



UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2021

N°2021/TOU3/2044

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

ARHAB Sofiane

Le 06 Juillet 2021

SPRAVATO / ESKETAMINE :
UN ANTIDEPRESSEUR D'ACTION RAPIDE
DANS LA DEPRESSION RESISTANTE

Premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique

Directeur de thèse : **Professeur Bruno GUIARD**

JURY

Président : Professeur Anne ROUSSIN

1er assesseur : Professeur Bruno GUIARD

2ème assesseur : Professeur Jean Edouard GAIRIN

3ème assesseur : Docteur Stéphane Tellez

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAEEVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DQUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

Remerciements

À mon directeur de thèse, le Professeur en pharmacologie Bruno Guiard pour ses conseils avisés, sa disponibilité, son écoute ainsi qu'à ses enseignements en pharmacologie.

Au Professeur en pharmacologie Anne Roussin pour me faire l'honneur de participer à ce jury de soutenance mais aussi pour la qualité de ses enseignements.

Au Professeur émérite en pharmacologie Jean Edouard Gairin pour me faire l'honneur de participer à ce jury de soutenance.

Je le remercie également pour m'avoir donné le goût pour cette discipline et ce dès la première année.

Au Docteur en pharmacie et en pharmacologie, pharmacien titulaire à Léguevin (31), Stéphane Tellez, de me faire l'honneur de participer à ce jury de soutenance

A ma famille, à mes proches.

Table des Matières

REMERCIEMENTS.....	3
LISTE DES FIGURES	5
REGISTRE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	9
PARTIE I : PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE	11
1. HISTORIQUE : DE L'ANESTHESIE A LA DEPRESSION	12
2. PRISE EN CHARGE DES DEPRESSIONS RESISTANTES	13
3. ESSAI TRANSFORM 1	16
4. ESSAI TRANSFORM 2	20
5. ESSAI TRANSFORM 3	24
6. ESSAI SUSTAIN-1	28
7. ESSAI SUSTAIN-2	30
8. AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE	33
9. ESSAI CLINIQUE AVEC LA R-KETAMINE.....	35
10. LE ROLE DE LA DISSOCIATION DANS L'EFFET ANTIDEPRESSEUR DE LA KETAMINE	36
11. EXTENSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.....	37
PARTIE II : ETUDES PRE-CLINIQUES.....	41
1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DE LA KETAMINE	42
2. INFLUENCE DE LA STEREOCHIMIE	44
3. DONNEES PHARMACOCINETIQUES ET EFFETS ANTIDEPRESSEURS DES METABOLITES	48
4. RELATION STRUCTURE-ACTIVITE	52
5. MECANISME D'ACTION	54
PARTIE III : DONNEES PRATIQUES POUR LE PRESCRIPTEUR.....	61
1. PHARMACOCINETIQUE	62
2. SCHEMA D'ADMINISTRATION.....	63
3. DEROULEMENT D'UNE SEANCE DE TRAITEMENT.....	64
4. POPULATIONS PARTICULIERES.....	68
5. MODALITES DE PRESCRIPTION	69
CONCLUSION.....	70
BIBLIOGRAPHIE	71
ANNEXE	75

Liste des figures

Figure 1 Spravato : dispositif d'administration nasal	10
Figure 2 Évolution du score moyen MADRS au cours du temps (ronds gris=placebo, carrés verts et bleus respectivement eskétamine à 56mg et 84 mg)	18
Figure 3 Évolution de la moyenne des moindres carrés du score MADRS au cours du temps	21
Figure 4 Catégorisation de la sévérité des symptômes entre l'inclusion et le jour 28 (vert= groupe eskétamine / bleu groupe placebo)	25
Figure 5 Évolution du score MADRS au cours du temps chez les patients âgés d'au moins 65 ans (figure B) / moins de 65 ans (figure A)	26
Figure 6 Pourcentage de patients ne rechutant pas au cours du temps	29
Figure 7 Évolution du CADSS mesuré après l'administration d'eskétamine	32
Figure 8 Changement du score MADRS au cours des 48 semaines comprenant la phase d'induction et d'entretien.....	32
Figure 9 Evolution du score MADRS moyen au cours du temps	35
Figure 10 Variation de la moyenne des moindres carrés pour le score MADRS au cours du temps	39
Figure 11 Structure du récepteur NMDA et de ses différents sites de liaison	42
Figure 12 Taux d'occupation des récepteurs en fonction du temps (traits continus en présence [³ H]MK-801 / traits discontinus en présence de [³ H] ifenprodil)	43
Figure 13 Résultats des différents tests comportementaux * : p<0,05 / ** : p< 0,01 / ***: p<0,001.....	45
Figure 14 Profil des concentrations plasmatiques chez la souris (A) et le rat (B).....	47
Figure 15 Voies de métabolisation majoritaires de la kétamine.....	48
Figure 16 Mesure du temps d'immobilisation dans le FST* : p<0,05 / ** : p< 0,01 / *** : p<0,001.....	49
Figure 17 Proposition des mécanismes cellulaires induits par les énantiomères de la kétamine et ses métabolites actifs.....	51
Figure 18 Structure du pharmacophore nécessaire pour un effet psychoplastogène.....	52
Figure 19 Schéma des différentes étapes de l'étude (triangle rouge : épines dendritiques supprimées / bleus : épines reformées à la suite de l'injection de kétamine / violet : épines dendritiques nouvellement formées).....	57

Figure 20 Mécanisme d'action potentiel de la kétamine dans le cortex médian pré-frontal. Il implique les neurones glutamatergiques (cellules pyramidales), les astrocytes et les interneurons GABAergiques. La kétamine bloquerait les récepteurs NMDA situés sur les interneurons GABAergiques. La libération de GABA sur les cellules pyramidales est ainsi diminuée et empêche l'action inhibitrice du GABA sur ces mêmes neurones. Il en résulterait une augmentation de la libération de glutamate dans la fente synaptique..... 60

Figure 21 Effet de populations particulières sur la pharmacocinétique de l'eskétamine..... 63

Figure 22 Effet d'un prétraitement par de la mométasone et de l'oxymétazoline sur la pharmacocinétique de l'eskétamine..... 64

Registre des abréviations

5-HT : Sérotonine

AFPBN : Association Française de Biologie et de Neuropsychopharmacologie

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BDI : Beck Depression Inventory

BDNF : facteur neurotrophique du cerveau

CADSS : Clinician-Administered Dissociative States Scale

CE : Commission Européenne

CGI-S : Clinical Global Impression-Severity

CGI-SS Scale : Clinical Global Impression of Severity of Suicidality

CPP : Conditioned Place Preference

CSDS : modèle de défaite sociale chronique

C-SSRS) : Columbia-Suicide Severity Rating Scale

Cx : Connexines

DHNK : Dihydronorkétamine

DMT : N,N-dimethyltryptamine

DRN Noyau dorsal du Raphé

ECT : Electroconvulsothérapie

eEF2 : facteur d'élongation eucaryote 2

EMA : Agence Européenne des médicaments

Food and Drug Administration : Food and Drug Administration

FST : Forced Swim Test

HNK : Hydroxynorkétamine

HR : Hazard ratio

IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase

IRSNa : Inhibiteur de la recapture de la Sérotonine et la Noradrénaline

isoDMT : N,N-dimethylaminoisotryptamine

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

LSD : Acide lysergique diéthylamide

MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

mTOR : cible de la rapamycine chez le mammifère

NMDA : N-méthyl-D-Aspartate

OR : Odds ratio

PCP : phencyclidine

P-gp : Glycoprotéine P

PHQ-9 : Patient Health Questionnaire 9-item

R-HNK : (2R,6R)-Hydroxynorkétamine

rTMS : stimulation magnétique transcrânienne répétitive

SDS : Sheehan Disability Scale

SMR : Service médical rendu

S-NK : S-Norkétamine

TDR : Trouble dépressif résistant

TST : Tail Suspension Test

Introduction

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, en 2030, la dépression majeure sera la première pathologie en termes de coût global et devancera les pathologies cardiaques. Le coût des troubles de l'humeur et de l'anxiété dans l'Union Européenne (1) se chiffrait en 2012 à environ 170 milliards d'euros par an. Par ailleurs on estime que 50 % des congés de maladie chroniques sont imputables à la dépression et à l'anxiété. La dépression majeure est donc un problème de santé publique majeur qui nécessite une prise en charge pharmacologique et non pharmacologique adéquate.

Les antidépresseurs classiquement utilisés ont une efficacité indéniable mais présentent certaines limites. Par exemple, trois ou quatre semaines de traitement sont nécessaires avant d'observer les premiers effets bénéfiques. Ce long délai d'action est préoccupant en raison du risque élevé de suicide pendant cette période. Par ailleurs, un tiers des patients est considéré comme résistant aux traitements c'est-à-dire qu'ils ne répondent pas à deux de classes différentes d'antidépresseurs. Dans ce contexte, le développement de nouvelles approches pharmacologiques sont indispensables notamment des molécules présentant un délai d'action plus court.

Depuis les années 2000, un intérêt croissant est porté en psychiatrie sur la kétamine, notamment suite aux travaux de l'équipe de Berman (2). Les chercheurs ont découvert qu'une seule injection de kétamine à dose sous anesthésique réduit les idées suicidaires en quelques heures chez le patient dépressif et, de manière remarquable cet effet persiste.

La kétamine est un puissant antagoniste non compétitif du récepteur ionotrope N-méthyl-D-Aspartate (NMDA) au L-glutamate et son stéréoisomère de type S, l'eskétamine, présente cinq fois plus d'affinité pour le récepteur NMDA que celui de type R (K_i de 0,53 μ M contre 1,40 pour la R-kétamine vis-à-vis du récepteur NMDA). Son index thérapeutique est deux fois plus élevé qu'un mélange racémique mais les mécanismes biologiques sous-tendant son action dans la dépression ne sont pas complètement élucidés.



Figure 1 Spravato : dispositif d'administration nasal

Le Spravato (Figure 1) a reçu une autorisation de mise sur le marché en 2019 pour le traitement des dépressions résistantes. Les patients reçoivent en association un anti-dépresseur par voie orale. Grâce à ses effets persistants, ce spray nasal est administré une seule fois par semaine en phase d'entretien. Les résultats d'études pré-cliniques montrent que l'effet thérapeutique de ce nouvel anti-dépresseur reposerait sur la modulation de la neurotransmission glutamatergique, ce qui serait à l'origine de son action rapide. Ses propriétés psychodysleptiques sont également connues ainsi que sa tolérance. Dans ce contexte et afin d'éviter le risque de mésusage et d'addiction, le Spravato est réservé à l'usage hospitalier.

Le but de cette thèse est de décrire les propriétés pharmacologiques cliniques et pré-cliniques de la S-kétamine afin de mieux comprendre son mode d'action, d'évaluer son efficacité à la fois dans différents modèles animaux mais également chez les patients souffrant de dépression résistante. Dans une dernière partie, nous détaillerons les différentes étapes d'une séance de traitement en milieu hospitalier ainsi que les précautions à prendre en fonction du profil du patient et de ses antécédents psychiatriques.

*PARTIE I : PLACE DANS LA STRATEGIE
THERAPEUTIQUE*

1. Historique : de l'anesthésie à la dépression

La kétamine est une molécule très largement utilisée aussi bien en clinique humaine que vétérinaire. L'histoire de son développement (3) débute avec la synthèse de la phencyclidine (PCP) en 1956. La PCP est un anesthésique général dissociatif. C'est un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA au glutamate. Une forte proportion des patients présentait, en post-opératoire, un syndrome schizophrénique avec d'importantes hallucinations, des délires et de la confusion. À la suite de ces effets indésirables, l'usage thérapeutique de la PCP chez l'homme s'est terminé en 1965.

La kétamine fût alors identifiée comme une alternative à la PCP avec une demi-vie plus courte, moins d'effets indésirables mais en gardant d'excellentes propriétés d'anesthésique général. Sa première synthèse date de 1962 et les premiers essais cliniques réalisés en 1965 apportaient une altération de la conscience chez les patients. Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé la mise sur le marché en 1970. Dans les décennies suivantes, celle-ci est devenue une drogue récréative très populaire en raison de ses effets psychodysléptiques aussi bien Outre-atlantique qu'en Europe (4). Elle reste encore aujourd'hui une molécule suivie de près par les services de pharmacovigilance en raison de son mésusage.

Les premières preuves de son action antidépressive chez l'homme sont apparues chez des patients dépendants à la kétamine dans les années 70 (5). Leurs symptômes régressaient rapidement alors que les antidépresseurs classiques se montraient inefficaces. Néanmoins des études plus approfondies n'ont pas été conduites aux vues des préoccupations que cette molécule suscitait en rapport aussi avec les antécédents de la PCP. En 1983, il a été confirmé que la kétamine était bien un antagoniste du récepteur NMDA alors que des premières études chez l'animal confirmaient sa propriété antidépressive.

Mais ce n'est qu'au début des années 2000 que le premier essai clinique en double aveugle versus placebo a été conduit. L'équipe de Berman a démontré l'effet anti-dépresseur rapide et persistant (jusqu'à 72 heures) à la suite d'une unique injection à la dose de 0,5 mg/kg. Depuis plusieurs études ont confirmé ses effets antidépresseurs rapide et persistant chez des patients atteints de dépressions résistantes.

En 2019, la FDA et la Commission Européenne (CE) ont autorisé la mise sur le marché du Spravato, spray nasal à base d'eskétagamine, en association avec un antidépresseur oral dans les dépressions résistantes. Cette découverte amène des pistes nouvelles quant à l'identification de nouvelles cibles pharmacologiques pour le développement de nouveaux candidats médicaments de la dépression avec l'espoir d'identifier des composés présentant le même profil d'efficacité mais avec moins d'effets indésirables centraux.

2. Prise en charge des dépressions résistantes

La prévalence vie entière d'un épisode dépressif caractérisé est de 16,6 % aux États-Unis et de 24,1 % en France. Après rémissions des signes cliniques, le risque de récurrence est estimé à 80 % à 5 ans. Les antidépresseurs classiques (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), Inhibiteur de la recapture de la Sérotonine et la Noradrénaline (IRSNa), IMAO-A et Inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs, les tricycliques, les antagonistes des récepteurs α -2 adrénergiques) montrent leurs limites d'utilisation. En effet la rémission est obtenue chez seulement 35 à 40 % des patients après un premier traitement pharmacologique (6).

Selon le comité d'experts de l'Association Française de Biologie et de Neuropsychopharmacologie (AFPBN), le trouble dépressif résistant (TDR) se définit par « l'échec d'au moins 2 traitements pharmacologiques bien conduits. La durée optimale minimale de traitement antidépresseur, une fois la dose cible obtenue, recommandée est de 4 à 6 semaines. ». Différentes caractéristiques de facteurs prédictifs de résistances sont mentionnées. On y trouve la présence d'une comorbidité addictive, anxieuse, organique non psychiatrique et un trouble de la personnalité.

De nombreux outils permettent aux prescripteurs d'évaluer la sévérité de l'épisode dépressif. Celui-ci utilise systématiquement une échelle d'autoévaluation et d'hétéroévaluation. Une autoévaluation comme l'échelle « Beck Depression Inventory » (BDI) ne se substitue pas à une évaluation clinique mais la complète. Le BDI peut se faire 1 à 3 mois après le début d'un

traitement antidépresseur pour suivre l'évolution du score. De plus un questionnaire à la recherche d'antécédents d'hypomanie, une échelle du risque suicidaire et un bilan biologique complet sont couramment effectués.

