressions scale: applying a research. Psychiatry. 2007;July:28–37.

23. Beck AT. Assessment of suicidal intention: The Scale of Suicide Ideation. Artic J Consult Clin Psychol [Internet]. 1979 [consulté le 4 octobre 2020]; Disponible à : https://www.researchgate.net/publication/22673360

24. Williamson D, Canuso C, Fu D-J, Lane R, May R, Bossaller N, et al. 862. Patient Report with the Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT): Acceptability and Sensitivity to Rapid Change. Biol Psychiatry [Internet]. 2017 May [consulté le 4 octobre 2020];81(10):S349. Disponible à : https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322317307096

25. Gipson PY, Agarwala P, Opperman KJ, Horwitz A, King CA. Columbia-Suicide Severity Rating Scale. Pediatr Emerg Care. 2015;31(2):88–94.

26. Holtzmann J, Richieri R, Saba G, Allaïli N, Bation R, Moliere F, et al. Quelle définition pour la dépression résistante ? Press Medicale [Internet]. 2016;45(3):354–9. Disponible à : http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2016.02.002

27. Thase ME. Treatment-resistant depression: prevalence, risk factors, and treatment strategies. [Internet]. Vol. 72, The Journal of clinical psychiatry. J Clin Psychiatry; 2011 [consulté le 19 octobre 2020]. Disponible à : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21658343/

28. 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 [Internet]. 2006 Nov [consulté le 4 avril 2020];163(11):1905–17. Disponibl à : http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.2006.163.11.1905

29. Stahl. physchopharmacologie essentiel [Internet]. 4ème éditi. 2015 [consulté le 2 novembre 2020]. chapitre 7. Disponible à : https://stahlonline.cambridge.org/essential_4th_chapter.jsf?page=chapter7_2.htm&name=Chapter 7&title=Augmenting antidepressants

30. Holtzmann J. Psychiatrie et travail : Les dépressions résistantes.

31. Hiemke AC, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Review Thieme Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Consens Guidel Ther … Pharmacopsychiatry [Internet]. 2018 [consulté le 20 octobre 2020];51:9–62. Disponible à : http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-116492

32. Organisation Mondiale de la Santé. Suicide [Internet]. [consulté le 20 septembre 2020]. Disponible à : https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/suicide

33. Infosuicide.org. Épidémiologie Europe - Suicide en Europe [Internet]. 2016 [consulté le 25 octobre 2020]. Disponible à : https://www.infosuicide.org/reperes/epidemiologie/epidemiologie-europe/

34. OMS. Plus de 1,2 million de décès d'adolescents chaque année, presque tous évitables [Internet]. [consulté le 10 octobre 2020]. Disponible à : https://www.who.int/fr/news-room/detail/16-05-2017-more-than-1-2-million-adolescents-die-every-year-nearly-all-preventable

35. Matsubayashi T, Ueda M. The effect of national suicide prevention programs on suicide rates in 21 OECD nations. Soc Sci Med [Internet]. 2011;73(9):1395–400. Disponible à : http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2011.08.022

36. Bachmann S. Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(7):1–23.

37. Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, Bolhari J, Botega N, De Silva D, et al. Suicide attempts, plans, and ideation in culturally diverse sites: The WHO SUPRE-MISS community survey. Psychol Med [Internet]. 2005 Oct 22 [consulté le 20 septembre 2020];35(10):1457–65. Disponible à : https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291705005404/type/journal_article

38. Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, Wasserman D. Psychiatric diagnoses and suicide: Revisiting the evidence. Crisis. 2004;25(4):147–55.

39. Suicide et tentative de suicides : données nationales et régionales [Internet]. [consulté le 2 septembre 2020]. Disponible à : https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2019/suicide-et-tentative-de-suicides-donnees-nationales-et-regionales

40. American Psychiatry Association. Traité de psychopharmacologie clinique. 2018. 34 p.

41. Fournier JC, Derubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant Drug effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-Analysis. 2010;303(1):47–53.

