

ARTICLE

Évolution ou révolution dans le traitement des dépressions avec la kétamine ?

Philippe Fossati^{1,2,*}

¹ Équipe « Contrôle-Interoception-Attention », Institut du Cerveau (ICM), Sorbonne Université, INSERM, CNRS, AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, DMU Neurosciences, Paris, France

² Service de Psychiatrie Adultes, GH de la Pitié Salpêtrière, 47-83 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Reçu le 3 mai 2023

Résumé – Définie par l'échec d'au moins deux antidépresseurs de mécanismes d'action différents, la dépression résistante est fréquente et concerne 30 % des patients déprimés. Elle justifie le recours à des stratégies thérapeutiques innovantes. Depuis quelques années, on utilise un agent anesthésiant et dissociatif, la kétamine, et ses dérivés, dans le traitement de la dépression résistante. Dans cette brève revue de la littérature, nous rapportons les données attestant de l'efficacité et de l'efficacité de la kétamine dans cette indication. Certains patients bénéficient plus que d'autres de la kétamine qui est recommandée pour un niveau modéré de résistance. Même si cela reste débattu, la dissociation pourrait contribuer aux effets bénéfiques de la kétamine.

Mots clés : dépression résistante, kétamine, dissociation, algorithme de traitement, méta-analyse

Abstract – Ketamine in antidepressant treatment: a revolution? Thirty percent of depressed patients are treatment resistant (TRD) suggesting the need of new therapeutic strategy. Recently, it has been shown that ketamine, an anesthetic agent with dissociative effects, has potent and rapid antidepressant properties. Ketamine is a ionotropic glutamatergic NMDA antagonist that inhibits gabaergic neurons. Its antidepressant effect peaks at 24 h post-treatment. Several meta-analyses of placebo randomized clinical trials emphasized its efficacy. More recently, a meta-analysis showed its efficiency in real-world population of TRD patients. Although there is no clear biological or clinical predictors of response or remission to ketamine, patients with high level of resistance were found to remit less often. Restoring both the optimism bias and the asymmetry in belief updating mediates the antidepressant ketamine's effect. Consistent with predictive bayesian model and terror management theory, this suggests that dissociation induced by ketamine may contribute to its clinical antidepressant action. Although increasing access to ketamine and esketamine is welcome, legitimate concerns have been raised with respect to long-term safety and abuse risk.

Keywords: treatment resistant depression, ketamine, depression, optimism bias, meta-analysis

Abréviations

AFPBN	Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie
AMM	Autorisation de mise sur le marché
BMI	<i>Body mass index</i> (indice de masse corporelle)
CANMAT	<i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments</i>
ECT	Electro-convulsivo-thérapie

rTMS	Stimulation magnétique transcrânienne répétée
tDCS	Stimulation transcrânienne à courant direct
TRD	<i>Treatment resistant depression</i> (dépression résistante)

Introduction

Il est généralement admis qu'au moins 30 % des patients déprimés présentent une dépression résistante, définie comme l'échec de deux traitements antidépresseurs de mécanismes d'action différents. L'importante prévalence de la dépression et son retentissement fonctionnel

*Auteur correspondant : philippe.fossati@aphp.fr

majeur justifient de proposer des thérapeutiques nouvelles augmentant les chances de rémission des patients déprimés. Au-delà des techniques de neuromodulation (*i.e.* tDCS, rTMS, ECT) réservées à des indications précises, il a été proposé récemment de recourir à la kétamine et à son énantiomère S, l'eskétamine, dans le traitement des dépressions résistantes. La kétamine est un agent anesthésiant, modulateur glutamatergique *via* un antagonisme des récepteurs NMDA des interneurons gabaergiques. Le blocage de ces récepteurs entraîne une libération de glutamate qui va stimuler les récepteurs AMPA. La kétamine est un antalgique qui provoque des réactions dissociatives. Elle est apparentée aux agents psychédéliques, bien qu'elle n'agisse pas directement comme la plupart de ces agents sur les récepteurs 5-HT_{2A}.