Dans le TDR, la prise en charge du patient peut amener à une hospitalisation. Selon le comité d'experts celle-ci est systématiquement recommandée en cas de :

- Risque suicidaire élevé
- Présence de symptômes psychotiques
- Épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère
- Résistance à 3 lignes de traitements médicamenteux
- Nécessité d'un traitement par électroconvulsothérapie (ECT)

De nombreuses méthodes pharmacologiques ou d'électrostimulations de certaines zones cérébrales s'offrent aux praticiens. Les stratégies psychothérapeutiques s'intègrent également dans les recommandations de prise en charge. Au total 6 lignes de stratégies thérapeutiques sont décrites. En première intention, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline sont à privilégier. Les autres classes telles que les imipraminiques, les inhibiteurs de la mono-amine oxydase, l'agomélatine, la tianeptine ou encore les antagonistes des récepteurs α_2 adrénergiques tel que la mirtazapine sont des stratégies de deuxième intention. Le choix se fait sans distinguer les molécules entre elles. Néanmoins le profil clinique de l'épisode dépressif oriente vers une classe plutôt qu'une autre. Un patient présentant les caractéristiques suivantes : anhédonie importante, un ralentissement psychomoteur important et une fatigue importante recevra un IRSNA. En cas d'amaigrissement ou un trouble du sommeil important, le choix s'effectuera vers un antagoniste des récepteurs α_2 adrénergiques. On préfère les imipraminiques en cas de douleurs morales importantes. En cas d'échec d'un traitement de première ligne (réponse partielle ou absence de réponse), l'optimisation posologique du traitement initial est toujours recommandée en priorité. En cas

d'absence de réponse au traitement de première ligne (après 2 semaines), les experts recommandent en priorité le changement de classe d'antidépresseur. La stratégie d'association de médicaments antidépresseurs est recommandée dans une seule indication : la réponse partielle au traitement initial après une durée de 4 à 6 semaines. On associe en première intention un ISRS ou un IRSNA avec un antagoniste des récepteurs α_2 adrénergiques. Les imipraminiques s'associent avec des antagonistes α_2 . On peut également envisager une stratégie de potentialisation du traitement en prescrivant en association du lithium ou de la quéliapine.

Les techniques de neurostimulation sont réservées à des situations de résistances avancées. On les retrouve en première intention qu'à partir de la quatrième ligne de traitement en monothérapie ou en association. L'électroconvulsivothérapie (ECT) et la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) sont recommandées. Néanmoins seule l'ECT est jugée efficace dans la prévention de la récurrence dépressive. Elle consiste en la délivrance d'un courant électrique sous anesthésie générale sur le cuir chevelu dans le but de déclencher une crise d'épilepsie (7). Le protocole compte douze séances. Ses effets bénéfiques sont jugés plus rapides que les antidépresseurs classiques. Les effets secondaires les plus fréquents sont des nausées, céphalées, blessures orales et dentaires, myalgies ainsi que des pertes de la mémoire antérograde et rétrogrades.

Le Spravato (eskétamine) a reçu une autorisation de mise sur le marché de manière centralisée par l'Agence Européenne des médicaments (EMA) le 18 Décembre 2019 dans l'indication suivante : « en association à un ISRS ou un IRSNa chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère ».

Son efficacité a été mesurée dans 4 essais pivots financés par le laboratoire exploitant Janssen-Cilag. : 3 essais pendant la phase d'induction du traitement (28 jours) et 1 essai dans la phase d'entretien d'une durée de 52 semaines. Les résultats d'un autre essai au long court ont été publiés entre temps (SUSTAIN-2).

3. Essai TRANSFORM 1

Cet essai (8) a été réalisé de manière multicentrique entre Septembre 2015 et Février 2018. C'est une étude de supériorité de phase III randomisée en double aveugle. Des doses fixes d'eskétamine (56 mg et 84 mg) ont été comparées à un spray nasal contenant un placebo. Le spray nasal était prescrit pour 2 administrations par semaine pendant 4 semaines. Pour maintenir la mise en aveugle, un agent au goût amer avait été ajouté dans la solution contenant le placebo pour simuler le goût de l'eskétamine. Tous les patients recevaient en plus une dose quotidienne d'anti-dépresseur oral, un ISRS (escitalopram, sertraline) ou un IRSNa (venlafaxine, duloxétine) nouvellement instauré au début de l'étude. Le patient ne pouvait être en échec de réponse face à cet anti-dépresseur dans l'épisode de dépression actuel.

1. Population étudiée :

Après la phase de prospection, 346 patients étaient éligibles aux critères d'inclusion de l'essai. Agés de 18 à 64 ans, ils souffraient d'épisodes dépressifs récurrents ou d'un seul épisode depuis au moins 2 ans sans caractéristiques psychotiques. Cet épisode dépressif était qualifié de modéré à sévère avec un score sur le Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) à l'entrée ≥ 28 .

Le MADRS est une échelle d'hétéro-évaluation à 10 éléments pour évaluer la sévérité de la dépression. L'humeur, le sommeil, l'appétit, la fatigue physique et psychique ainsi que les idées suicidaires sont des domaines de notation. Plus le score est élevé plus l'épisode dépressif est considéré comme sévère.

Dans la phase de prospection, les patients ont reçu un nouvel anti-dépresseur oral à dose efficace pendant au moins 6 semaines. Si l'amélioration du MADRS était inférieur ou égal à 25%, le traitement était jugé inefficace et les patients répondaient à la définition de dépression résistante soit la non-réponse à au moins 2 antidépresseurs dans l'épisode dépressif en cours. Les critères d'exclusion rassemblaient les patients souffrant d'idées suicidaires avec l'intention de passer à l'acte dans les 6 mois avant le début de l'étude ainsi que les patients ayant eût un comportement suicidaire l'année précédant l'entrée dans l'essai. De plus les patients bipolaires ou consommateurs de substances illicites n'étaient pas inclus.

Ils ont été randomisés selon un ratio 1-1-1. L'anti-dépresseur oral était connu par les patients. La cohorte de patients à 84 mg recevait le premier jour une dose de 56 mg qui était augmentée à 84 mg le quatrième jour afin d'améliorer la tolérance.

2. Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de l'étude consistait à mesurer l'évolution du score sur l'échelle MADRS entre le début du traitement et le vingt-huitième jour. Un patient était considéré comme répondeur au traitement si son score sur l'échelle MADRS diminue d'au moins 50% au jour 28 et en rémission si le MADRS est ≤ 12 . Les objectifs secondaires de l'étude étaient la mesure du début de réponse clinique 24 heures après le début de traitement ainsi que l'évaluation du Sheehan Disability Scale (SDS) score et du Patient Health Questionnaire 9-item (PHQ-9).

Le SDS est un auto-questionnaire qui évalue une déficience fonctionnelle dans 3 domaines sociaux : le travail/l'école, la vie sociale et la vie familiale. Le praticien doit être attentif aux scores ≥ 5 dans n'importe quel domaine car cela est associé à une déficience fonctionnelle significative. Il n'y a pas de valeurs seuils mais le changement du score au cours du temps permettra au prescripteur d'évaluer la réponse aux traitements.

Quant au PHQ, ce dernier comporte trois modules qui concernent spécifiquement l'anxiété, les troubles somatiques et la dépression. Ces trois modules peuvent être utilisés de façon indépendante. Le PHQ-9 est le module qui concerne la dépression. Il s'agit également d'un auto-questionnaire. Le patient évalue la fréquence de sa symptomatologie au cours des deux dernières semaines. Cette fréquence est cotée de « jamais=0 » à « presque tous les jours=3 ». Une dépression est caractérisée lorsque le PHQ-9 ≥ 5 .

3. Résultats :

L'analyse statistique ici en intention de traiter inclut tous les patients ayant reçus au moins une dose de Spravato et/ou de l'anti-dépresseur par voie orale. Pour le groupe recevant de l'eskétagamine à 84 mg, la moyenne (des moindres carrés) du score MADRS a diminué de 18,8 points entre J0 et J28 et de 19 points pour l'eskétagamine à 56 mg (Figure 2). Le groupe placebo a vu son score diminué de 14,8 points en moyenne. On note donc un avantage numérique des

groupes traités par le spray d'eskétamine. Néanmoins la différence entre l'eskétamine 84 mg et le placebo n'était pas statistiquement significative : la valeur de p était de 0,088 et l'intervalle de confiance à 95% était compris entre -6,88 et +0,45. En conséquence, la cohorte à 56 mg n'aurait pas pu être formellement évalué, et la valeur de p pour cette dose est considérée comme nominale.

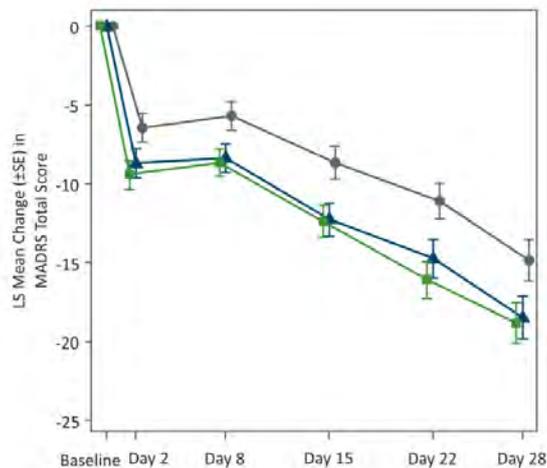


Figure 2 Évolution du score moyen MADRS au cours du temps (ronds gris=placebo, carrés verts et bleus respectivement eskétamine à 56mg et 84 mg)

Les objectifs secondaires n'auraient pas dû être formellement évalués. Néanmoins les auteurs ont réalisé l'analyse statistique car ils considéraient ces données comme informatives, à but exploratoire pour les praticiens. Le début de la réponse clinique au jour 2 est défini par une diminution de 50% du score MADRS par rapport à l'évaluation initiale. Cette baisse doit se maintenir jusqu'au jour 28. Les cohortes 56 mg et 84 mg obtiennent respectivement des pourcentages de patients répondant à la définition de 10,4% et 8,8% contre 1,8% pour le groupe placebo. L'évaluation du score SDS affiche une diminution moyenne de 11 points (cohorte : 56 mg) et de 11,1 (cohorte : 84 mg). Le groupe placebo obtient une diminution de 8,4 points au vingt-huitième jour. Pour le score PHQ, le groupe placebo a vu son score diminuer en moyenne de 9,1 points et de 11 et 11,7 points pour les groupes de 56 et 84 mg. Les scores moyens au début de l'étude étaient de : 20,3 (56mg), 20,7 (84mg) et 20,8 (placebo). Les trois objectifs secondaires montrent une supériorité numérique des groupes traités à l'eskétamine par rapport au groupe placebo. La proportion de patients en rémission a augmenté dans les 3 groupes : 36% (56mg), 38,8% (84mg) et 30,6% (placebo).

Le taux global d'effets indésirables étaient similaires entre les 2 cohortes traitées à l'eskétamine. Les effets dissociatifs étaient plus fréquents dans le groupe 84 mg (27,6% vs 26,1%). Ils émergeaient rapidement après l'administration et disparaissaient en 90 minutes.

Dans les 3 groupes, la nausée était l'effet le plus fréquemment rencontré. La majorité des effets indésirables apparaissait après les premières administrations du spray nasal. Leur sévérité était considérée comme modérée. Ils disparaissaient le même jour. On note aussi une augmentation transitoire de la pression artérielle. Elle s'élevait respectivement en systolique de 14,6 mmHg en moyenne et de 15 mmHg pour le groupe 56 mg et 84 mg. Avec le groupe placebo, l'augmentation était de 7,2 mmHg.

4. Discussion :

Cet essai clinique n'a donc pas permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre le groupe placebo et le groupe recevant le spray à l'eskétamine à 84 mg. Les différences du score MADRS au jour 28 de -3,2 et -4,1 respectivement pour le groupe 84 mg et 56 mg sont cohérents avec les résultats obtenus dans les essais de phase II. Les auteurs rappellent qu'une différence de -2 du score MADRS est considérée comme cliniquement significative pour les antidépresseurs classiques. De plus la comparaison s'est fait face à un groupe traité par un placebo par voie nasale mais aussi par un anti-dépresseur oral nouvellement instauré. Ce choix s'explique évidemment pour des raisons éthiques.

Différentes pistes ont été évoquées par les auteurs pour tenter d'expliquer l'absence de différences significatives. Premièrement le taux de patients dans le groupe à 84 mg retirés de la phase en double aveugle était trois fois supérieur au groupe à 56 mg. Sur les 19 patients retirés contre les 6 pour le groupe à 56 mg, cela a été réalisé pour la plupart après la première dose d'induction du traitement. Les auteurs n'identifient pas de raisons particulières ou de nouvelles données sur un effet dose sur la sécurité de l'eskétamine.

L'amélioration des signes cliniques dans le groupe placebo/anti-dépresseur était plus grande par rapport à l'anticipation de résultats obtenus dans des essais précédents. Face à un nouveau médicament, le niveau d'attente des patients serait plus élevé. Les visites médicales étaient plus fréquentes (deux fois par semaine) et plus longues. Chez certains patients elles pouvaient durer jusqu'à 4 heures. Seulement un tiers des patients ont été randomisé dans le groupe placebo/anti-dépresseur. Cette construction de l'essai peut aboutir selon les

investigateurs à un effet placebo exagéré et donc des différences plus faibles avec les groupes recevant de l'eskétamine.

Les critères d'exclusions à l'entrée de l'essai limitent la généralisation des résultats obtenus. Les effets dissociatifs de l'eskétamine ont peut-être affecté la mise en aveugle. Cet essai évalue l'efficacité et la tolérance sur 28 jours. D'autres études ont permis d'évaluer l'effet rapide et persistant de l'eskétamine sur une durée plus longue. Les patients répondeurs aux traitements étaient éligibles à poursuivre les investigations dans l'essai SUSTAIN-1. Les autres entraient dans une phase de suivi qui durait 24 semaines.

4. Essai TRANSFORM 2

D'Aout 2015 à Novembre 2017, cet essai (9) multicentrique de phase 3 s'est déroulé avec les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion que l'essai TRANSFORM 1. Les 227 patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 dans deux cohortes. La première recevait cette fois des doses flexibles d'eskétamine (56 ou 84 mg) associé à un anti-dépresseur per os nouvellement instauré. Le groupe contrôle recevait l'anti-dépresseur et le spray nasal contenant un placebo. L'anti-dépresseur pouvait être un ISRS (sertraline ou escitalopram) ou un IRSNa (duloxetine ou venlafaxine). Les effets dissociatifs transitoires rendent difficiles la mise en aveugle. Par conséquent des évaluateurs indépendants ont été choisis. Ils ne connaissaient ni les détails du protocole ni les dossiers médicaux des patients. L'objectif principal de l'étude reste l'évaluation du changement du score MADRS au vingt-huitième jour. Les objectifs secondaires ne diffèrent pas de l'essai TRANSFORM 1.

1. Résultats :

Sur les 227 patients, 223 ont été inclus dans l'analyse statistique en intention de traiter. Au jour 28, deux tiers des patients recevaient de l'eskétamine à 84 mg. Le changement du score MADRS était significativement plus important dans la cohorte à l'eskétamine par rapport au placebo. Les auteurs obtiennent une différence moyenne de 4 points entre les deux groupes. L'intervalle de confiance à 95% était compris entre -7,31 et -0,64 avec une valeur de p à 0,020. L'objectif principal de l'essai montre une supériorité statistiquement significative de

l'eskétagmine en association avec un anti-dépresseur versus une association d'un placebo en spray nasal et d'un anti-dépresseur per os après 28 jours de traitement. Ici l'effet dose n'était pas recherché.

Les critères d'évaluations secondaires avantagent numériquement l'eskétagmine. Le pourcentage de patients ayant une diminution du MADRS de 50% au deuxième jour et se maintient au jour 28 était de 7,9% avec l'eskétagmine (Figure 3). Cette diminution se retrouvait chez 4,6% dans le groupe contrôle. La valeur de p (0,321) ne permet d'atteindre une significativité statistique. Chez 16,5% des patients contre 10,8%, une réponse clinique rapide a été observée : cela correspond à la diminution de 50% du MADRS au jour 2.

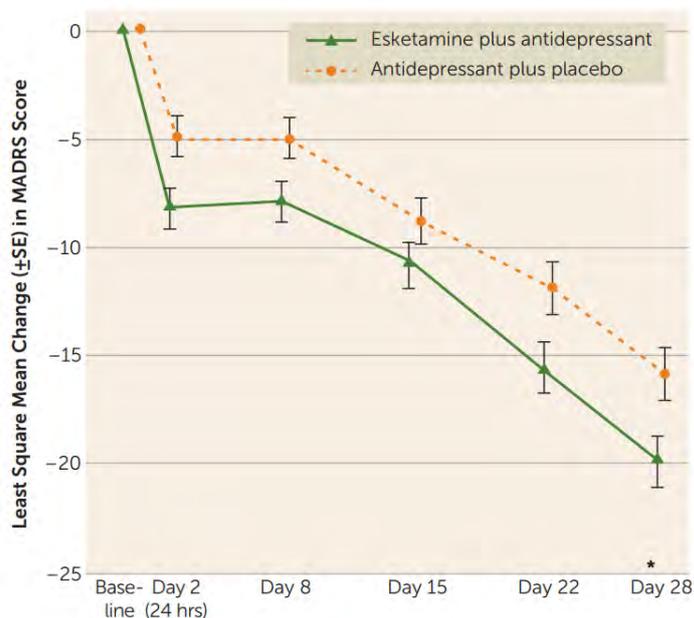


Figure 3 Évolution de la moyenne des moindres carrés du score MADRS au cours du temps

Dans l'évaluation du SDS, la différence moyenne par rapport au placebo était de 4 points. Pour le PHQ-9, elle atteignait 2,4 points. Le pourcentage de répondeurs atteint au jour 28, 69,3% versus 52,0% dans le groupe placebo. L'odds ratio (OR ou « rapport de chance ») exprimant le degré de dépendance entre les variables aléatoires qualitatives, était de 2,4 avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 1,30 et 4,54. Le nombre de sujets à traiter pour obtenir une réponse est de 6. Plus de la moitié des patients dans le groupe eskétagmine (52,5%) sont considérés en rémission contre 31,0% pour le placebo avec un nombre de sujet à traiter pour obtenir une rémission à 5. Le nombre de sujet à traiter idéal est de 1. Cela signifie que chaque patient s'améliore avec le traitement en question alors que dans le groupe contrôle aucun

patient ne voit sa condition s'améliorer. Plus le nombre de sujet à traiter est grand moins le traitement sera efficace.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés ne diffèrent pas du premier essai clinique. On retrouve la somnolence, les effets dissociatifs, la dysgueusie, des vertiges ainsi que des nausées. Ces effets transitoires ont un début précoce mais cessent 90 minutes après l'administration du spray nasal.