42. Spadone C, Corruble E. Symptômes résiduels et récidive dans le trouble dépressif majeur. Encephale [Internet]. 2010;36(SUPPL. 5):S108–11. Disponible à :

http://dx.doi.org/10.1016/S0013-7006(10)70040-3

43. Rihmer Z, Akiskal H. Do antidepressants t(h)reat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries [Internet]. Vol. 94, Journal of Affective Disorders. 2006 [consulté le 12 octobre 2020]. p. 3–13. Disponible à : https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032706001728

44. Akiskal HS, Benazzi F. Does the FDA proposed list of possible correlates of suicidality associated with antidepressants apply to an adult private practice population? J Affect Disord. 2006;94(1–3):105–10.

45. Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. Am J Psychiatry [Internet]. 1990 Feb [consulté le 12 octobre 2020];147(2):207–10. Disponible à : http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.147.2.207

46. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: Systematic review of randomised controlled trials [Internet]. Vol. 330, British Medical Journal. BMJ Publishing Group; 2005 [consulté le 12 octobre 2020]. p. 396–9.

47. HAS. RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE [Internet]. 2017 [consulté le 12 octobre 2020]. Disponible à : www.has-sante.fr

48. Heijnen WT, Birkenhäger TK, Wierdsma AI, Van Den Broek WW. Antidepressant pharmacotherapy failure and response to subsequent electroconvulsive therapy: A meta-analysis. J Clin Psychopharmacol [Internet]. 2010 Oct [consulté le 12 octobre 2020];30(5):616–9. Disponible à : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20814336/

49. Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: Positron emission tomography and depression [Internet]. Vol. 42, Canadian Journal of Psychiatry. Canadian Psychiatric Association; 1997 [consulté le 12 octobre 2020]. p. 467–75. Disponible à : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9220109/

50. Stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement de la dépression pharmacorésistante de l’adulte.

51. Rachid F, Sentissi O. Traitement de la dépression résistante: Sécurité et efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne. Rev Med Suisse. 2014;10(448):2055–60.

52. Bennabi D, Charpeaud T, Yrondi A, Genty JB, Destouches S, Lancrenon S, et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. BMC Psychiatry. 2019;19(1):1–12.

53. Vidal. VIDAL Hoptimal [Internet]. Dépression. 2020 [consulté le 12 octobre 2020]. Disponible à : http://www.vidalhoptimal.fr/showReco.html?recoId=1567

54. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. World J Biol Psychiatry. 2013;14(5):334–85.

55. Corruble E, Guelfi JD. Does increasing dose improve efficacy in patients with poor antidepressant response: a review. Acta Psychiatr Scand [Internet]. 2000 May 1 [consulté le 12 octobre 2020];101(5):343–8. Disponible à : http://doi.wiley.com/10.1034/j.1600-0447.2000.101005343.x

56. American Psychiatry Association. traité de psychopharmacologie clinique. Elsevier M. 2018. 31 p.

57. Those ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CE, Pilkonis PA, Hurley K, et al. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy- pharmacotherapy combinations. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1997 Nov 1 [consulté le 12 octobre 2020];54(11):1009–15. Disponible à : https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/497959

58. Paul SM, Extein I, Calil HM, Potter WZ, Chodoff P, Goodwin FK. Use of ECT with treatment-resistant depressed patients at the National Institute of Mental Health. Am J Psychiatry [Internet]. 1981 Apr 1 [consulté le 12 octobre 2020];138(4):486–9. Dsiponible à : http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.138.4.486

59. ANSM. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l’adulte: Recommandations, octobre 2006. Med Ther. 2007;13(1):64–74.

60. Mion G. History of anaesthesia: The ketamine story - past, present and future. Eur J Anaesthesiol. 2017;34(9):571–5.

61. Domino EF. Taming the ketamine tiger. Anesthesiology. 2010 Sep 1;113(3):678–84.

62. Younes M, Rostaing S, Simon T. Interest of ketamine as adjuvant to morphinic in refractory cancer pain P harmacologie. 2009;23:8–12.

63. Angeles L, Horn JD Van. Nihms611802. 2014;28(4):287–302.

64. Jansen KLR. A review of the nonmedical use of ketamine: Use, users and consequences. J Psychoactive Drugs. 2000;32(4):419–33.