La découverte des effets antidépresseurs de la kétamine est un exemple de sérendipité. En effet, sous kétamine comme anesthésiant lors des traitements par ECT, les patients s'amélioraient malgré une stimulation électrique n'entraînant pas de crise convulsive. L'étude princeps de Berman *et al.* (2000) a alors essayé la kétamine à la dose de 0,5 mg/kg en perfusion de 40 minutes – une faible posologie par rapport aux doses à visée antalgique – dans une population de 7 patients déprimés résistants. Ces auteurs ont observé un effet antidépresseur très rapide en quelques heures, qui pouvait se prolonger au moins 72 h. Plus de la moitié des patients étaient répondeurs à la kétamine, avec une réduction de plus de 50 % de leurs symptômes dépressifs. Une deuxième étude de référence (Zarate *et al.*, 2006) a testé 18 patients déprimés résistants avec la même posologie que celle de Berman *et al.* (2000) et a observé de nouveau un effet thérapeutique rapide en quelques heures. Soixante et onze pour cent des patients étaient répondeurs et 29 % en rémission (score aux échelles de dépression < 8) après 24 h. Trente-cinq pour cent des patients restaient répondeurs une semaine après une seule perfusion. De nombreuses autres études ont ensuite confirmé les effets antidépresseurs rapides de la kétamine.

Dans cet article, nous proposons de faire une brève synthèse de la littérature sur la place de la kétamine dans le traitement de la dépression résistante. Nous tenterons de répondre aux questions suivantes : (1) la kétamine est-elle efficace/efficiente dans la dépression résistante ? ; (2) quels sont les facteurs prédictifs de réponse et de rémission ? ; (3) quelle est la place de la kétamine dans les algorithmes de traitement des dépressions résistantes ? ; (4) la dissociation est-elle un médiateur de l'effet thérapeutique de la kétamine ?

La kétamine est-elle efficace/efficiente dans la dépression résistante ?

Les effets antidépresseurs « spectaculaires » de la kétamine, qui plus est dans une population de patients déprimés résistants, ont contribué à sa diffusion rapide dans la pratique clinique et au développement de multiples essais thérapeutiques. De nombreuses études ont ainsi vu le jour, comparant la kétamine à un traitement placebo ou

au midazolam. À ce jour, plusieurs méta-analyses (Fond *et al.*, 2014 ; McGirr *et al.*, 2015), incluant une de notre équipe (Romeo *et al.*, 2015), ont été publiées. Une des plus récentes a inclu 25 essais contrôlés randomisés (McIntyre *et al.*, 2020). La majorité des essais a évalué l'efficacité de la kétamine par voie intraveineuse ($n=17$), intranasale ($n=5$; principalement l'eskétamine, $n=3$) ou orale ($n=3$). L'eskétamine, un énantiomère de la kétamine, est utilisée également en anesthésie générale et développée en spray intranasal dans le traitement de la dépression résistante. En raison du manque de certaines données, 21 études ont finalement été retenues dans la méta-analyse finale. Les effets cliniques étaient mesurés à 24 h, 2–6 jours, 7–20 jours et 21–28 jours.

L'effet « poolé » à 24 h pour la voie intranasale (kétamine/eskétamine) atteignait la taille $g=1,247$. Aux temps de 2 à 6 jours, la taille g de l'effet pour la voie intraveineuse (kétamine/eskétamine) était de 0,949. À 7–20 jours, la kétamine intranasale avait une taille de l'effet de 1,018. Finalement, à la 3^e et 4^e semaines de traitement par kétamine orale, la taille de l'effet était encore de 0,633.

Globalement, on constate une efficacité de la kétamine ou de l'eskétamine avec une supériorité sur le traitement placebo. L'effet thérapeutique est observé très tôt, dès 24 h, et se maintient dans le temps avec la répétition des administrations de la kétamine ou de son énantiomère S. Les variations des tailles d'effets des formes intranasales, intraveineuses ou orales sont probablement liées à des différences dans les populations de patients inclus dans les études. En effet, les premiers essais avec la kétamine par voie intraveineuse recrutaient essentiellement des patients avec un niveau plus élevé de résistance. La comparaison directe de la kétamine par voie intraveineuse à l'eskétamine intranasale produit d'ailleurs des résultats contradictoires (Bahji *et al.*, 2021).