Les auteurs se sont intéressés ici au Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) pendant la phase de mise en aveugle. L'échelle d'évaluation de la gravité du suicide de Columbia est une échelle d'évaluation des idées et des comportements suicidaires. Le désir d'être mort est coté à 1, l'idéation suicidaire active avec un plan est coté à 2 et sans l'intention de passer à l'acte à 3. Dans les deux groupes de traitement, le score maximal rapporté sur le C-SSRS pendant la phase de traitement en double aveugle était de 3. Six des 112 patients (5,4%) de la bras eskétamine plus antidépresseur et sept sur 109 (6,4%) des patients du bras antidépresseur plus placebo ont eu des idées suicidaires après l'initiation du traitement. Aucun patient n'a présenté un comportement suicidaire.

2. Discussion :

Le critère principal de l'étude démontre la supériorité d'une association d'eskétamine en spray nasal et d'un anti-dépresseur per os après 28 jours de traitement par rapport à un placebo et un anti-dépresseur. Les essais de phase II laissaient espérer une différence moyenne du MADRS d'au moins 6,5 points avec le groupe placebo. Néanmoins les résultats obtenus ici (-4,5 points) sont à mettre en perspective avec d'autres traitements déjà présents sur le marché. Les traitements complémentaires de brexiprazole, de quétiapine, d'aripiprazole ainsi que l'association olanzapine/fluoxétine obtiennent une différence moyenne du MADRS variant entre -1,94 et -3,17.

Le nombre de patients ayant un début de réponse clinique au deuxième jour et qui se maintient au jour 28 s'avère moins important que prévu. Les auteurs avancent deux hypothèses. Dans la dépression, les scores fluctuent fréquemment au début du traitement. Avec un critère aussi strict, plus de patients sont exclus de ce critère de jugement. L'évaluation par des experts indépendants aurait réduit la sensibilité de détecter ce critère. Les évaluateurs ne connaissaient pas les caractéristiques cliniques des patients. Ils pouvaient seulement

rendre compte des améliorations détectées grâce aux entretiens structurés et ne prenaient pas en compte d'autres signes d'amélioration de la dépression. Les études antérieures portant sur des patients souffrant de dépression résistante appliquaient des critères d'évaluation moins strictes. Les experts travaillaient sur le site d'évaluation et connaissaient donc leurs patients. Le nombre de patients obtenant une réponse rapide était plus importants. La différence moyenne de -3,3 points du MADRS au jour 2 est jugée cliniquement significative. La valeur de p (0,321) ne permet pas de conclure une différence statistiquement significative.

Comme dans l'essai TRANSFORM 1, le taux de répondeurs et de rémission obtenus dans le groupe placebo sont meilleurs que prévus. Cela réduit les écarts avec le groupe d'eskétagamine. Différentes hypothèses sont avancées :

- L'utilisation d'un anti-dépresseur instauré au début de la mise en aveugle pour lequel le patient n'a jamais été en échec de réponse
- Les visites médicales étaient plus fréquentes.
- Les attentes des patients étaient plus grandes face à ce nouveau médicament.

Pour rappel le nombre de sujets à traiter était de 6 pour être considéré comme répondeur au traitement et de 5 pour une rémission. A titre de comparaison, l'association olanzapine/fluoxétine obtient un nombre de 8 pour être répondeur et de 13 pour une rémission. Concernant les effets dissociatifs, ils s'atténuent après des administrations répétées contrairement à l'efficacité de l'eskétagamine. Néanmoins la généralisation de ces résultats est limitée. Cet essai de phase III n'évalue pas l'efficacité à moyen ou long terme. Après cet essai, l'efficacité en vie réelle est très peu extrapolable à cause des nombreux critères d'exclusion. D'autres essais par exemple en monothérapie de l'eskétagamine apporteront des données sur sa place dans l'arsenal thérapeutique actuel.

5. Essai TRANSFORM 3

La dépression affecte de manière significative les personnes âgées. Elle est associée à une augmentation de l'incapacité fonctionnelle, une diminution de la qualité de vie, un déclin cognitif ainsi qu'à une augmentation des hospitalisations. L'ECT est utilisée plus fréquemment chez les patients plus âgés que chez les patients jeunes. Le taux de réponse et de rémission est plus faible que pour le reste de la population. Bien que l'ECT soit bénéfique, cette prise en charge reste moins bien tolérée.

D'août 2015 à août 2017 (10), des sujets âgés entre 65 et 75 ans ont été inclus dans cet essai de phase III. Après 4 semaines d'une phase d'évaluation du traitement anti-dépresseur en cours, les patients répondant à la définition d'une dépression résistante ont été inclus dans la phase de mise en aveugle. Sur les 302 évalués, 138 ont été randomisés selon un ratio 1 :1. Une cohorte recevait des doses flexibles d'eskétagamine (28 mg, 56 mg ou 84 mg) en association un anti-dépresseur nouvellement instauré. Le groupe contrôle était traité par un spray nasal contenant un placebo et un anti-dépresseur per os. Les auteurs se sont servis des mêmes critères d'inclusion et d'exclusion que dans les essais précédents. Les scores évaluant l'efficacité restent identiques. Néanmoins la rapidité de l'effet n'a pu être estimée : la première administration d'eskétagamine à 28 mg est une dose sous-thérapeutique.

1. Résultats :

La variation du MADRS était plus importante au vingt-huitième jour dans le groupe eskétagamine. La différence des moyennes entre les deux cohortes était de -3,6. Avec un intervalle de confiance à 95% compris entre -7,20 et + 0,07 et une valeur de p égale à 0,059, la supériorité de l'eskétagamine face au groupe placebo n'est pas statistiquement significative. De ce fait les critères de jugement secondaires sont jugés comme exploratoires.

Les objectifs secondaires favorisent numériquement l'eskétagamine. La différence moyenne du SDS était de -6,1 pour l'eskétagamine en comparaison au -3,8 obtenue avec le placebo en spray nasal entre le score mesuré au début de l'essai et le vingt-huitième jour. Cette différence moyenne atteint -6,0 avec l'eskétagamine face au -3,3 du groupe contrôle.

Les auteurs se sont intéressés au Clinical Global Impression-Severity (CGI-S). Ce questionnaire évalue la vision du clinicien face au fonctionnement global du patient avant et après le début d'un traitement. Il prend en compte toutes les informations disponibles sur le patient : les antécédents personnels, l'environnement social, le comportement, les symptômes et leurs impacts dans la vie quotidienne...

Le CGI-S pose une question au clinicien : « Compte tenu de votre expérience clinique avec cette population particulière, quel est l'état mental du patient à ce moment ? ». L'échelle d'évaluation comprend sept points : 1 = normal, pas du tout malade ; à 7 = parmi les patients les plus malades. Le score doit refléter le niveau de gravité moyen sur les sept jours car les symptômes et le comportement fluctuent sur une semaine.

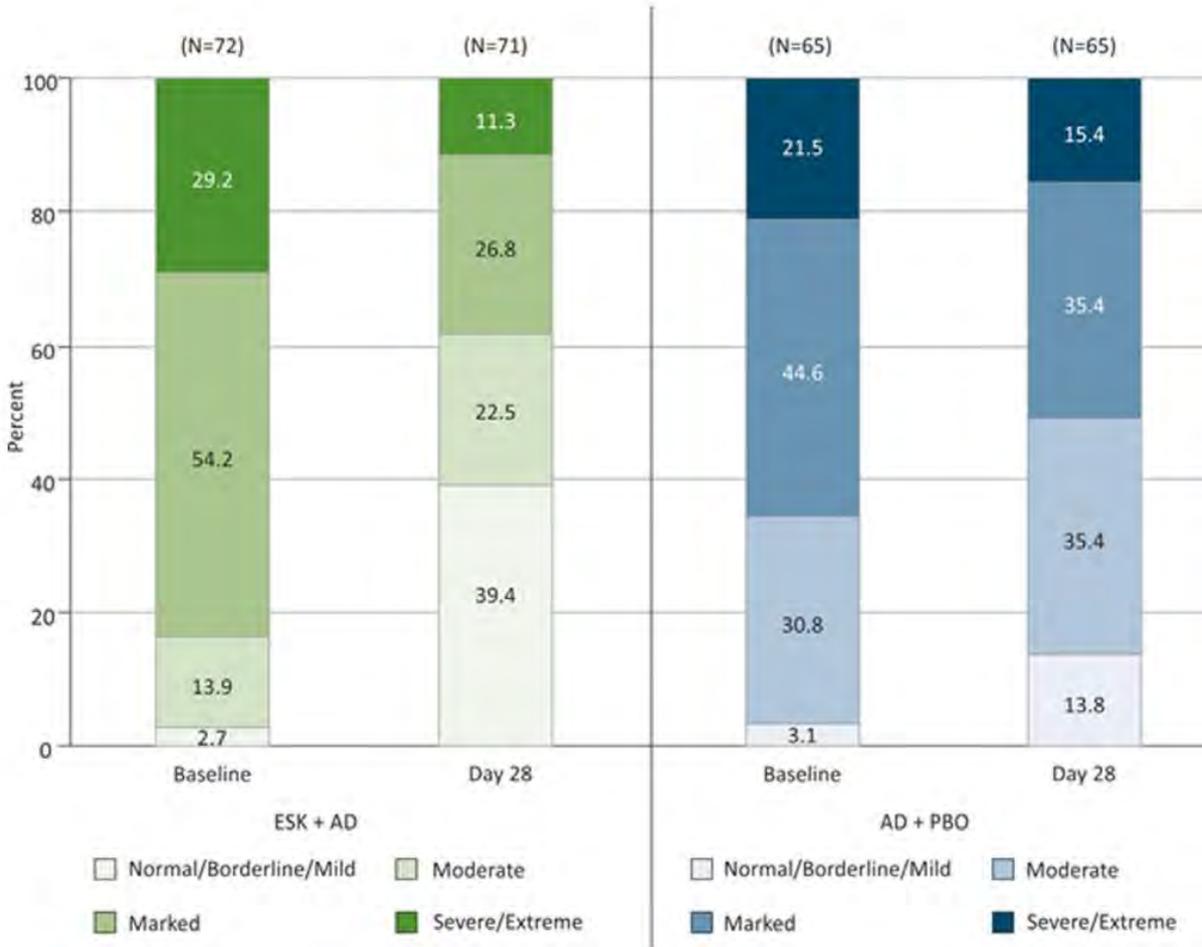


Figure 4 Catégorisation de la sévérité des symptômes entre l'inclusion et le jour 28 (vert= groupe eskétamine / bleu groupe placebo)

Cette figure montre la diminution de la sévérité des symptômes au cours de l'essai. Au jour 28, la proportion de patients ayant des signes considérés comme bénins ou normaux est

devenue la sous-classe majoritaire dans le groupe traité à l'eskétamine. Dans le groupe placebo, cette classe de patients est minoritaire par rapport aux sujets souffrant de signes modérés ou plus marqués. L'odds ratio (OR) de 5,3 compris dans l'intervalle de confiance à 95% entre 1,85 et 15,85 montre une amélioration du CGI-S chez les patients recevant de l'eskétamine.

En fonction de l'âge à l'entrée dans l'essai ou de l'âge du début de l'épisode dépressif, les résultats pour le MADRS score diffèrent au sein même du groupe traité à l'eskétamine. Les sujets âgés entre 65 et 74 ans obtiennent une différence de la moyenne par rapport au score initial de -4,9 [-8,96, -0,89] avec une valeur de p égale à 0,017. Les sujets ayant 75 ans ou plus voient cette moyenne diminuer de -0,4 [-10,38, +9,50] avec une valeur de p à 0,930. Cette différence non significative montre une faible efficacité de l'eskétamine chez les patients de plus de 75 ans. En comparaison au groupe placebo, l'eskétamine chez ce sous-groupe de patients ne montrent pas de différences significatives par rapport au placebo (figure B ci-dessous)

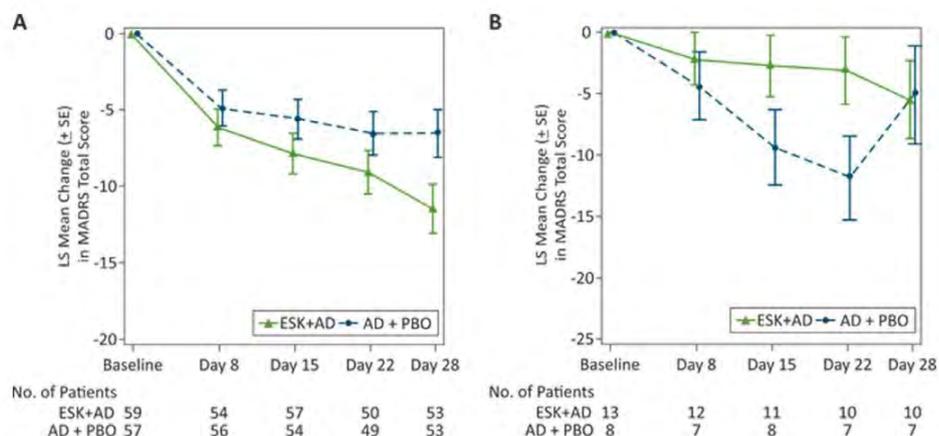


Figure 5 Évolution du score MADRS au cours du temps chez les patients âgés d'au moins 65 ans (figure B) / moins de 65 ans (figure A)

Les courbes du changement de la moyenne du MADRS entre l'eskétamine et le placebo se rejoignent au jour 28 chez les sujets ayant 75 ans ou plus (Figure 5). Au contraire chez les moins de 75 ans, la courbe se détache nettement au huitième jour par rapport au groupe placebo.

L'âge du début de l'épisode dépressif est un élément déterminant dans la réponse aux traitements. Au jour 28, une différence de -6,1 (-10,33, -1,81) est obtenue pour la moyenne des moindres carrés du MADRS par rapport au score initial avec un début de dépression avant

l'âge de 55 ans. Après 55 ans, cette différence atteint + 3,1 (-4,51, +10,80) et ne favorise pas l'usage de l'eskétamine. Les auteurs ont ensuite utilisé l'âge de début de dépression comme une variable continue. Il apparaît que l'eskétamine est d'autant plus efficace que l'âge de début de la dépression est précoce.

Dans le groupe eskétamine, 27% des patients ont répondu au traitement et 17,5% sont considérés en rémission contre respectivement 13,3% et 6,7% dans le groupe contrôle. Le nombre de sujet à traiter pour une réponse clinique atteint 8 et 10 pour une rémission.

Par rapport aux autres essais, on retrouve les mêmes effets indésirables pour l'eskétamine. La somnolence, les nausées, une élévation transitoire de la tension artérielle et les effets dissociatifs demeurent les plus fréquents. Aucune tentative de suicide ou de comportements suicidaires n'ont été signalés.

2. Discussion :

La différence moyenne de 3,6 points du score MADRS en faveur de l'eskétamine par rapport au placebo n'a pas permis d'atteindre une significativité statistique. L'échantillon de l'étude était basé sur des essais de phase II avec des patients jeunes et sans initiation d'un nouvel anti-dépresseur per os. Les auteurs avaient estimé une différence moyenne de 6,5 points. Communément il est recherché une différence de deux à trois points dans les essais pour les antidépresseurs. La supposition optimiste de départ aurait donc contribué au manque de différence significative.