65. ANSM. Inscription sur la liste des stupéfiants des préparations injectables à base de kétamine à compter du 24 avril 2017 - Point d ’ Information. 2020;25–6.

66. VIDAL Hoptimal [Internet]. [consulté le 8 août 2020]. Disponible à : http://www.vidalhoptimal.fr/showProduct.html?productId=104569

67. Mise au point sur l’utilisation de la KETAMINE - La SFAR [Internet]. [consulté le 8 août 2020]. Disponible à : https://sfar.org/mise-au-point-sur-lutilisation-de-la-ketamine/

68. Nowacka A, Borczyk M. Ketamine applications beyond anesthesia – A literature review. Eur J Pharmacol [Internet]. 2019;860(July):172547. Disponible à : https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172547

69. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry. 2000;47(4):351–4.

70. Samuel T. Wilkinson M, , Elizabeth D. Ballard P, , Michael H. Bloch, MD, MS1 3, Sanjay J. Mathew, MD4, James W. Murrough, MD, PhD5, Adriana Feder, MD5, Peter Sos M, PhD6, Gang Wang, MD7, Carlos A. Zarate Jr, MD2, and Gerard Sanacora, MD P. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Am J Psychiatry. 2018;176(3):139–48.

71. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: A midazolam-controlled randomized clinical trial. Am J Psychiatry [Internet]. 2018 Apr 1 [consulté le 24 aout 2020];175(4):327–35.

72. Sinner B. GBM. Ketamine. In: Modern Anesthetics Handbook of Experimental Pharmacology. 2008. p. Vol 182.

73. FAQs About Spravato (Esketamine) Answered By A Pharmacist [Internet]. [consulté le 4 avril 2020]. Disponible à: https://walrus.com/articles/faqs-about-spravato-esketamine

74. Stahl SM. Mechanism of action of ketamine. CNS Spectr. 2013;18(4):171–4.

75. Molero P, Ramos-Quiroga JA, Martin-Santos R, Calvo-Sánchez E, Gutiérrez-Rojas L, Meana JJ. Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. CNS Drugs. 2018;32(5):411–20.

76. Zhang K, Hashimoto K. An update on ketamine and its two enantiomers as rapid-acting antidepressants [Internet]. Vol. 19, Expert Review of Neurotherapeutics. Taylor and Francis Ltd; 2019 [consulté le 2 août 2020]. p. 83–92. Disponible à : https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2019.1554434

77. Muller J, Pentyala S, Dilger J, Pentyala S. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. Ther Adv Psychopharmacol [Internet]. 2016 Jun [consulté le 12 août 2020];6(3):185–92.

78. Wang J, Huang J, Yang S, Cui C, Ye L, Wang S-Y, et al. Pharmacokinetics and Safety of Esketamine in Chinese Patients Undergoing Painless Gastroscopy in Comparison with Ketamine: A Randomized, Open-Label Clinical Study. 2019 [consulté le 2 aout 2020]; Available from: http://doi.org/10.2147/DDDT.S224553

79. Kohrs R, Durieux ME. an Old Drug New Tricks. Anesth Analg. 1998;1186–93.

80. Correia-Melo FS, Leal GC, Carvalho MS, Jesus-Nunes AP, Ferreira CBN, Vieira F, et al. Comparative study of esketamine and racemic ketamine in treatment-resistant depression: Protocol for a non-inferiority clinical trial. Med (United States) [Internet]. 2018 Sep 1 [consulté le 5 septembre 2020];97(38).

81. Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. Psychiatry Clin Neurosci. 2019;73(10):613–27.

82. Yang C, Shirayama Y, Zhang JC, Ren Q, Yao W, Ma M, et al. R-ketamine: A rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects. Transl Psychiatry [Internet]. 2015 Sep 1 [consulté le 29 aout 2020];5(9):e632.

83. Vollenweider FX, Leenders KL, Øye I, Hell D, Angst J. Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). Eur

Neuropsychopharmacol. 1997 Feb 1;7(1):25–38.

84. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. Clin Pharmacokinet. 2016;55(9):1059–77.