Les essais contrôlés randomisés font souvent l'objet de critiques, en lien principalement avec le caractère très sélectif des patients inclus, qui seraient éloignés des « patients de la vraie vie » avec des fréquentes comorbidités anxieuses, addictologiques et/ou somatiques.

Dans un travail récent, avec une approche méthodologique originale, Alnefeesi *et al.* (2022) ont évalué à l'aide d'une méthode méta-analytique, l'efficacité en vie réelle de la kétamine dans le traitement de la dépression résistante. Soixante-dix-neuf études, pour un total de 2665 patients, ont finalement été intégrées dans cette méta-analyse.

L'ensemble des résultats suggère une efficacité de la kétamine attestée par un effet antidépresseur substantiel, avec 45 % de patients répondeurs et 30 % de patients en rémission. Il est noté une grande variabilité dans la réponse et la rémission avec, en particulier, une plus faible fréquence de rémission chez les patients déprimés les plus résistants. Les méta-régressions montrent également que l'effet thérapeutique se prolonge dans le temps avec la répétition des administrations.

Quels sont les facteurs prédictifs de réponse et de rémission ?

S'il est démontré une efficacité et une efficacité antidépresseurs certaines de la kétamine, il est cependant noté une grande variabilité dans la réponse et/ou la rémission. Cette variabilité du bénéfice thérapeutique commune à l'ensemble des traitements antidépresseurs a de nombreuses origines. Nous ne sommes pas actuellement capables de prédire à l'échelle individuelle quel patient va bénéficier ou non de tel ou tel traitement.

Des paramètres cliniques semblent cependant se dégager à la fois des essais cliniques et de la pratique quotidienne. Ainsi, les patients déprimés avec des antécédents familiaux de dépendance à l'alcool, des symptômes anxieux, des troubles cognitifs en lien avec la dépression, un BMI élevé, un âge avancé bénéficieraient davantage de la kétamine ou de ses dérivés. Comme évoqué précédemment, le niveau de résistance au moment de l'administration du traitement influencerait également le niveau de réponse ou de rémission (*cf. infra* : McIntyre *et al.*, 2021).

Quelle est la place de la kétamine dans les algorithmes de traitement des dépressions résistantes ?

Parce que la dépression n'est pas encore définie à un niveau biologique, le choix des traitements antidépresseurs s'appuie sur les données de la littérature et sur l'expérience des praticiens. Dans le cadre d'une dépression qualifiée de résistante, une stratégie essai-erreur est souvent employée sans véritable rationnel scientifique autre qu'une approche basée sur la supposée pharmacodynamique des molécules utilisées.

Des algorithmes de traitement sont souvent recommandés par les sociétés savantes (ex. CANMAT ; AFPBN). Ces algorithmes déterminent des séquences de traitement (par exemple, niveau 1 : un inhibiteur de recapture de la sérotonine ; niveau 2 : un inhibiteur de recapture de la sérotonine et la noradrénaline ; niveau 3 : une association d'antidépresseurs ou une potentialisation par antipsychotique ou sels de lithium...). L'éventuelle supériorité d'un algorithme par rapport à un autre n'est toujours pas démontrée, des études comparatives objectives, qui nécessiteraient des moyens considérables, n'ayant pas été menées jusqu'à présent.

Il est cependant reconnu que l'utilisation d'un algorithme de traitement, quelles que soient les propositions de cet algorithme, conduit à un meilleur résultat que l'absence d'algorithme guidant la prescription du praticien.

Quelle place faut-il accorder dans ces recommandations à la kétamine ou à ses dérivés ? Dans une approche dimensionnelle de la dépression résistante, cela équivaut à soulever la question du niveau requis de résistance pour proposer la kétamine.