La manque de réponse au traitement chez les plus de 75 ans est à interpréter avec précaution. On trouve seulement 21 patients de cette catégorie d'âge dans l'essai. La dose de départ de 28 mg était considérée comme sous-thérapeutique dans les essais de phase II. Elle a été progressivement augmentée pour atteindre des niveaux similaires aux essais chez des sujets jeunes (56 et 84 mg). Les auteurs pensent qu'un essai de 4 semaines apparaît comme trop court pour obtenir une réponse optimale chez ces patients.

6. Essai SUSTAIN-1

Les essais précédents ont évalué l'efficacité sur 28 jours mais celle-ci reste incertaine sur le long terme. En effet le taux de rechute chez les patients souffrant de dépression résistante est plus élevé que dans le reste de la population. Cet essai clinique de phase III vise à évaluer l'efficacité de l'association de l'eskétamine et d'un anti-dépresseur dans la prévention d'une rechute dans la dépression résistante en comparaison au groupe contrôle (placebo en spray nasal et un anti-dépresseur per os). La rechute d'un épisode dépressif est définie ici par un score MADRS supérieur ou égal à 22 pour deux contrôles séparés de 5 à 10 jours tout comme une tentative de suicide ou un comportement suicidaire. Les sujets ont été directement inscrit ou transféré de l'essai TRANSFORM-1. Ils étaient âgés de 18 à 64 ans. L'étude (11) comprend 5 phases dans son développement :

- Une phase de prospection et d'évaluation durant 4 semaines était destiné seulement aux patients entrant directement dans l'essai.
- Quatre semaines d'une phase d'induction du traitement : les patients directement entrés dans l'étude recevaient 2 fois par semaines des doses flexibles d'eskétamine (56 ou 84 mg) en association à un anti-dépresseur nouvellement instauré quotidiennement.
- Une phase d'optimisation du traitement de 16 semaines où les doses d'eskétamine devenaient fixes avec une administration hebdomadaire ou toutes les deux semaines.
- La phase d'entretien constitue la mise en aveugle. Les patients en rémission ont été randomisés selon un ratio 1 :1. La première cohorte continuait l'eskétamine et l'autre recevait à la place un spray nasal contenant un placebo. Cette randomisation s'est effectuée de la même manière pour les patients répondeurs. Au cours de cette phase d'une durée variable, les patients en rechute pouvaient rejoindre une étude de sécurité au long terme (SUSTAIN-3).
- A la fin de la phase d'entretien, les patients étaient suivis 2 semaines après l'arrêt du traitement.

1. Résultats :

L'objectif principal de l'étude consiste en la mesure du temps avant une rechute dans la phase d'entretien chez les patients en rémission et répondeurs. 297 patients ont été randomisé durant cette phase : 176 étaient en rémission et 121 répondait au traitement sans atteindre les critères définissant la rémission. Parmi les patients en rémission recevant de l'eskétamine, 26,7% ont rechuté contre 45,3% dans le groupe placebo. Le hazard ratio (HR) était de 0,49 avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 0,29 et 0,84 (Figure 6). La valeur de p est égale à 0,003. Les auteurs en concluent que l'eskétamine en association avec un anti-dépresseur retarde significativement la rechute chez des patients en rémission par rapport à la cohorte contrôle. Elle diminue ce risque de 51%. Le nombre de sujet à traiter atteint 6. On note que le taux de rechutes est le plus élevé dans le premier mois après l'arrêt de l'eskétamine dans le groupe placebo.

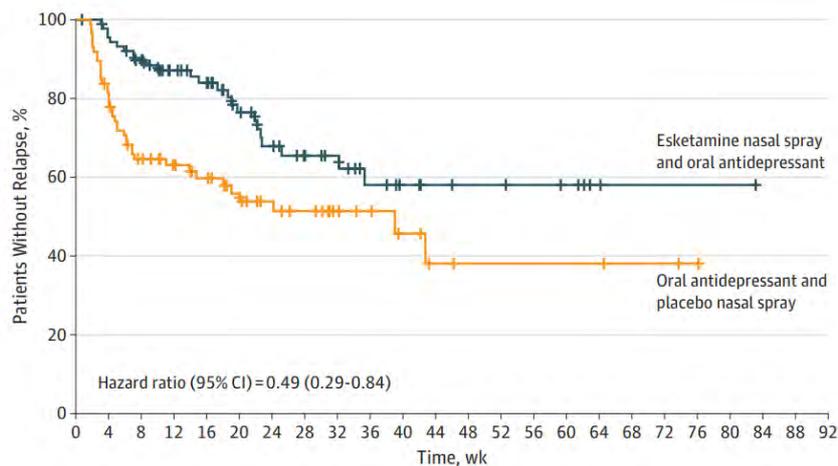


Figure 6 Pourcentage de patients ne rechutant pas au cours du temps

Concernant les patients répondeurs, la rechute touche 25,8% des sujets du groupe eskétamine contre 57,6% du groupe placebo. Avec un HR de 0,30 (CI à 95% [0,16-0,55]) l'eskétamine prévient significativement ($p < 0,001$) une rechute dans le groupe eskétamine en comparaison des patients recevant le placebo par voie nasale. Ce risque est diminué de 70%. Le nombre de sujet à traiter est de 4. Ces deux résultats démontrent que poursuivre une association d'eskétamine et d'un anti-dépresseur per os amène une prévention des rechutes supérieures et cliniquement significatives chez les patients souffrant de dépression résistante par rapport à un placebo et un anti-dépresseur après 16 semaines de traitement.

2. Discussion :

Les auteurs s'interrogent sur l'augmentation du nombre de rechute le premier mois dans la cohorte contrôle. Cette augmentation précoce pourrait évoquer un syndrome de sevrage ou un effet rebond dû au switch de l'eskétagamine vers le placebo. Avec un temps de demi-vie court et un état d'équilibre des concentrations qui n'est jamais atteint (administration toutes les 2 semaines), les auteurs pensent que ce phénomène est improbable. On retrouve des taux de rechutes similaires après l'arrêt de l'ECT. Pour eux cela reflète une plus grande vulnérabilité de rechutes chez les patients en dépression résistante recevant un seul anti-dépresseur.

7. *Essai SUSTAIN-2*

Dans cette étude en ouvert de phase III (12), la sécurité de l'eskétagamine a été mesurée pendant 1 an de manière non comparative. Des patients atteints de dépression résistante ont reçu l'association eskétagamine/anti-dépresseur oral : 1 fois par semaine pour l'eskétagamine pendant la phase d'entretien qui a duré 48 semaines. Ces patients étaient entrés directement dans l'essai ou bien transférés de l'essai de TRANSFORM-3. Ils devaient être répondeurs au traitement afin de poursuivre l'essai dans la phase d'entretien. Les effets indésirables altérant les fonctions cognitives ont été suivis grâce au Cogstate Computerised Test Battery. Ce Cogstate fournit une mesure des fonctions cognitives indépendamment de la culture du patient et n'est pas limité par son niveau éducatif. Des paramètres tels que la mémoire épisodique, la vitesse de traitement de l'information, le temps de réaction pour faire un choix sont évalués de manière répétée au cours de l'essai. Concernant l'efficacité du traitement on retrouve la mesure du changement du score MADRS entre la phase d'induction du traitement (ici l'eskétagamine est administrée deux fois par semaine) et la phase d'entretien.

1. Résultats :

Chez 90,1% (723/802) des patients un effet indésirable est observé au cours du traitement. Les cinq effets les plus fréquents sont : la somnolence, des sensations vertigineuses, les effets dissociatifs, les nausées et les céphalées. Les effets dissociatifs regroupent un ensemble de signes. En particulier, les patients ont ressenti des changements dans la perception visuelle ou

bien décrivent une sensation de déconnexion d'eux-mêmes dans le temps et l'espace. Ces effets apparaissent le jour de l'administration de l'eskétamine. L'intensité de ces effets était jugée de légère à modérée. Ils restent transitoires : l'effet s'atténuait rapidement (1,5 heures après la dose) et disparaissait le jour même. Les auteurs n'ont pas rapporté d'abus d'eskétamine, de surdosage ou bien de demandes des patients pour augmenter la fréquence d'administration.

Concernant le Cogstate, on retrouve en moyenne une amélioration ou une stabilisation du score initial pour tous les paramètres par rapport à la semaine 44. Ces données diffèrent néanmoins en fonction du sous-groupe étudié. Pour les patients âgés de moins de 65 ans on obtient des résultats similaires : une légère amélioration ou une stabilisation dans les différentes fonctions cognitives mesurées. Pour les sujets âgés d'au moins 65 ans, les auteurs observent une forte variabilité intra-individuelle dans le temps de réaction de choix. Les tâches de temps de réaction de choix sont utilisées pour explorer les facteurs physiologiques et psychologiques qui sous-tendent le comportement « stimulus-réponse ». Ce temps de réaction a commencé à augmenter dès la vingtième semaine de la phase d'entretien.

Les signes dissociatifs sont mesurés par le Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). Les items évaluent les troubles des sensations corporelles, de la perception du temps et de l'environnement, les troubles de la mémoire et le sentiment d'irréalité. Au cours de l'essai, on observe que ce score augmente rapidement après l'administration d'eskétamine. Il atteint en moyenne son maximum 40 minutes en post-dose (Figure 7). Néanmoins il revient à son niveau initial 1,5 heures après l'administration de l'eskétamine le jour même. De plus la moyenne du maximum atteint en post-dose diminue au fur et à mesure des administrations.

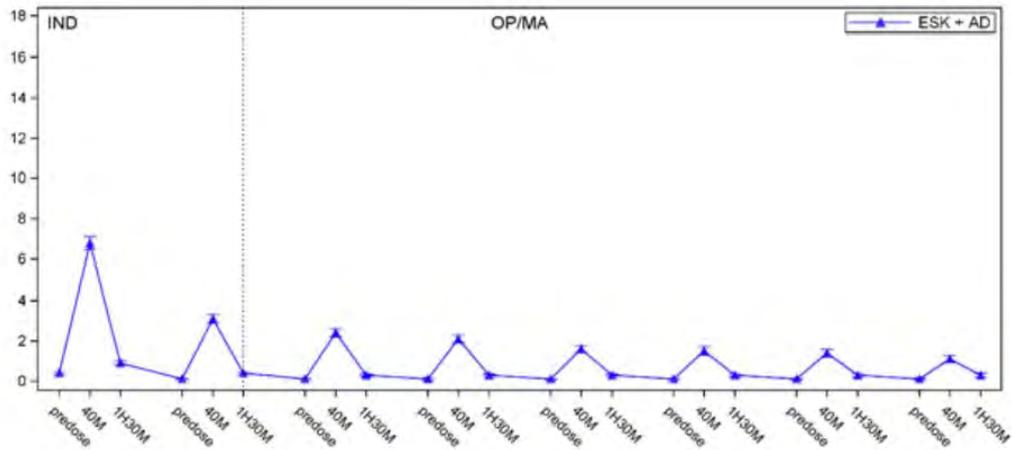


Figure 7 Évolution du CADSS mesuré après l'administration d'eskétamine

Comme dans les essais précédents, les auteurs identifient une augmentation transitoire de la pression artérielle. Durant la phase d'entretien celle-ci augmentait en moyenne de 9,2 mm Hg en systolique et de 5,9 mm Hg en diastolique. La pression artérielle mesurée avant la dose d'eskétamine n'est pas augmentée. 4,1% des patients ont subi une crise aiguë d'hypertension (TA systolique > 180 mm Hg ou TA diastolique > 110 mm Hg).

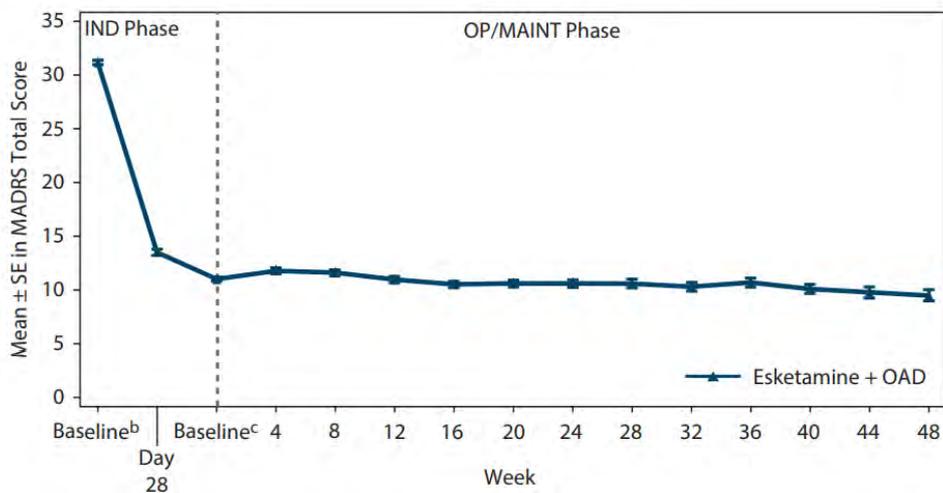


Figure 8 Changement du score MADRS au cours des 48 semaines comprenant la phase d'induction et d'entretien

Le score MADRS a diminué en moyenne de 16,4 points par rapport au score initial pendant la phase d'induction du traitement (Figure 8). Cette amélioration s'est maintenue chez les patients répondeurs ou en rémission. Ce sont ces patients qui ont pu poursuivre l'étude dans la phase d'entretien. A la fin de cette phase 76,5 % des patients sont considérés comme répondeurs à l'association eskétamine/anti-dépresseur per os.

2. Discussion :

Cet essai comprend certaines limites pour généraliser les résultats. On note l'absence d'un groupe contrôle. Les personnes dépendantes à des substances psychoactives ainsi que ceux ayant des comorbidités psychiatriques sont exclus de cet essai.

La diminution des performances dans le temps de réaction pour un choix chez les patients d'au moins 65 ans est nuancée par les auteurs. L'absence de groupe contrôle, le petit échantillon de sujets (168) pour cette catégorie d'âge et la variabilité intra-individuelle limitent l'interprétation de cet effet. De plus les domaines cognitifs plus complexes n'ont pas été altéré. Ceci suggère que ce ralentissement dans le temps de réaction est une observation isolée. Néanmoins d'autres études sont nécessaires chez cette catégorie de sujets.

Finalement l'eskétagamine associé à un anti-dépresseur per os montre un profil de tolérance et d'efficacité permettant d'entrevoir un traitement pouvant aller jusqu'à 1 an. Les effets indésirables retrouvés ici sont cohérents avec ceux des essais précédents.

8. *Avis de la Haute Autorité de Santé*

Le 18 Décembre 2019 (13) , la Commission de la Transparence a rendu public son avis sur le remboursement de la spécialité Spravato 28 mg. Celle-ci obtient un avis favorable mais dans une indication plus restreinte que celle de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) :

« Avis favorable au remboursement, en association à un ISRS ou un ISRN, chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à deux antidépresseurs différents issus de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé. »

Le laboratoire ne sollicite pas de remboursement pour les patients âgés de 65 ans ou plus. La Commission juge le service médical rendu (SMR) faible et l'amélioration du service médical rendu inexistant (niveau V). Ce choix est d'abord justifié par l'absence de comparateurs cliniques pertinents. Des alternatives au placebo étaient disponibles : l'électroconvulsivothérapie, une potentialisation du traitement par du lithium ou un autre anti-dépresseur.

Sur les 3 essais en phase d'induction, seul l'essai TRANSFORM-2 obtient un résultat statistiquement significatif pour son objectif principal. La Commission rappelle que le score MADRS a fait l'objet de peu de publications dans son utilisation en soins primaires. D'ailleurs la différence de -3,5 points entre les deux groupes semble faible après 4 semaines de traitement pour une échelle d'évaluation allant de 0 à 60 points. Les auteurs de l'essai attendaient une différence d'au moins 6 points.

Dans ce contexte de maladie chronique, les études de tolérance qui ne dépassent à ce jour les 52 semaines sont limitées. Le plan de gestion des risques identifie différents risques importants ou potentiels :

- Le risque d'usage abusif
- Les troubles dissociatifs transitoires
- La somnolence
- L'augmentation de la tension artérielle
- L'utilisation à long terme pourrait potentiellement provoquer des troubles cognitifs ainsi que des troubles de la mémoire
- L'apparition de cystites interstitielles au long terme

La supériorité du Spravato a été démontré dans une seule étude en phase d'induction. L'administration en milieu hospitalier et la surveillance post-dose peuvent impacter l'organisation des soins. La toxicité cardio-vasculaire nécessite un environnement clinique formé aux gestes de réanimation cardiaque. « En conséquence, SPRAVATO (eskétamine) n'est pas susceptible d'apporter une réponse au besoin médicale partiellement couvert. »

Chez les patients âgés de plus de 65 ans le Spravato n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique. De plus le laboratoire doit mettre à disposition des patients et des professionnels de santé des documents d'information sur la surveillance du traitement. La population cible incidente serait de 29 000 nouveaux patients par an en France. Néanmoins le nombre de patients présentant une contre-indication, refusant ou n'ayant pas accès à l'ECT n'a pu être déterminé.