85. Weber F, Wulf H, Gruber M, Biallas R. S-ketamine and s-norketamine plasma concentrations after nasal and i.v. administration in anesthetized children. Paediatr Anaesth. 2004;14(12):983–8.

86. Malinovsky JM, Servin F, Cozian A, Lepage JY, Pinaud M. Ketamine and norketamine plasma concentrations after i.v., nasal and rectal administration in children. Br J Anaesth. 1996;77(2):203–7.

87. Jonkman K, Duma A, Olofsen E, Henthorn T, Van Velzen M, Mooren R, et al. Pharmacokinetics and Bioavailability of Inhaled Esketamine in Healthy Volunteers. Anesthesiology [Internet]. 2017 Oct 1 [consulté le 29 aout 2020];127(4):675–83. Disponible à : http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?volume=127&page=675

88. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit de l'esketamine 28mg. 2020;2–12.

89. Food and Drug Administration (FDA). FDA label SPRAVATO. 2019;1–41. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211243lbl.pdf

90. 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;70(3):621–60.

91. Rao LK, Flaker AM, Friedel CC, Kharasch ED. Role of Cytochrome P4502B6 Polymorphisms in Ketamine Metabolism and Clearance. Anesthesiology [Internet]. 2016 Dec 1 [consulté le 16 septembre 2020];125(6):1103–12. Disponible à : http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?volume=125&page=1103

92. Hough D. Esketamine. 2019.

93. Andrade C. Ketamine for depression, 5: Potential pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions. J Clin Psychiatry. 2017;78(7):e858–61.

94. Hashimoto K, Yang C. Is (S)-norketamine an alternative antidepressant for esketamine? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2019;269(7):867–8. disponible à : http://dx.doi.org/10.1007/s00406-018-0922-2

95. Paul RK, Singh NS, Khadeer M, Moaddel R, Sanghvi M, Green CE, et al. (R,S)-ketamine metabolites (R,S)-norketamine and (2S,6S)-hydroxynorketamine increase the mammalian target of rapamycin function. Anesthesiology [Internet]. 2014 [consulté le 2 novembre 2020];121(1):149–59.

96. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism and metabolomics of ketamine: a toxicological approach. Forensic Sci Res [Internet]. 2017 Jan 2 [consulté le 16 septembre 2020];2(1):2–10.

97. Sial OK, Parise EM, Parise LF, Gnecco T, Bolaños-Guzmán CA. Ketamine: The final frontier or another depressing end? Vol. 383, Behavioural Brain Research. Elsevier B.V.; 2020. p. 112508.

98. Réus GZ, Abelaira HM, Tuon T, Titus SE, Ignácio ZM, Rodrigues ALS, et al. Glutamatergic NMDA Receptor as Therapeutic Target for Depression. In: Advances in Protein Chemistry and Structural Biology. Academic Press Inc.; 2016. p. 169–202.

99. Peng FZ, Fan J, Ge TT, Liu QQ, Li BJ. Rapid anti-depressant-like effects of ketamine and other candidates: Molecular and cellular mechanisms. Cell Prolif [Internet]. 2020 May 7 [consulté le 2 aout 2020];53(5). Disponible à : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cpr.12804

100. Ketamine for Depression - Mechanism of Action - Gateway Psychiatric [Internet]. [consulté le 9 août 2020]. Disponible à : http://www.gatewaypsychtms.com/ketamine-depression-mechanism-action/

101. How It Works | Ketamine Medical Centers [Internet]. [consulté le 20 septembre 2020]. Disponible à : https://ketaminemedicalcenters.com/about-ketamine/

102. Pacheco DDF, Romero TRL, Duarte IDG. Central antinociception induced by ketamine is mediated by endogenous opioids and μ- And δ-opioid receptors. Brain Res [Internet]. 2014;1562:69–75. Disponible à : http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.03.026

103. Williams NR, Heifets BD, Blasey C, Sudheimer K, Pannu J, Pankow H, et al. Attenuation of antidepressant effects of ketamine by opioid receptor antagonism. Am J Psychiatry [Internet]. 2018 Dec 1 [consulté le 10 août 2020];175(12):1205–15.