La réponse à cette question a évolué au cours du temps. Après l'utilisation répétée de ce traitement chez de nombreux patients et à partir des données des études et des méta-analyses, on recommande de recourir à la kétamine pour un niveau moyen de résistance ($n = 3$). L'eskétamine a obtenu en France son AMM après échec de deux antidépresseurs et en association avec un traitement antidépresseur, ce qui correspond au niveau 3. Bien évidemment, cela ne signifie pas qu'un patient n'ayant pas répondu à 4 ou 5 lignes de traitement ne peut pas bénéficier de la kétamine. Cependant sa probabilité de réponse et/ou de rémission sera plus faible.

Au niveau de résistance précédemment évoqué, il est parfois recommandé d'utiliser des antipsychotiques de seconde génération (ex. quétiapine). Les essais thérapeutiques comparant la kétamine ou ses dérivés à ces antipsychotiques sont attendus.

Bien que peu d'essais aient évalué les ECT *versus* la kétamine, les ECT semblent cependant supérieurs, confirmant le positionnement plus précoce de la kétamine dans les séquences de traitement de la dépression résistante (Rhee *et al.*, 2022 ; Menon *et al.*, 2023).

La dissociation est-elle un médiateur de l'effet thérapeutique de la kétamine ?

La kétamine se distingue des antidépresseurs classiques à la fois par ses effets antidépresseurs rapides (en 24 h) et par la présence d'effets dissociatifs lors de l'administration du traitement. Les effets dissociatifs décrivent l'ensemble des expériences subjectives vécues par le patient au moment de la perfusion ou de l'administration intranasale du produit. Elles peuvent aller d'un sentiment de dépersonnalisation, de déréalisation, des illusions sensorielles à un sentiment de bien-être, de sérénité. Cette dissociation a tendance à disparaître avec la répétition des doses suggérant un phénomène d'habituation. Cependant si on augmente la posologie, on peut retrouver cet effet dissociatif. Il a été rapporté que la dissociation contribuerait à l'efficacité antidépresseive de la kétamine avec un effet précoce et tardif différent de la déréalisation et de la dépersonnalisation (Niciu *et al.*, 2018 ; Ballard & Zarate, 2020). Dans un travail récent, nous avons pu montrer que la kétamine modifiait la mise à jour des croyances et restaurait dès 2 h après son administration un biais optimiste dans ce processus de mise à jour (Bottemanne *et al.*, 2022). De plus, cette modification, était associée à l'amélioration clinique des patients à une semaine. Nous faisons l'hypothèse, en accord avec des approches bayésiennes et la théorie du management de la peur en psychologie sociale, que ces processus de révision des croyances sont liés aux effets glutamatergiques et à la dissociation induits par la kétamine (Bottemanne *et al.*, 2020).

Conclusion

Par ses mécanismes d'action originaux sur le système glutamatergique, par ses effets antidépresseurs très rapides et par la dissociation qu'elle induit, la kétamine (et son énantiomère eskétamine) a modifié considérablement la perception des thérapeutiques de la dépression. Elle contribue également à renouveler les questions physiopathologiques de la dépression. Traitement réservé à la dépression résistante, la kétamine est aussi discutée dans le traitement des idées suicidaires avec ou sans dépression.

Comme tout traitement antidépresseur, la kétamine n'est pas un traitement miracle et se positionne dans une stratégie globale de traitement de la dépression et en particulier de la dépression résistante. Les symptômes dissociatifs que la kétamine provoque justifient le recours à des bonnes pratiques cliniques accompagnant le patient et limitant la durée de prescription afin de réduire le risque d'abus.