La Commission souhaite évaluer le Spravato en conditions réelles via la récolte des données concernant les caractéristiques des patients, observer l'évolution de l'efficacité du traitement ainsi que les pratiques cliniques. Elle demande à être destinataire des résultats de l'essai

SUSTAIN-3 évaluant la tolérance au long terme. Début février 2021, cet essai en ouvert rassemblait 1149 patients. Elle devrait se clôturer le 31/12/2022.

9. Essai clinique avec la R-Kétamine

Dans une étude ouverte (14), 7 patients atteints de dépression résistante ont reçu une seule injection de R-kétamine à 0,5 mg/kg. Ces patients ont un score MADRS d'au moins 25 et n'ont pas répondu à 2 traitements antidépresseurs bien conduits.

Les patients poursuivent leurs traitements antidépresseurs classiques durant l'expérimentation. Le critère d'évaluation principal de l'étude est le score MADRS 24 heures après l'injection. Si le score MADRS diminue de 50% par rapport à la mesure initiale, le patient est considéré comme répondeur à la R-kétamine. En obtenant un MADRS ≤ 10 , le patient est en rémission. Le MADRS moyen est passé en 24 heures de 30,7 à 10,4 (Figure 9). Cela représente une diminution de 66% du score initial.

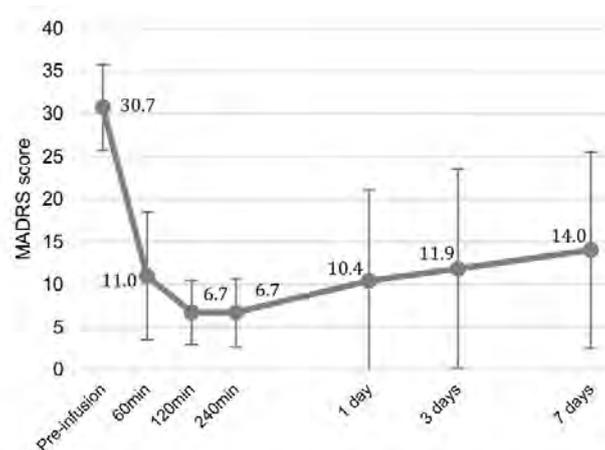


Figure 9 Evolution du score MADRS moyen au cours du temps

Ces résultats semblent meilleurs aux scores obtenus par le mélange racémique et la S-kétamine dans d'autres essais. Ils restent cohérents avec les modèles animaux. De plus les

patients n'ont pas subi d'effets dissociatifs majeurs. Néanmoins il ne faut pas sous-estimer l'effet placebo dans ce type d'étude avec un petit échantillon. Une comparaison directe chez l'Homme entre la S-kétamine et la R-kétamine nous apporterait beaucoup plus d'informations. D'ailleurs le laboratoire Perception Neuroscience développe un essai de phase I pour la R-kétamine chez des patients résistants aux traitements classiques de la dépression.

10. Le rôle de la dissociation dans l'effet antidépresseur de la kétamine

La dissociation a été définie comme « une discontinuité dans l'intégration de la conscience, de la mémoire, de l'identité, de l'émotion, de la perception, de la représentation corporelle, du contrôle moteur et du comportement ». La kétamine présente des effets dissociatifs de courte durée. Dans une revue de la littérature (15), Ballard et Zarate ont cherché une corrélation entre les effets dissociatifs et l'effet antidépresseur rapide de la kétamine.

Premièrement en 2014, une étude menée par l'équipe de Luckenbaugh a effectué une analyse de plusieurs potentiels prédicteurs de la réponse antidépressive à la kétamine. Les effets dissociatifs mesurés par le score CADSS étaient corrélés à une amélioration de la dépression 230 minutes et 7 jours après l'administration de kétamine. Ce résultat était statistiquement significatif mais le changement du score CADSS expliquait seulement une petite fraction de la variance dans la réponse antidépressive de la kétamine.

De plus, une revue systématique de huit articles publiés sur le sujet a révélé que la relation entre la dissociation et l'effet antidépresseur était variable ; seulement trois des huit des études trouvait une relation entre le CADSS ou d'autres scores de psychose et une réponse à la kétamine. Ces résultats sont attribués à plusieurs facteurs. Premièrement les effets dissociatifs de la kétamine rendent la mise en aveugle plus difficile. Néanmoins dans certains essais où le groupe contrôle recevait du midazolam afin de réduire ce biais, la kétamine montrait toujours un effet antidépresseur. Cette relation est donc inconstante.

Dans ces essais, des patients souffrant de dépressions résistantes recevaient une seule administration par voie intraveineuse pendant 40 minutes de kétamine. L'amélioration des symptômes dépressifs apparaissait dans les heures qui suivaient l'injection et pouvait durer 1

à 2 semaines. Ce modèle de début de l'effet et de sa persistance est plus probablement lié à un effet biologique de la kétamine qu'à la perte de mise en aveugle.

Concernant le CADSS, il n'est pas clair si cet outil est assez sensible pour détecter un changement rapide des effets dissociatifs. Une analyse récente de patients ayant reçu de la kétamine a suggéré que certaines expériences dissociatives n'étaient pas prises en compte par le CADSS. Ce fut notamment le cas pour l'altération du temps et de la perception sensorielle, des sensations corporelles inhabituelles, la tranquillité et la désinhibition. Les résultats inconstants obtenus avec la kétamine seraient dû à la difficulté à mesurer les patients dans un état dissociatif.

Néanmoins si une relation entre les effets dissociatifs de la kétamine et son effet antidépresseur existait, elle se serait manifestée d'une manière dose-dépendante. Dans une étude, des patients en dépression résistante ont reçus une seule injection de kétamine. On y retrouvait quatre groupe (0.1, 0.2, 0.5 et 1 mg/kg) et un groupe contrôle était traité par du midazolam. Les doses de 0.5 et 1 mg/kg ont produit une augmentation plus importante du CADSS que dans les doses plus faibles. Cependant la dose de 1 mg/kg n'a pas montré de meilleurs résultats dans l'effet antidépresseur par rapport à la dose de 0,5 mg/kg.

Les auteurs en concluent que peu de preuves démontrent une relation directe entre les effets dissociatifs de la kétamine et son action rapide dans la dépression. D'autres études sont nécessaires pour explorer d'avantage la neurobiologie des effets induit par la kétamine.

11. Extension d'Autorisation de Mise sur le Marché

Le 10 décembre 2020, le Comité des médicaments à usage humain de l'EMA a donné un avis favorable à l'extension d'AMM du Spravato dans l'indication suivante :

« co-administré avec un traitement antidépresseur oral, est indiqué chez les adultes présentant un épisode modéré à sévère de trouble dépressif majeur, comme traitement aigu à court terme, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs qui, selon le jugement clinique, constituent une urgence psychiatrique »

La prévalence rapportée d'idées suicidaires chez les patients avec un trouble dépressif majeur est de 60%. L'incidence de tentatives de suicides varie entre 10% et 20% dans cette catégorie

de patient. Ils sont souvent hospitalisés pour les protéger d'eux-mêmes. Les antidépresseurs classiques nécessitent un délai de 4 à 6 semaines pour exercer pleinement leurs effets bénéfiques. Leur utilité est limitée dans des situations d'urgence.

Cette autorisation est justifiée par les résultats de deux essais cliniques de phase III : les essais ASPIRE I (16) et ASPIRE II (17). Ils possèdent le même design d'étude. Ce sont des essais randomisés en double aveugle et multicentriques. Le changement du score MADRS 24 heures après la première administration d'un spray nasal contenant de l'eskétamine ou d'un placebo constituait un critère principal de l'efficacité du traitement. Le changement du score Clinical Global Impression of Severity of Suicidality (CGI-SS Scale) constitue le deuxième critère principal. Cette échelle d'évaluation note de 0 (pas du tout suicidaire) à 6 (les patients avec le plus grand risque de passage à l'acte) le risque suicidaire.

Les patients inclus étaient âgés de 18 à 64 ans et souffraient de troubles dépressifs majeurs. Ils présentaient un risque imminent de passage à l'acte suicidaire. Ils étaient hospitalisés dans un service d'urgence psychiatrique au moment du début de la mise en aveugle. Ils devaient accepter volontairement les normes de soins : l'hospitalisation initiale, l'optimisation de leur traitement anti-dépresseur per os ou l'instauration d'un nouvel anti-dépresseur. Dans l'essai ASPIRE I, 60,1 % des patients avait déjà réalisé une tentative de suicide : 28,1% l'avait fait le mois précédant l'entrée dans l'essai.

1. Résultats ASPIRE I :

Au total, 226 patients ont été randomisés. Les scores MADRS ont diminué que ce soit dans le groupe placebo ou le groupe eskétamine (Figure 10). 24 heures après la première administration du spray nasal, les auteurs observent une différence moyenne de 3,8 points en faveur du groupe traité à l'eskétamine. Avec un intervalle de confiance à 95% de [-6,56 ; -1,09] et une valeur de $p = 0,006$, le résultat est statistiquement significatif. L'analyse statistique a été réalisée en intention de traiter. Ce critère permet de conclure à une supériorité significative de l'eskétamine en association aux normes de soins 24 heures après son administration chez des patients dépressifs avec des idées suicidaires par rapport au groupe placebo en association avec les normes de soins dans le score MADRS.

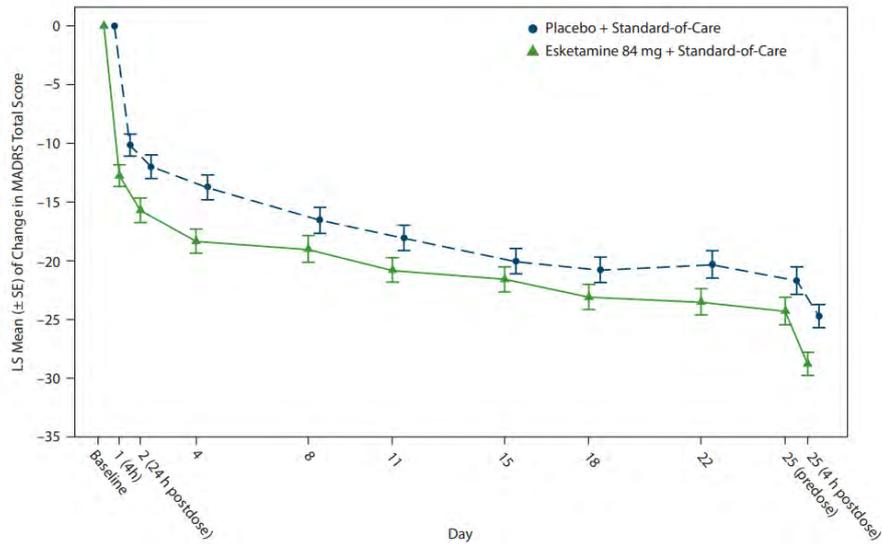


Figure 10 Variation de la moyenne des moindres carrés pour le score MADRS au cours du temps

L'eskétamine favorise la diminution du score MADRS aussi bien 4 heures après la première administration que dans toutes les autres mesures au cours de l'essai. Concernant le CGI-SS r à 24 heures, il n'y a pas de différences significatives entre les deux groupes. La différence médiane est de 0,0 avec un intervalle de confiance à 95% de [-1,00 ; 0,00] et une valeur de $p=0,107$.

2. Résultats ASPIRE II :

Ici 230 patients ont été randomisés. 24 heures après la première administration du spray nasal le score MADRS a diminué de manière plus importante dans le groupe eskétamine. La différence moyenne entre les deux groupes atteignait 3,9 points. Avec un intervalle de confiance de [-6,60, -1,11] et une valeur de $p= 0,006$, les différences observées sont statistiquement significatives. Cela permet de conclure à la supériorité de l'association de l'eskétamine et des normes de soins dans la diminution du score MADRS 24 heures après le début du traitement face à une association d'un placebo et des normes de soins. La différence entre les deux groupes était déjà observable 4 heures après la première dose. On retrouve une différence moyenne de 4,2 points en faveur de l'eskétamine. Au cours du reste de l'essai, les mesures du score MADRS ont toujours favorisé numériquement le groupe traité avec de l'eskétamine.

Dans le score d'évaluation du risque suicidaire (CGI-SS r) les différences observées ne sont pas statistiquement significatives.

3. Discussion :

Les auteurs reconnaissent que des biais méthodologiques entourent cet essai de phase III. L'hospitalisation initiale est un des facteurs contribuant à l'atténuation des idées suicidaires. Le nombre de visites médicales (plus fréquentes) et l'attention du personnel médical envers cette catégorie de patient plus vulnérable y contribue. Cette construction de l'essai est évidemment motivée par des raisons éthiques. Dans les 2 cohortes de patient, l'usage de benzodiazépines était autorisé pendant la phase de mise en aveugle. La durée d'hospitalisation est dépendante des protocoles de chaque centre d'évaluation. Ces biais régionaux ont pu également impacter les résultats. Afin d'éviter d'autres biais dans la mesure des critères de jugement, les évaluateurs n'étaient pas impliqués dans les soins.

Au cours de l'essai ASPIRE II, 3 patients dans chaque bras de l'essai ont réalisé une tentative de suicide pendant la phase de mise en aveugle (25 jours). Par rapport à la population étudiée ici (vulnérables et fragiles), les auteurs considèrent ce nombre comme étant faible. Ils ajoutent que les différences observées grâce à l'eskétamine face au groupe placebo sont notables. Ces résultats suggèrent que l'eskétamine en spray nasal pourrait répondre au besoin non satisfait des antidépresseurs d'action rapide chez des patients dépressifs avec des idées suicidaires et/ou une intention de passer à l'acte.

PARTIE II : ETUDES PRE-CLINIQUES

1. Propriétés pharmacodynamiques de la Kétamine

La kétamine est un antagoniste non compétitif du récepteur canal NMDA au L-glutamate. Ce récepteur est composé de 4 sous-unités, 2 sous-unités GluN1 et 2 sous-unités GluN2 (GluN2A et GluN2B) (Figure 11). Physiologiquement, ce canal est fermé par la présence d'un ion Mg^{2+} empêchant l'entrée d'ions Na^+ et Ca^{2+} . Même si le glutamate se fixe sur le récepteur, celui-ci reste bloqué par le Mg^{2+} . Seule une dépolarisation permet la dissociation Mg^{2+} de son site de liaison. Après ouverture du canal, un ion Na^+ et un ion Ca^{2+} passent du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire via le pore formé par les différentes sous-unités en échange d'un ion K^+ . De plus l'activation du récepteur NMDA ne se fait qu'après la liaison simultanée du glutamate sur la sous-unité GluN2 et de son co-agoniste, la glycine sur GluN1. La kétamine se lie sur un site allostérique : le site de liaison à la PCP (Figure 11).

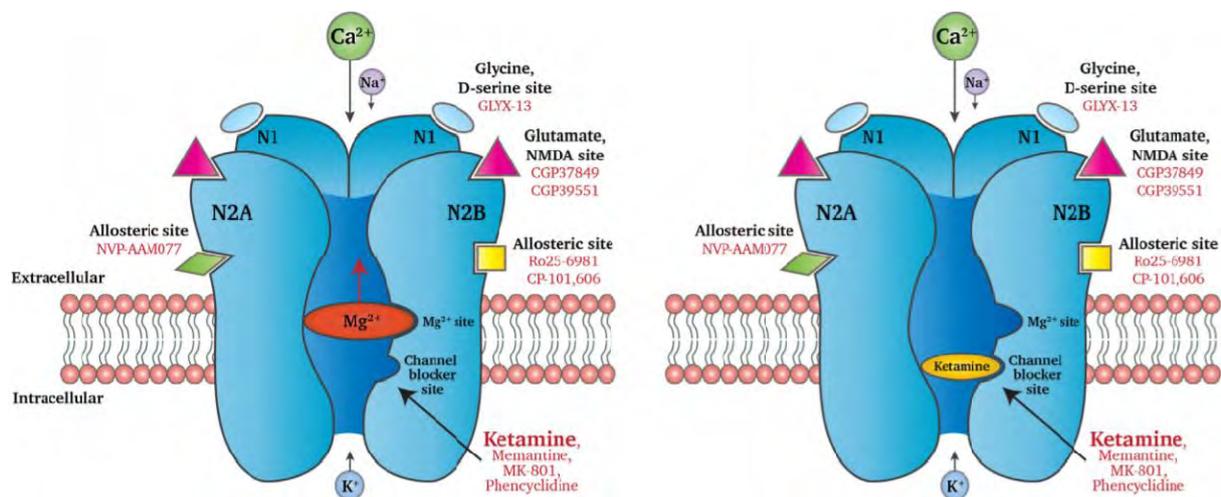


Figure 11 Structure du récepteur NMDA et de ses différents sites de liaison

La kétamine contient un mélange racémique de R-kétamine et de S-kétamine.