104. Fava M, Memisoglu A, Thase ME, Bodkin JA, Trivedi MH, De Somer M, et al. Opioid modulation with buprenorphine/samidorphan as adjunctive treatment for inadequate response to antidepressants: A randomized double-blind placebo-controlled trial. Am J

Psychiatry. 2016;173(5):499–508.

105. Serafini G, Adavastro G, Canepa G, De Berardis D, Valchera A, Pompili M, et al. Molecular Sciences The Efficacy of Buprenorphine in Major Depression, Treatment-Resistant Depression and Suicidal Behavior: A Systematic Review. Int J Mol Sci [Internet]. 2018;19:2410. Disponible à : www.mdpi.com/journal/ijms

106. Zhang K, Hashimoto K. Lack of Opioid System in the Antidepressant Actions of Ketamine. Biol Psychiatry [Internet]. 2019;85(6):e25–7. Disponible à : https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.11.006

107. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. Mol Psychiatry [Internet]. 2018;23(4):801–11. Disponible à : http://dx.doi.org/10.1038/mp.2017.255

108. 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 [Internet]. 2019 Oct 1 [consulté le 5 septembre 2020];22(10):616–30.

109. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. Am J Psychiatry. 2019;176(6):428–38.

110. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression—TRANSFORM-3. Am J Geriatr Psychiatry [Internet]. 2020;28(2):121–41. Disponible à : https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.10.008

111. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients with Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry [Internet]. 2019 Sep 1 [consulté le 18 octobre 2020];76(9):893–903.

112. HAS. Commission de la transparence. Avis sur l’eskétamine du 24 juin 2020. 2020.

113. Zheng W, Cai D Bin, Xiang YQ, Jiang WL, Sim K, Ungvari GS, et al. Adjunctive intranasal esketamine for major depressive disorder: A systematic review of

randomized double-blind controlled-placebo studies. J Affect Disord. 2020;265(October 2019):63–70.

114. Wajs E& al. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression : assesment of long-terme safety in a phase 3, open-label study (sustain-2). J Clin Pshychiatry. 2014;2012(April 2013):11–2.

115. Van De Loo AJAE, Bervoets AC, Mooren L, Bouwmeester NH, Garssen J, Zuiker R, et al. The effects of intranasal esketamine (84 mg) and oral mirtazapine (30 mg) on on-road driving performance: a double-blind, placebo-controlled study.

116. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry [Internet]. 2018 Feb 1 [consulté le 29 aout 2020];75(2):139–48.

117. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. Focus (Madison). 2019;17(1):55–65.

118. Morrison RL, Fedgchin M, Singh J, Van Gerven J, Zuiker R, Lim KS, et al. Effect of intranasal esketamine on cognitive functioning in healthy participants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Psychopharmacology (Berl). 2018;235(4):1107–19.

119. Singh JB, Daly EJ, Mathews M, Fedgchin M, Popova V, Hough D, et al. Approval of esketamine for treatment-resistant depression [Internet]. Vol. 7, The Lancet Psychiatry. Elsevier Ltd; 2020 [consulté le 10 avril 2020]. p. 232–5. Disponible à : https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215036619305334

120. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Esketamine for treating treatment-resistant depression. 2019;(May 2018):1–18.

121. Agrément aux collectivités - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [consulté le 8 octobre 2020]. Disponible à : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/agrement-aux-collectivites

122. VIDAL - Dépression résistante : SPRAVATO, nouvel antidépresseur à base d’eskétamine en solution pour pulvérisation nasale - Actualités [Internet]. [consulté le 8 octobre 2020]. Disponible à :

https://www.vidal.fr/actualites/25942/depression_resistante_spravato_nouvel_antidepresseur_a_base_d_esketamine_en_solution_pour_pulverisation_nasale/

123. Régnier CHG. Rapport d'activité. 2017.

124. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, Lim P, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. Am J Psychiatry. 2016;173(8):816–26.

125. Demyttenaere K, Van Duppen Z. The Impact of (the Concept of) Treatment-Resistant Depression: An Opinion Review. Vol. 22, International Journal of Neuropsychopharmacology. Oxford University Press; 2019. p. 85–92.