Références

- Alnefeesi, Y., Chen-Li, D., Krane, E., Jawad, M.Y., Rodrigues, N.B., Ceban, F., Di Vincenzo, J.D., Meshkat, S., Ho, R.C.M., Gill, H., Teopiz, K.M., Cao, B., Lee, Y., McIntyre, R.S., Rosenblat, J.D. (2022). Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*, 151, 693-709.
- Bahji, A., Vazquez, G.H., Zarate, C.A. Jr. (2021). Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 278, 542-555.
- Ballard, E.D., Zarate, C.A. Jr. (2020). The role of dissociation in ketamine's antidepressant effects. *Nat Commun*, 11, 6431.
- Berman, R.M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D.A., Heninger, G.R., Charney, D.S., Krystal, J.H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 47, 351-354.
- Bottmanne, H., Morlaàs, O., Schmidt, L., Fossati, P. (2020). Coronavirus: Predictive brain and terror management. *Encephale*, 46(3S), S107-S113.
- Bottmanne, H., Morlaàs, O., Claret, A., Sharot, T., Fossati, P., Schmidt, L. (2022). Evaluation of early ketamine effects on belief-updating biases in patients with treatment-resistant depression. *JAMA Psychiatry*, 79, 1124-1132.
- Fond, G., Loundou, A., Rabu, C., MacGregor, A., Lançon, C., Brittner, M., Micoulaud-Franchi, J.A., Richieri, R., Courtet, P., Abbar, M., Roger, M., Leboyer, M., Boyer, L. (2014). Ketamine administration in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*, 231, 3663-3676.
- McGirr, A., Berlim, M.T., Bond, D.J., Fleck, M.P., Yatham, L. N., Lam, R.W. (2015). A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med*, 45, 693-704.
- McIntyre, R.S., Carvalho, I.P., Lui, L.M.W., Majeed, A., Masand, P.S., Gill, H., Rodrigues, N.B., Lipsitz, O., Coles, A.C., Lee, Y., Tamura, J.K., Iacobucci, M., Phan, L., Nasri, F., Singhal, N., Wong, E.R., Subramaniapillai, M., Mansur, R., Ho, R., Lam, R.W., Rosenblat, J.D. (2020). The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: A meta-analysis. *J Affect Disord*, 276, 576-584.
- McIntyre, R.S., Rosenblat, J.D., Nemeroff, C.B., Sanacora, G., Murrough, J.W., Berk, M., Brietzke, E., Dodd, S., Gorwood, P., Ho, R., Iosifescu, D.V., Lopez Jaramillo, C., Kasper, S., Kratiuk, K., Lee, J.G., Lee, Y., Lui, L.M.W., Mansur, R.B., Papakostas, G.I., Subramaniapillai, M., Thase, M., Vieta, E., Young, A.H., Zarate, C.A. Jr, Stahl, S. (2021). Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: An international expert opinion on the available evidence and implementation. *Am J Psychiatry*, 178, 383-399.
- Menon, V., Varadharajan, N., Faheem, A., Andrade, C (2023). Ketamine vs. electroconvulsive therapy for major depressive episode: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 12, e230562.
- Niciu, M.J., Shovestul, B.J., Jaso, B.A., Farmer, C., Luckenbaugh, D.A., Brutsche, N.E., Park, L.T., Ballard, E.D., Zarate, C.A. Jr. (2018). Features of dissociation differentially predict antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression. *J Affect Disord*, 232, 310-315.
- Rhee, T.G., Shim, S.R., Forester, B.P., Nierenberg, A.A., McIntyre, R.S., Papakostas, G.I., Krystal, J.H., Sanacora, G., Wilkinson, S.T. (2022). Efficacy and safety of ketamine vs. electroconvulsive therapy among patients with major depressive episode: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 79, 1162-1172.
- Romeo, B., Choucha, W., Fossati, P., Rotge, J.Y. (2015). Meta-analysis of short- and mid-term efficacy of ketamine in unipolar and bipolar depression. *Psychiatry Res*, 230, 682-688.
- Zarate, C.A. Jr., Singh, J.B., Carlson, P.J., Brutsche, N.E., Ameli, R., Luckenbaugh, D.A., Charney, D.S., Manji, H.K. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 63, 856-864.

Citation de l'article : Fossati, P. (2023). Évolution ou révolution dans le traitement des dépressions avec la kétamine ? *Biologie Aujourd'hui*, 217, 151-154