L'affinité de ces deux énantiomères vis-à-vis du récepteur NMDA sont bien différentes. Les études de déplacement-compétition réalisées sur des neurones corticaux de rats indiquent que l' S-kétamine présente un K_i de 0,30 μM contre 1,40 μM pour la R-kétamine. Cela signifie que l'énantiomère S est environ cinq fois plus d'affin pour ce récepteur que l'énantiomère R. La kétamine est un anesthésique dissociatif. Elle ne donne pas un état d'inconscience totale mais se caractérise par une catatonie, catalepsie et amnésie. Chez l'Homme, la concentration sérique qui cause la moitié de la diminution maximale dans les oscillations encéphalographiques (IC_{50}) est de 800 ng/mL avec la S-kétamine alors que la R-kétamine a un IC_{50} de 2000 ng/mL contre 1800 ng/mL avec le mélange racémique.

Comparé aux autres antagonistes du NMDA, les études de liaison au récepteur nous informent sur le profil unique de la kétamine. L'équipe de Lord (18) a utilisé la technique d'autoradiographie ex vivo sur hippocampe de souris à l'aide du [³H]MK-801, un autre bloqueur de canal non sélectif du récepteur NMDA et du [³H]-ifenprodil, un antagoniste sélectif de la sous-unité GluN2B. Les souris ont été traitées par voie sous-cutanée avec du CP101,606, du Ro 25-6981, de l'ifenprodil, de l'éliprodil, du MK-801, de la mémantine ou de la kétamine. Les auteurs rapportent un taux d'occupation des récepteurs supérieur à 50 % avec la kétamine et la mémantine en utilisant le [³H]MK-801 alors qu'il reste négligeable avec l'ifenprodil (Figure 12). Ces deux ligands présentent donc une faible affinité pour la sous-unité GluN2B. En termes de cinétiques, il apparaît que la kétamine a un taux d'occupation du récepteur NMDA maximal 15 minutes après son administration et que ce taux devient presque nul en 1 heure. Cette liaison transitoire des sites de liaison différencie la kétamine de la mémantine dont le temps d'occupation est plus long. (Fig. 12)

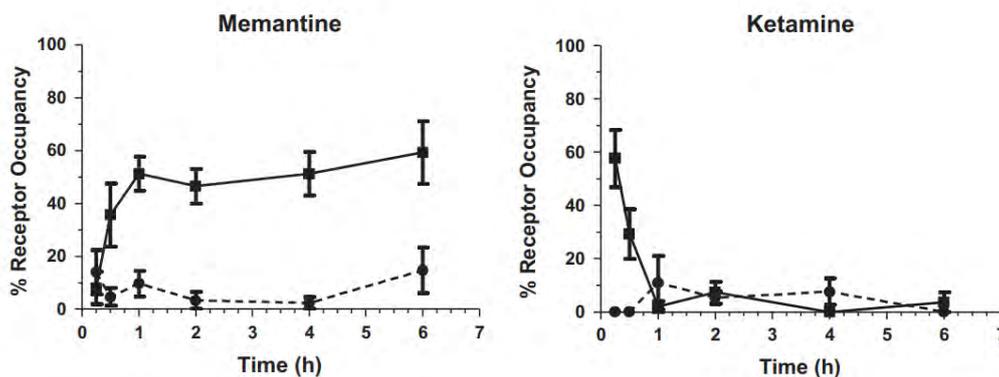


Figure 12 Taux d'occupation des récepteurs en fonction du temps (traits continus en présence [³H]MK-801 / traits discontinus en présence de [³H] ifenprodil)

En accord avec les données cliniques, la kétamine a démontré son effet antidépresseur rapide et persistant dans plusieurs modèles animaux de dépression. Par exemple, dans le modèle de résignation acquise (ou learned helplessness) chez le rat (19), la kétamine (10 mg/kg) induit un effet antidépresseur durable se maintenant pendant 72 heures après l'administration d'une dose unique. L'état de stress est provoqué dans ce modèle par des chocs électriques imprévisibles pendant plusieurs jours. Le comportement impuissant de l'animal est évalué par la latence pour appuyer sur un levier ou franchir une porte. En accord avec ces résultats, dans le modèle de stress chroniques modérés imprévisibles (20) (chronic unpredictable mild stress)

qui induit différents symptômes dépressifs chez le rongeur, une dose unique de kétamine (10 mg/kg) a également produit un effet de type antidépresseur rapide et persistant. Enfin ces effets bénéfiques ont été observés dans un modèle basé sur l'application de stress (shock-induced depression) (21) dans lequel la kétamine (5 et 10 mg/kg) atténue de manière significative la résignation des animaux évaluée dans le test de nage forcé (Forced Swim Test ou FST).

2. Influence de la stéréochimie

L'énantiomère pur de type S de la kétamine a été vu comme l'isomère le plus actif au regard de son affinité et de sa plus grande capacité d'anesthésie. Le laboratoire Janssen-Cilag avait choisi l'eskétamine en tant que médicament candidat. En effet l'inhibition pharmacologique du récepteur NMDA semblait jouer un rôle crucial dans l'effet antidépresseur. L'influence de la stéréochimie a été évaluée par des essais pré-cliniques comparant directement la S-kétamine à la R-kétamine.

Dans une étude originale, l'équipe de Chang (22) a utilisé des souris stressées à l'aide du modèle de défaite sociale chronique (ou chronic social defeat stress : CSDS). Ce modèle consiste à exposer des souris naïves dans leur cage à une souris agressive 10 minutes par jour pendant 10 jours. Durant les 24 heures restantes, les deux souris sont placées dans une même cage séparée par un plexiglas perforé. Celui-ci permet un contact visuel, olfactif et auditif entre les 2 souris. Le onzième jour, un test d'interaction sociale est effectué pour discriminer les souris sensibles au CSDS. Face à la souris agressive, on mesure le temps passé dans une zone d'interaction avec ou sans l'agresseur. Un ratio temps passé dans la zone d'interaction avec l'agresseur sur le temps passé sans l'agresseur ≤ 1 indique que la souris est sensible au CSDS. Sur 400 souris, environ 70-80 % sont sensibles. Elles ont été ensuite randomisées dans les 4 groupes recevant une solution saline, la R,S-kétamine, l'R-kétamine ou l' S-kétamine.

L'injection des différents stéréoisomères et du mélange racémique a été réalisé en utilisant la voie intra-nasale. Différents tests comportementaux ont été ensuite utilisés pour caractériser les effets antidépresseurs éventuels de ces différents agents pharmacologiques.

Tout d'abord, dans le test de suspension caudale (Tail Suspension Test ou TST) qui évalue le temps d'immobilisation des souris comme un reflet de leur résignation, les auteurs montrent que la R-kétamine et le mélange racémique atténue significativement le temps d'immobilisation alors que la S-kétamine le fait de manière moindre (Figure 13). Ces résultats soulignent le fait que la S-kétamine exerce des effets de type antidépresseurs moins marqués que la R-kétamine ou le mélange racémique.

Basé sur le même principe, le test de nage forcée a également été utilisé pour tester les effets bénéfiques des différents énantiomères de la kétamine. Dans ce test, les 3 traitements diminuent significativement le temps d'immobilisation 2 jours après l'injection, ce qui signifie un effet type antidépresseur (Figure 13). Les souris ont également été soumises au test de préférence au glucose qui évalue l'état hédonique/anhédonique des animaux un autre symptôme dépressif. Les auteurs montrent que le groupe traité par la R-kétamine a une préférence pour le glucose 7 jours après l'injection significativement plus grande que les deux autres substances. Les auteurs observent également que l'effet de la R-kétamine soit plus prolongé (Figure 13). Finalement on peut classer l'efficacité des différents agents dans le modèle murin CSDS comme suit : R-kétamine > (R,S)-kétamine > S-kétamine. La R-kétamine avait déjà montré une meilleure activité antidépressive et de plus longue durée dans d'autres modèles de dépression animaux. Par exemple, la R,S-kétamine et la R-kétamine montrait un effet anti-dépresseur chez des souris ayant reçues des doses répétées de corticostérone alors que la S-kétamine n'en avait pas. Cette étude est la première a comparé directement la R,S-kétamine et ses deux énantiomères après administration intra-nasale.

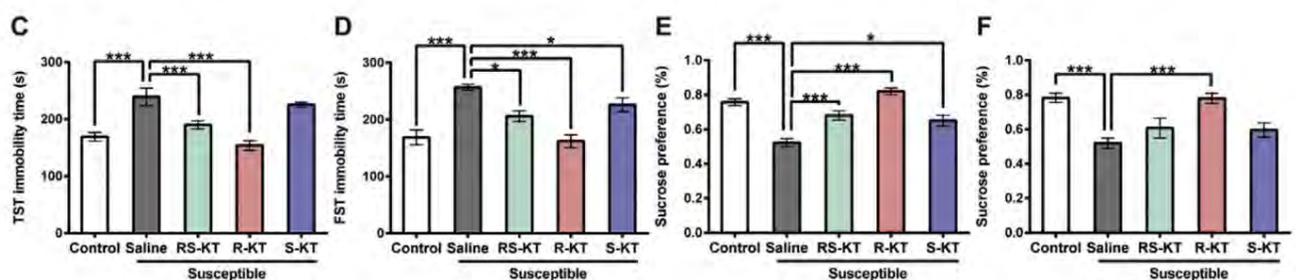


Figure 13 Résultats des différents tests comportementaux * : $p < 0,05$ / ** : $p < 0,01$ / *** : $p < 0,001$

Les auteurs ont ensuite mesuré les effets indésirables grâce à trois tests comportementaux. L'évaluation de l'activité motrice s'est faite sur 60 minutes. Avant d'injecter les produits, les souris s'habituait à la cage durant 60 minutes. Les souris recevaient les différents composés

par voie intra-nasale 10 mg/kg, 20 mg/kg ou 40 mg/kg de produits. La R,S-kétamine et la S-kétamine augmente significativement l'activité motrice en comparaison du groupe recevant une solution saline. Au dosage de 40 mg/kg, l'augmentation de l'activité locomotrice par la S-kétamine reste supérieur à la R,S-kétamine et la R-kétamine. Aucune dose de R-kétamine n'altère l'activité motrice.

Le test de l'inhibition de la pré-pulsion permet d'évaluer les capacités à filtrer les informations inutiles d'un organisme. Physiologiquement un pré-stimulus plus faible (la pré-impulsion) inhibe la réaction à un stimulus puissant (impulsion). Ici les stimuli sont acoustiques. La perte de l'inhibition de la pré-pulsion est observée dans des maladies comme la schizophrénie ou la maladie d'Alzheimer. La R-kétamine n'a pas d'effet significatif sur ce test. En revanche la S-kétamine diminue l'inhibition de la pré-pulsion dans tous les différents niveaux sonores et d'une manière concentration dépendante en comparaison au groupe recevant une solution saline.

Les auteurs utilisaient des doses répétées de kétamine injectée par voie intra-nasale pour évaluer son effet dans le test de préférence placé (Conditioned Place Preference ou CPP). L'objectif était de mesurer le temps passé dans un environnement préalablement associé à une substance, indiquant le renforcement positif de celle-ci. Le mélange racémique et la S-kétamine augmente ce temps mais pas la R-kétamine. Le potentiel d'effets indésirables chez des souris CSDS apparait plus marqué avec la S-kétamine qu'avec le mélange racémique ou la R-kétamine.

Finalement cette étude suggère que la R-kétamine présente une activité antidépressive plus persistante que la S-kétamine et un profil favorable d'effets indésirables. De plus la puissance de l'effet antidépresseur n'est pas corrélée à l'affinité vis-à-vis du récepteur NMDA.

On retrouve des résultats similaires dans d'autres modèles animaux de dépression (souris et rats) recevant cette fois l'injection de kétamine par voie intra-péritonéale. Par exemple, Fukumoto et al (23) ont été les premiers à démontrer l'effet antidépresseur de la kétamine chez des animaux ne répondant pas aux traitements conventionnels. Ils ont ensuite déterminé les concentrations des différents stéréoisomères dans le cerveau et le liquide cébrospinal (Figure 14). Aucune inversion chirale n'a été observée. Les auteurs ne retrouvent pas de produits 24 heures après l'injection. Une concentration maximale pour les deux stéréoisomères en 0,25 heures dans le liquide cébrospinal a été observée. Les niveaux de produits dans le liquide cébrospinal devraient refléter le degré d'exposition responsable de

l'effet pharmacodynamique. Il n'existe pas de différences significatives entre les niveaux de concentration de R-kétamine et S-kétamine. L'effet plus persistant de la R-kétamine n'est donc pas dû à une demi-vie plus longue.

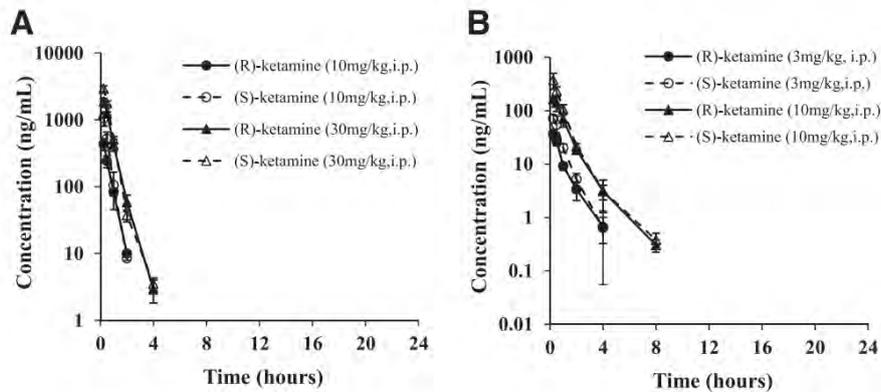


Figure 14 Profil des concentrations plasmatiques chez la souris (A) et le rat (B)

Néanmoins l'augmentation de l'activité locomotrice observée avec la S-kétamine ne reflète pas nécessairement sa capacité à induire des effets psychostimulants chez l'Homme. Les mécanismes d'action précis de la R-kétamine restent inconnus. La R-kétamine ayant une faible affinité pour les récepteurs NMDA et une persistance d'action plus grande que la S-kétamine, l'inhibition du récepteur NMDA ne jouerait pas un rôle clé.

3. Données Pharmacocinétiques et effets antidépresseurs des métabolites

3.1 Absorption-Distribution-Métabolisation-Elimination :

La biodisponibilité du mélange racémique est limitée par voie orale. Elle varie entre 16 et 29 % de la dose ingérée. La concentration maximale est atteinte en 20 à 120 minutes par cette voie. Pour la S-kétamine (24), elle est seulement de 8-11 % dû à l'effet de premier passage hépatique. Avec 45 à 50 % de biodisponibilité, la voie intra-nasale apparaît avantageuse puisqu'elle permet d'éviter ce premier passage hépatique. La distribution est rapide vers les tissus perfusés. La R,S-kétamine a un large volume de distribution de 3-5 L/kg.

La kétamine subit en premier une déméthylation via le CYP 3A4 et 2B6 (Figure 15). Cette réaction est stéréosélective puisque le CYP 3A4 déméthyle plus vite la S-kétamine que la R-kétamine. Le CYP 2B6 le fait de manière équivalente. La norkétamine produite est ensuite hydroxylée. L'hydroxynorkétamine (HNK) représente le métabolite prédominant retrouvé dans le plasma. La N-déméthylation et l'hydroxylation sont les voies majoritaires des phase I du métabolisme. Une voie minoritaire produit de la dihydronorkétamine (DHNK) à partir de la norkétamine via le CYP 2B6 ou par une voie encore non définie indépendante des cytochromes. On obtient un temps moyen pour atteindre la concentration maximale de norkétamine en 1,33 heures et en 3,83 heures pour la DHNK ET l'HNK.