VI. ANNEXES

Annexe 1 : Echelle MADRS

ECHELLE DE DEPRESSION

MADRS

S. MONTGOMERY et M. ASBERG, 1979
Traduction française : T. LEMPERIERE

INSTRUMENT

NOM: _____

PRENOM: _____

SEXE: ☐ AGE: ☐☐ DATE: _____

EXAMINATEUR: _____

CONSIGNES

La cotation doit se fonder sur l'entretien clinique allant de questions générales sur les symptômes à des questions plus précises qui permettent une cotation exacte de la sévérité. Le cotateur doit décider si la note est à un point nettement défini de l'échelle (0, 2, 4, 6) ou à un point intermédiaire (1, 3, 5).

Il est rare qu'un patient déprimé ne puisse pas être coté sur les items de l'échelle. Si des réponses précises ne peuvent être obtenues du malade, toutes les indications pertinentes et les informations d'autres sources doivent être utilisées comme base de la cotation en accord avec la clinique.

Cocher pour chaque item la case qui correspond au chiffre le plus adéquat.

1- Tristesse apparente
Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture.

Coter selon la profondeur et l'incapacité à se dérider.

☐0 Pas de tristesse.

☐1

☐2 Semble découragé mais peut se dérider sans difficulté.

☐3

☐4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.

☐5

☐6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2- Tristesse exprimée

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir.

Coter selon l'intensité, la durée à laquelle l'humeur est dite être influencée par les événements.

☐0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.

☐1

☐2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.

☐3

☐4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression ; l'humeur est encore influencée par les circonstances extérieures

☐5

☐6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuations.

3- Tension intérieure

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse.

Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

☐0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.

☐1

☐2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.

☐3

☐4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.

☐5

☐6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

4- Réduction de sommeil

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

☐0 Dort comme d'habitude.

☐1

☐2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit, léger ou agité.

☐3

☐4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.

☐5

☐6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

5- Réduction de l'appétit

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel.
Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

0 Appétit normal ou augmenté.

1

2 Appétit légèrement réduit.

3

4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.

5

6 Ne mange que si on le persuade.

6 - Difficultés de concentration

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer.
Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

0 Pas de difficultés de concentration.

1

2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.

3

4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.

5

6 Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7- Lassitude

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

0 Guère de difficultés à se mettre en route. Pas de lenteur.

1

2 Difficultés à commencer des activités.

3

4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.

5

6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8- Incapacité à ressentir

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir.La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux

circonstances ou aux gens est réduite.

☐0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.

☐1

☐2 Capacité réduite à prendre du plaisir à ses intérêts habituels.

☐3

☐4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.

☐5

☐6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches parents et amis.

9- Pensées pessimistes

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de pêché, de remords ou de ruine.

☐0 Pas de pensée pessimiste.

☐1

☐2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation ou d'auto-dépréciation.

☐3

☐4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.

☐5

☐6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes ou inébranlables.

---

10 - Idées de suicide

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas le peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

☐0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.

☐1

☐2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.

☐3

☐4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible mais sans projet ou intention précis.

☐5

☐6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

Annexe 2 : Tableau des différentes classes pharmacologiques et molécules antidépresseurs

Médicament	Dose initiale	Posologie thérapeutique
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la Sérotonine (ISRS)		
Citalopram	20 mg / jour	20-40 mg / jour
Escitalopram	10 mg / jour	10-20 mg / jour
Fluoxétine	10 mg / jour	20-60 mg / jour
Paroxétine	20 mg / jour	20-50 mg / jour
Sertraline	50 mg / jour	50-200 mg / jour
Fluvoxamine	50 mg / jour	100-200 mg / jour
Inhibiteurs de la recapture de la Sérotonine Noradrénaline (IRSNA)		
Duloxétine	20 mg / jour	60-120 mg / jour
Venlafaxine	37,5 mg / jour	75-375 mg / jour
Milnacipran	50-100 mg / jour	100-200 mg / jour
Inhibiteur du transporteur SERT, agoniste du récepteur 5-HT1A, agoniste partiel du récepteur 5-HT1B, antagoniste du récepteur 5-HT1D, 3, 7		
Vortioxétine	5-10 mg / jour	10-20 mg / jour
Antidépresseurs tricycliques ou imipraminique		
Amitriptyline	50 mg / jour	150-300 mg / jour
Clomipramine	25 mg / jour	100-250 mg / jour
Imipramine	25 mg / jour	150-300 mg / jour
Maprotiline	25-50 mg / jour	150 – 225 mg / jour
Dosulépine	75 mg / jour	75 – 150 mg / jour
Trimipramine	25 mg/ jour	100 – 300 mg / jour
Doxépine	25 mg / jour	100 – 300 mg / jour
Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAOs)		
Moclobémide	300 mg / jour	450-600 mg
Iproniazide	50-100 mg / jour	100-150 mg

Phenelzine (ATU) **Tranylcypromine (ATU)**	15mg 30mg	 60mg
Agoniste des récepteurs mélatoninergiques		
Agomélatine	25 mg	25 mg
Antagoniste des récepteurs α2, 5-HT2 et 5-HT3		
Miansérine **Mirtazapine**	10 mg / jour 15 mg / jour	30-90 mg 15-30 mg
Autre		
Tianeptine	5 mg	12,5 mg

U.F.R. DE PHARMACIE DE RENNES | N°

CONSTANTIN Marion

PRISE EN CHARGE DE LA DEPRESSION RESISTANTE PAR ESKETAMINE :

Etude de cas au Centre Hospitalier Guillaume Régnier de Rennes.

99 feuilles, 14 illustrations, 5 tableaux. Thèse : Pharmacie ; Rennes 1 ; 2020.

L'eskétamine est une innovation thérapeutique indiquée dans la prise en charge de la dépression résistante. Actuellement, plus de 15% des patients atteints d'épisode dépressif caractérisé ne bénéficient pas d'une rémission complète car ils sont résistants aux différents traitements existants. L'électroconvulsivothérapie est une alternative qui doit être proposée dans cette indication or elle n'est parfois pas possible ou peut-être refusée. Depuis sa mise à disposition en France en 2019, l'eskétamine a été proposée à plusieurs patients après de multiples échecs thérapeutiques dans une vingtaine de centres hospitaliers en France.

L'objectif de ce travail est d'apporter des données d'efficacité et de tolérance concernant ce nouveau traitement au travers des données de la littérature et d'une étude de cas au sein de notre établissement.

Au sein du centre hospitalier Guillaume Régnier, quatre patients ont pu bénéficier de ce traitement. Aucun n'a atteint de rémission stable. L'hypothèse principale est l'inclusion de ces patients après de trop nombreux échecs thérapeutiques. Les effets indésirables observés sont les même que ceux retrouvés dans les essais cliniques menés par le laboratoire. La Haute Autorité de Santé a octroyé un service médical rendu faible à ce traitement en accord avec le manque d'efficacité démontré dans les essais cliniques et les nombreux effets indésirables. L'électroconvulsivothérapie est efficace dans 50 % des dépressions résistantes. Quand elle est possible, elle reste l'option de premier choix. Cependant, l'eskétamine grâce à sa rapidité d'action pourrait être un nouvel outil dans le panel thérapeutique des psychiatres. Sa place dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge de la dépression est amenée à évoluer. La publication des données en France et de l'étude de tolérance en cours par le laboratoire, nous donnera de plus amples informations sur l'efficacité et la tolérance du traitement.

Rubrique de classement : Pharmacie clinique

Mots-clés : Pharmacie clinique, psychiatrie, antidépresseur, dépression résistante

Mots-clés anglais MeSH : Antidepressant, efficacy, safety, esketamine, treatment-resistant depression

JURY :	Président :	Pr LE CORRE Pascal, Pharmacien, Professeur des universités
	Assesseurs :	Dr NAUCZYCIEL Cécilia, Psychiatre, Praticien Hospitalier Dr SPIESSER Laurence, Pharmacien, Maître de conférences des universités Dr BELLAY Romain, Pharmacien assistant spécialiste