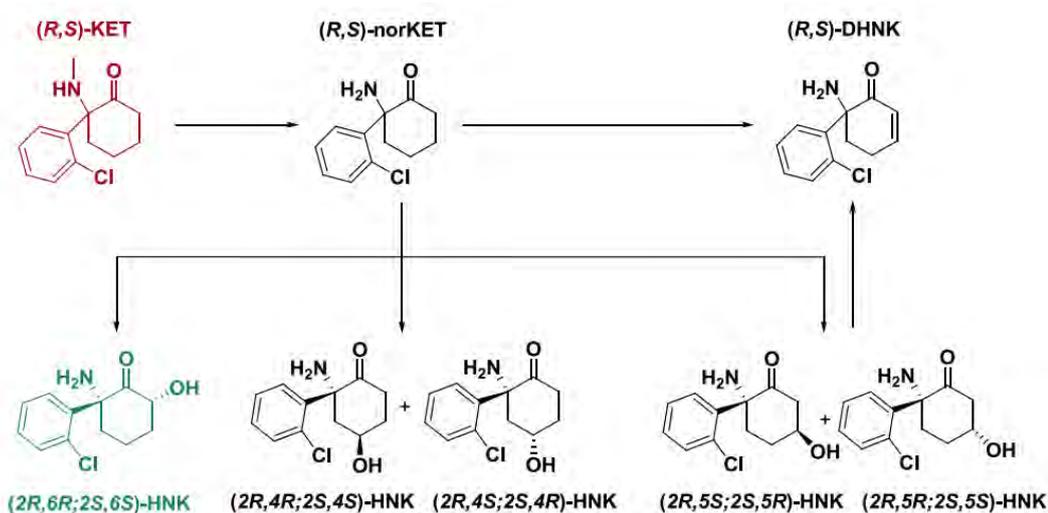


Figure 15 Voies de métabolisation majoritaires de la kétamine

Un jour après une injection de kétamine, on ne retrouve plus de traces dans le plasma. Sa demi-vie est de 2 à 4 heures. La S-kétamine a un temps de demi-vie de 5 heures. La DHNK et l'HNK persistent pendant 3 jours. Son élimination se fait à 80 % sous forme d'hydroxycétamine

et d'HNK glucuroconjuguées dans la bile et les urines. L'HNK a été décrite au début tel un métabolite inactif puisqu'elle n'induisait pas d'anesthésie. Ce n'est que récemment que son activité in vivo a été démontrée. C'est aussi le cas de la S-Norkétamine (S-NK).

3.2 (2R,6R)-Hydroxynorkétamine :

L'équipe de Zanos (25) s'est intéressée au mécanisme d'action de la R-HNK dans la dépression. Des souris C57BL/6J ont été utilisés. Ils ont conclu que la production de ce métabolite à partir de la R,S-kétamine est en partie nécessaire pour produire un effet rapide et persistant chez les rongeurs. Cependant cette affirmation n'est pas recevable si le produit injecté au départ est de la R-kétamine. La R-HNK est produite via l'action de cytochromes. En présence d'inhibiteurs de cytochromes tels que la ticlopidine et la 1-aminobenzotriazole (26), la R-kétamine exerce toujours son activité.

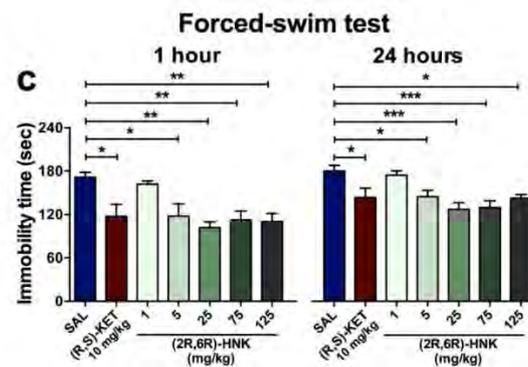


Figure 16 Mesure du temps d'immobilisation dans le FST*: $p < 0,05$ / **: $p < 0,01$ / ***: $p < 0,001$

La R-HNK ne déplace pas le [^3H] MK-801 in vitro de son site de liaison au récepteur NMDA. En effet son affinité est faible pour le récepteur NMDA ($K_i > 10 \mu\text{M}$). Son action dépend plutôt de l'activation du récepteur AMPA. En injectant du NBQX (antagoniste AMPA) en prétraitement, la R-HNK n'induit plus d'effets antidépresseurs. Le profil d'effets indésirables est en faveur de la R-HNK en comparaison de la R,S-kétamine chez l'animal. Même à forte dose (375mg/kg), elle n'est pas à l'origine de changement significatif de l'activité locomotrice. Elle agit aussi en promouvant la neuroplasticité. La découverte de l'activité antidépressive de la R-HNK laisse percevoir la possibilité de nouveaux antidépresseurs plus sûrs. En effet, la R-HNK était en phase I de son développement en 2019.

Dans le FST, la R-HNK diminue significativement le temps d'immobilisation des souris par rapport à la solution saline de contrôle (Figure 16). Cette diminution est dose-dépendante et s'obtient aussi bien en 1 heure que 24 heures après l'injection. D'autres études avaient

démonstré cet effet antidépresseur. Cependant la R-HNK ne produit pas d'effet bénéfique chez des souris CSDS et LPS induites. Pour rappel, la R-kétamine est efficace dans ces deux modèles murins de dépression. Ces différents résultats n'ont pas pour l'instant d'explications claires. Les résultats obtenus devraient dépendre des races de rongeurs ainsi que des conditions d'expérimentations. Des comparaisons directes entre la R-kétamine et l'HNK seraient utiles pour comprendre ces écarts.

3.3 S-Norkétamine :

La S-Norkétamine a une affinité plus faible pour le récepteur NMDA ($K_i=1,70 \mu\text{mol/L}$) que la S-kétamine. Néanmoins elle possède un effet antidépresseur rapide et persistant. Dans un essai pré-clinique, Yang et son équipe (27) ont comparé l'effet antidépresseur de la S-NK et la R-Norkétamine (R-NK) ($K_i=13 \mu\text{mol/L}$). Des souris CSDS et LPS induites ont été testé aux différents tests comportementaux. Des doses de 2,5, 5 et 10 mg/kg de S-NK ont été injectées. La dose de R-NK était soit de 5, 10 ou 20 mg/kg. Pour le modèle LPS, la S-NK diminue significativement l'augmentation du temps d'immobilisation dans le FST pour des dose 5 et 10 mg/kg. La R-NK le fait uniquement pour une dose de 20 mg/kg. Chez les souris CSDS, la S-NK (10 mg/kg) diminue significativement le temps d'immobilisation un jour après l'injection dans le FST. Ce temps d'immobilisation est d'environ 300 secondes pour la R-NK (10 mg/kg) contre environ 200 pour son énantiomère. Concernant la mesure de l'activité locomotrice, on ne retrouve pas de différences significatives. Le profil pharmacocinétique est néanmoins un peu différent. À la suite d'une seule injection à 10 mg/kg, les concentrations dans le plasma, le cerveau et le fluide cérébro-spinal est plus grand avec la S-NK. Ses concentrations ne dépassent pas le double de celles de la R-NK. Il est peu probable que ces écarts pharmacocinétiques soient responsables des résultats différents dans les tests comportementaux. Ces données suggèrent la supériorité de la S-NK vis-à-vis de la R-NK dans deux modèles de dépression murins.

La S-NK à hautes dose (20-40 mg/kg) élève la locomotion de manière dose dépendante. L'hyperactivité locomotrice revient vite à un niveau normal. Le test de conditionnement de place n'est pas altéré. Elle ne cause pas de déficit à la PPI. La S-kétamine le fait de manière significative pour des bruits à 77 et 81 dB. Dans cet essai pré-clinique, la S-NK apparait plus sûr que la S-kétamine. Néanmoins elle est moins puissante en comparaison à la R-kétamine. Le mécanisme d'action de la S-NK a été étudié chez ces souris. En prétraitement avec du NBQX, la S-NK reste active. L'ANA-12 (un antagoniste du TrkB) bloque son effet. La S-NK agirait via la

voie du BDNF. Son action ne dépendrait pas d'une activation des récepteurs AMPA contrairement à la R,S-kétamine et ses énantiomères.

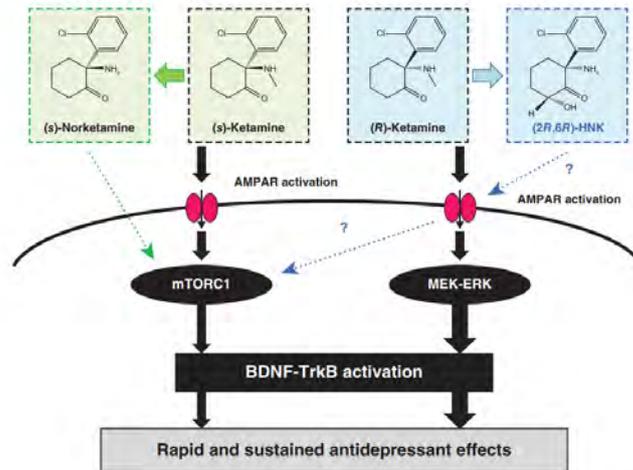


Figure 17 Proposition des mécanismes cellulaires induits par les énantiomères de la kétamine et ses métabolites actifs

Finalement certains métabolites de la kétamine auraient un potentiel thérapeutique dans la dépression (Figure 17). Ils obtiennent une action antidépressive rapide et persistante via des mécanismes cellulaires un peu différents. La S-kétamine et la R-kétamine agissent via l'activation du récepteur AMPA. Avec la S-NK, le récepteur AMPA ne rentre pas dans voie de signalisation. Pour la R-HNK, la voie de signalisation MEK-ERK exacte est encore inconnue. Il serait intéressant de comparer directement ces métabolites à la S-kétamine d'autant plus qu'ils ont un profil d'effets dissociatifs plus sûr dans des modèles murins. La découverte des mécanismes cellulaires précis permettrait le développement de nouvelles molécules.

4. Relation structure-activité

La kétamine est une cétone d'une arylcycloalkylamine, d'où son nom « ket-amine ». C'est une famille de composé chimique très large. Ces composés produisent typiquement une anesthésie ainsi que des effets dissociatifs et hallucinatoires. Aux vues du potentiel d'abus, la chimie clandestine a synthétisé de nombreux dérivés comme la méthoxétamine.

La S-kétamine est la première molécule introduite sur le marché depuis presque 30 ans avec un mécanisme d'action différent dans la dépression. Peu de choses sont connues sur comment sa structure chimique impacte sa capacité à promouvoir la synaptogénèse. En 2020, une étude (28) sur la relation structure-activité a permis de définir la structure minimale pour induire une plasticité neuronale. Ce pharmacophore est composé d'un cycle aromatique séparé d'un atome d'azote par une liaison courte (Figure 18). Grâce à ces informations, les chercheurs ont synthétisé de la N,N-diméthylaminoisotryptamine (isoDMT). Elle permet une plasticité neuronale mais avec des effets hallucinatoires moindre que son homologue structural, le N,N-diméthyltryptamine (DMT).

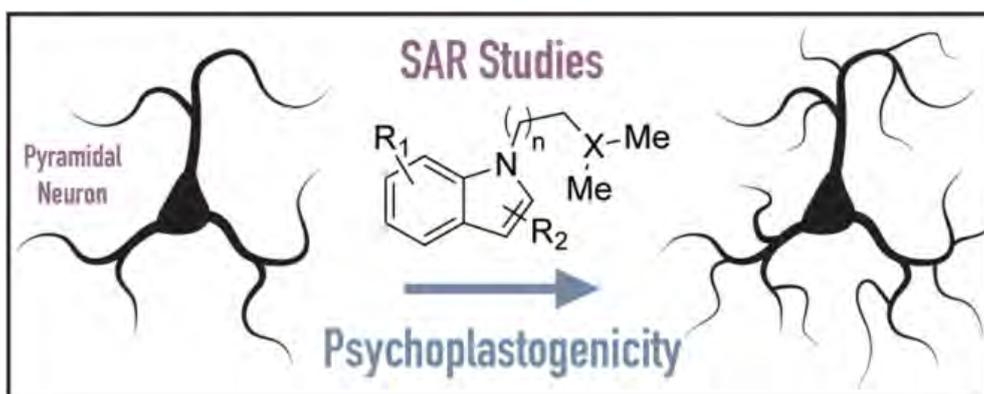


Figure 18 Structure du pharmacophore nécessaire pour un effet psychoplastogène

Ce groupe de petites molécules fait partie d'une classe de médicaments et de molécules expérimentales appelés psychoplastogènes. Une molécule psychoplastogène doit produire un changement mesurable dans la plasticité neuronale : un changement de la croissance neuronale, de la densité dendritique, du nombre de synapse... Cela s'effectue dans une courte de période allant de 24 à 72 heures. L'effet doit persister bien après l'administration du produit. La scopolamine (alcaloïde tropanique) possède également cette capacité. D'ailleurs la structure même du DMT constitue le noyau structural central d'autres molécules psychodysléptiques telles que la psilocybine et l'acide lysergique diéthylamide (LSD). Le DMT

démontre une activité antidépressive chez le rongeur. Néanmoins sa synthèse nécessite plusieurs étapes dans des conditions de pression et de température difficiles. L'iso-DMT a pour avantage d'être synthétisé dans des conditions plus simples. Mais les effets psychodysléptiques freinent leur utilisation clinique dans la dépression. Un certain nombre de laboratoires et des centres de recherches académiques poursuivent l'objectif de développer un candidat médicament avec une meilleure tolérance.

5. Mécanisme d'action

La revue de pharmacologie de Pham et Gardier de 2019 (29) s'intéresse aux différents mécanismes cellulaires et moléculaires sous tendant les effets d'une injection unique de kétamine. Les données recueillies s'appuient sur des souris BALB/cJ connues pour leurs phénotypes innés de type anxio/dépressif. Ces données portent sur les effets de la kétamine sur les neurotransmissions dans le cortex médian pré-frontal (mPFC), une zone cérébrale connue pour son implication dans les troubles de l'humeur.

Hypothèses mécanistiques :

1) Stimulation de la neurotransmission monoaminergique :

Une hypothèse concernant le mécanisme d'action de la kétamine repose naturellement sur son interaction avec le système sérotoninergique. Différentes études, notamment de microdialyse intracérébrales, montrent que la kétamine augmente les concentrations extracellulaires en 5-HT dans différentes régions du système nerveux central. Cette augmentation dans le mPFC est corrélée positivement avec l'augmentation du temps de nage dans le FST chez des mâles BALB/cJ.

Ces résultats suggèrent donc que les effets bénéfiques de la kétamine reposent, du moins en partie, sur une activation du système sérotoninergique. En effet un prétraitement par de la para-chlorophenylalanine (un inhibiteur de la tryptophane hydroxylase : enzyme impliquée dans la synthèse de 5-HT), prévient les effets antidépresseurs de la kétamine. Le mPFC est une zone cérébrale qui possède de nombreuses projections vers le noyau dorsal du Raphé (DRN), le principal noyau sérotoninergique du cerveau.

De manière intéressante, il a été proposé que la kétamine pourrait agir via ses projections corticales se projetant vers le noyau dorsal du Raphé. En particulier, des données neurochimiques montrent que l'augmentation des concentrations extra-cellulaires de 5-HT induite par la kétamine serait la conséquence d'une augmentation préalable de glutamate dans le mPFC comme nous le verrons dans la partie suivante.

Afin d'expliquer ces effets sur le tonus sérotoninergique, deux hypothèses ont été formulées : une activation directe via des récepteurs AMPA ou une indirecte via les interneurons GABAergiques.

Dans la première hypothèse, la kétamine bloquerait les récepteurs NMDA situés des neurones GABAergiques qui contrôlent l'excitabilité des cellules pyramidales excitatrices du mPFC. Cela aboutit à une désinhibition de celles-ci par la kétamine (notamment via l'action de l'HNK) et donc un tonus exciteur sur les neurones 5-HT du DRN où les neurones glutamatergiques pyramidaux se projettent. Localement, le glutamate stimulerait les récepteurs AMPA situés sur les neurones sérotoninergiques facilitant ainsi la libération de 5-HT dans les aires de projection.

Dans la deuxième hypothèse, des interneurons GABAergiques contrôleraient les neurones sérotoninergiques du DRN. En effet les cellules pyramidales du mPFC sont connus pour se projeter sur les interneurons GABA dans le DRN. Ces cellules pyramidales enverraient un potentiel d'action exciteur aboutissant à une libération de GABA vers les neurones sérotoninergiques du DRN. Cela pourrait expliquer une diminution ou une stabilisation de l'activité neuronale sérotoninergique du DRN après une injection de kétamine. La libération de 5-HT dans le mPFC ne serait pas accélérée mais la kétamine pourrait toujours maintenir indirectement les concentrations synaptiques en 5-HT en diminuant la recapture de 5-HT en bloquant le transporteur SERT. En effet, différentes données de la littérature soulignent le fait que la kétamine présente une affinité pour le SERT (30).

En accord avec cette seconde hypothèse, il a été montré que la paroxétine, un puissant inhibiteur du SERT perd sa capacité à se lier à cet élément moléculaire en présence d'une dose unique de kétamine.

Une étude de microdialyse intracérébrale in vivo (31) nous permet d'apprécier un peu mieux l'action de la R-kétamine sur les monoamines et la sérotonine dans le mPFC. Les auteurs ont utilisé dans cette étude des souris normales et déprimées suite à l'injection de lipopolysaccharide (LPS), une endotoxine bactérienne connue pour provoquer une neuroinflammation dans les circuits des émotions et donc responsable de comportements de type anxio/dépressifs. La R-kétamine induit une libération de 5-HT significativement plus importante que la S-kétamine. Cette augmentation est indépendante des récepteurs AMPA. De plus la S-kétamine augmente les niveaux de dopamine (DA) contrairement à la R-kétamine. Il a été proposé que l'augmentation de DA par la kétamine serait responsable des effets psychodysléptiques. La R et S-kétamine libèrent de la noradrénaline de manière équivalente.

2) Stimulation de la plasticité synaptique dépendante du BDNF

Des récepteurs NMDA ont été identifiés sur les neurones glutamatergiques. Son inhibition pharmacologique par la kétamine pourrait diminuer la phosphorylation du facteur d'élongation eucaryote 2 (eEF2) (32) ce qui aurait pour conséquence de favoriser la traduction du facteur neurotrophique du cerveau, le Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) connu pour son rôle majeur dans l'efficacité des antidépresseurs (33). Différentes données montrent que la kétamine favorise l'augmentation de synthèse du BDNF mais que celle-ci n'est pas observée au-delà des 24 heures après l'injection. Le BDNF est un facteur de croissance (34) impliqué dans les processus de plasticité cérébrale dont la prolifération, différenciation et maturation des neurones chez l'individu adulte. Cet effet neurotrophique du BDNF semble primordial dans la réponse antidépressive. En accord avec cette hypothèse, il a été montré que l'effet antidépresseur rapide et persistant de la kétamine est perdu chez des souris privées de BDNF ou de son récepteur TrkB.

On sait que le BDNF régule au moins 3 voies de signalisation : celle de la phospholipase C, de la MAP kinase et celle de la cible de la rapamycine chez le mammifère (mTOR). L'effet antidépresseur de la kétamine nécessite l'activation de la voie du mTOR dans le mPFC. Cette voie est dépendante des récepteurs AMPA. De manière intéressante, il existe un polymorphisme génétique du gène codant le BDNF. Les souris Met66Met, modèle murin de cette mutation, présentent une diminution de l'effet de la kétamine comparées aux souris porteuses des allèles fonctionnels Val66Val et Val66Met.

Dans une étude récente (35), l'équipe de Moda-Sava et collaborateurs s'est penchée sur le rôle de la kétamine dans la plasticité cérébrale et notamment la formation de nouvelles épines dendritiques dépendante de la signalisation du BDNF. Pour cela des souris adultes ont reçu pendant 10 jours de la corticostérone afin d'induire un comportement pseudo-dépressif (Figure 19). Ce modèle de stress chronique est associé à une perte ciblée et spécifique d'épines dendritiques dans le cortex préfrontal chez les souris.

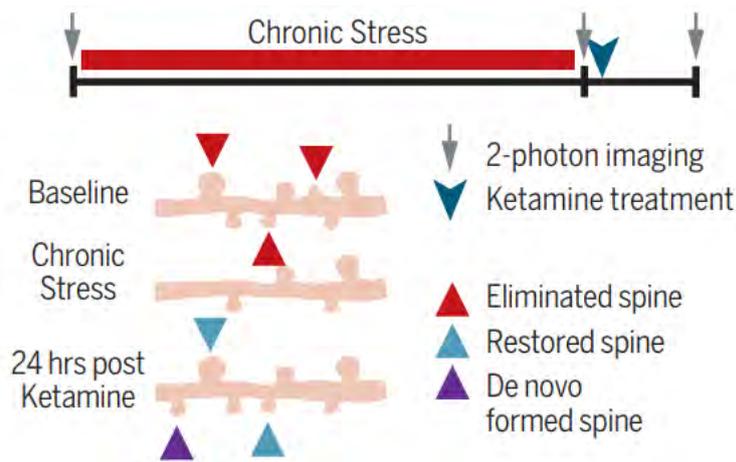


Figure 19 Schéma des différentes étapes de l'étude (triangle rouge : épines dendritiques supprimées / bleus : épines reformées à la suite de l'injection de kétamine / violet : épines dendritiques nouvellement formées)

Cette étude révèle que le traitement par kétamine permet de restaurer une densité d'épines et une activité neuronale. Ces effets coïncident avec les effets comportementaux bénéfiques de la kétamine. Au contraire, la suppression de ces épines dendritiques nouvellement formées se joint à une perte de l'effet antidépresseur chez ces souris.

L'effet antidépresseur de la kétamine est rapide et précède le début de la formation de dendrites. Les auteurs de cette étude ont émis l'hypothèse selon laquelle la synaptogénèse serait nécessaire pour maintenir l'effet de la kétamine mais pas pour l'induire.

Néanmoins la plupart des épines perdues ne sont pas restaurées dans leurs positions d'origine. Quatre jours après le traitement par kétamine, 45 % des épines nouvellement formées persistent. Les 55 % restantes ont rapidement disparu. Cela pourrait être une raison de la réapparition de comportements dépressifs chez la souris une semaine après le traitement. Les interventions pharmacologiques et neuro-stimulatrices visant à améliorer et à préserver le sauvetage des synapses perdues peuvent donc être utiles.

Quarante minutes après l'injection de kétamine, les auteurs observent une augmentation des concentrations extra-cellulaires corticales de glutamate suite au blocage pharmacologique des récepteurs NMDA. Il n'est pas clair aujourd'hui si des zones cérébrales sont sélectivement plus sensibles que d'autres à la kétamine mais il est possible que le niveau d'expression des récepteurs NMDA soit un paramètre important dans cette sensibilité. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour tenter d'expliquer comment un antagoniste des récepteurs NMDA peut augmenter les taux extracellulaires de glutamate. L'une d'elle propose que dans le mPFC, la

kétamine bloquerait des récepteurs pré-synaptiques NMDA situés sur les interneurons GABAergiques. Cela aurait pour conséquence de diminuer la libération de GABA au contact des neurones pyramidaux glutamatergiques. L'absence d'action inhibitrice favoriserait ainsi la libération de glutamate dans la fente synaptique (Figure 20). En post-synaptique, le glutamate libéré activerait les récepteurs à l'acide alpha-amino-3-hydroxyl-5-méthyl-4-ioxazole propionique (AMPA). Ceci aurait pour effet de prolonger l'effet excitateur d'autres neurones et provoque la libération d'autres neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline et dopamine...).

La (2R,6R)-hydroxynorkétamine, un métabolite majeur dans le SNC, pourrait agir via l'activation directe des récepteurs post-synaptiques AMPA via l'augmentation des niveaux extra-cellulaires de glutamate.

Cela rappelle un mécanisme d'action similaire à la classe des ampakines. Cette classe a une variété d'applications cliniques possibles. Les ampakines modulent positivement les récepteurs AMPA. Ils existent 2 catégories d'ampakines : les forts (high) et faibles (low) impact. Les ampakines à « high impact » réduisent la latence de désactivation des récepteurs AMPA. Celles à « low impact » agissent préférentiellement en accélérant l'ouverture du canal. Cela leur permet d'éviter des effets pro-convulsivants même à forte dose. Le CX717 (36) montre une activité antidépressive rapide (en 30 minutes) mais ne durent pas plus de 24 heures dans le test de nage forcée. C'est une ampakine de faible impact. On observe une augmentation de la synthèse de BDNF mais aussi localement de DA, NA et 5-HT. Ces résultats restent limités.

L'activation des récepteurs métabotropiques au glutamate bloquent la sécrétion de glutamate. L'inhibition de ce type de cible pourrait jouer une action antidépressive. Les récepteurs GABA-A se situent aussi bien sur les neurones gabaergiques que glutamatergiques. Ils limitent la libération excessive de glutamate ce qui pourrait empêcher une excitotoxicité neuronale.

3) Participation des cellules gliales :

Enfin, une troisième hypothèse stipule que les effets antidépresseurs de la kétamine reposeraient sur leur capacité à limiter la libération de glutamate par les cellules gliales. En particulier, les astrocytes ont une fonction prépondérante dans l'homéostasie du glutamate en régulant sa libération et sa recapture. D'autres protéines que les transporteurs pourraient réguler les taux de glutamate dans la fente synaptique. Ils constitueraient une autre cible pour réguler l'humeur. C'est le cas de connexines (Cx). Elles forment des canaux transmembranaires permettant le passage de petites molécules entre les astrocytes ou du milieu extracellulaire. Il a été montré que le stress chronique utilisé pour induire un état pseudo-dépressif conduit à l'ouverture de ces hémicanaux provoquant la libération de glutamate en concentrations neurotoxiques. Ainsi, leur ouverture incontrôlable pourrait faciliter le processus d'excitotoxicité. Dans ce contexte, les inhibiteurs spécifiques des hémicanaux pourraient s'avérer utiles dans la perspective d'identifier de nouveaux candidats médicaments dans la DM. Certains composés non peptidiques avec une bonne spécificité vis-à-vis des hémicanaux sont en cours de développement. C'est le cas du INI-0602, un dérivé de la carbenoxolone, dont une étude relate les propriétés antidépressives dans un modèle de douleur neuropathique chez le rat. Dans ce contexte, il est donc possible que la kétamine exerce son action antidépressive, du moins en partie, en inhibant l'activité des connexines ce qui aurait pour conséquence de limiter les taux de glutamate extracellulaires (37).

A la lumière de ces résultats et des différentes hypothèses soulevés quant au possible mécanismes d'action neurobiologique de la kétamine, il apparaît clairement que plusieurs points restent à être clarifiés. Les changements de neurotransmissions observés dans le mPFC pourraient être le résultat d'interactions encore plus complexes que celles décrites ici. Il est également possible que d'autres zones cérébrales soient impliquées. La balance GABA/Glutamate semble être la clé du mécanisme d'action. L'augmentation de l'excitabilité autorise le SNC à renforcer des connections entre différentes régions. L'augmentation du GABA contribue à l'homéostasie en évitant une excitotoxicité délétère. Cependant comment la kétamine induit une telle augmentation n'est pas claire. L'activation des récepteurs AMPA donnerait les effets rapides alors que l'effet persistant serait dû aux récepteurs NMDA. L'utilisation de ligands spécifiques des sous-unités des récepteurs NMDA et AMPA dans des localisations particulières apporteraient plus d'informations.

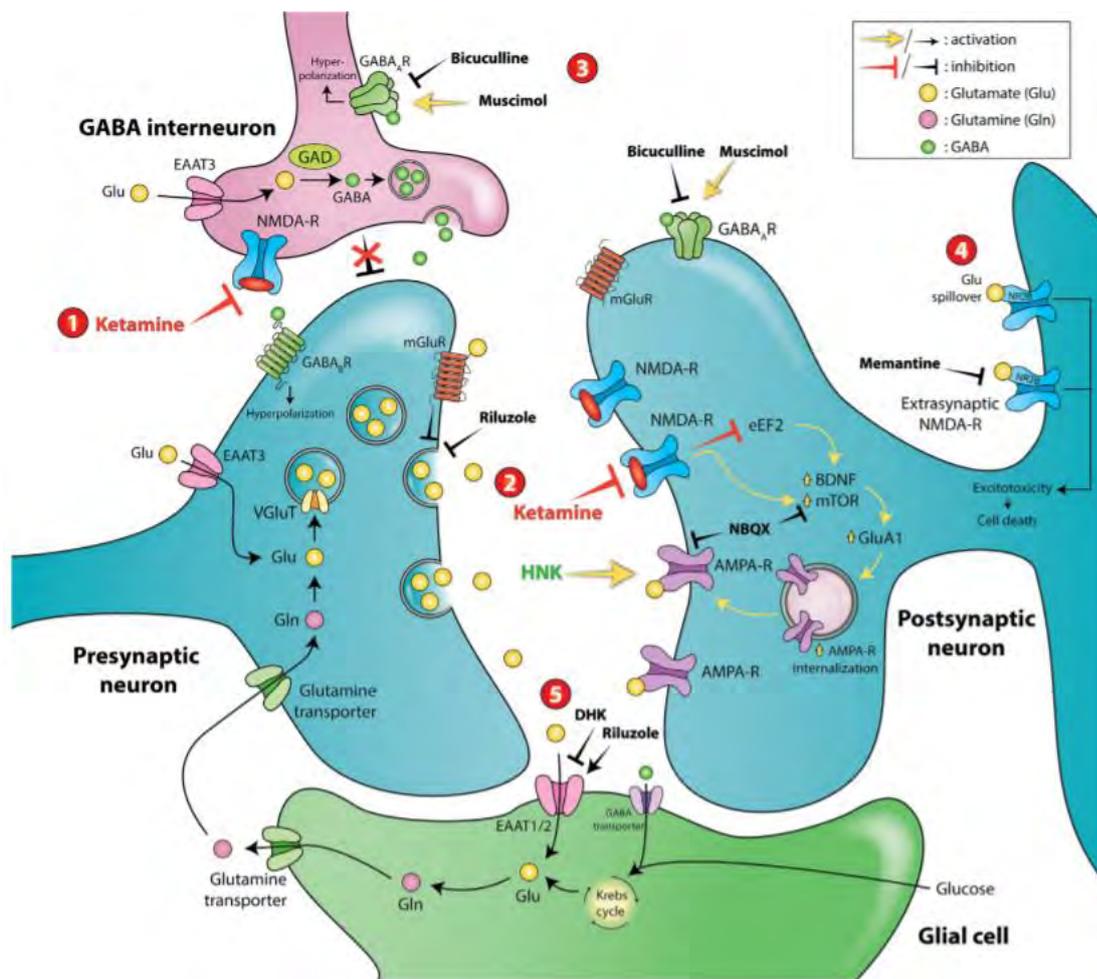


Figure 20 Mécanisme d'action potentiel de la kétamine dans le cortex médian pré-frontal. Il implique les neurones glutamatergiques (cellules pyramidales), les astrocytes et les interneurons GABAergiques. La kétamine bloquerait les récepteurs NMDA situés sur les interneurons GABAergiques. La libération de GABA sur les cellules pyramidales est ainsi diminuée et empêche l'action inhibitrice du GABA sur ces mêmes neurones. Il en résulterait une augmentation de la libération de glutamate dans la fente synaptique.

*PARTIE III : Données pratiques pour le
prescripteur*

1. Pharmacocinétique

Chaque spray de Spravato (38) contient 32,3 mg de chlorhydrate d'eskétamine équivalent à 28 mg d'eskétamine dans 0,2 ml d'une solution aqueuse incolore au pH de 4,5.

1. Absorption :

La biodisponibilité absolue moyenne par voie nasale est de 48 %. La concentration maximale est obtenue après la dernière administration en 20 à 40 minutes. La variabilité inter-individus oscille entre 27 % et 66 % pour la C_{max} et entre 18 % et 45 % pour l'ASC_∞. La variabilité intra-individuelle de l'eskétamine est d'environ 15 % pour la C_{max} et de 10 % pour l'ASC_∞.

2. Distribution :

Par voie intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 709 litres. La liaison aux protéines plasmatiques varie entre 43 et 45 %.

3. Métabolisation :

L'eskétamine n'est pas un substrat des transporteurs tels que la glycoprotéine P (P-gp) ou les transporteurs d'anions organiques et les transporteurs de cations organiques.

Elle subit une métabolisation de phase I principalement par les CYP 2B6 et 3A4 pour donner de la norkétamine. La norkétamine est ensuite métabolisé par un système indépendant des cytochromes.

L'origine ethnique a une incidence sur les paramètres pharmacocinétiques (Figure 21). Par rapport aux caucasiens, le C_{max} et l'ASC_∞ est supérieure en moyenne de 40 % dans la population japonaise après une dose unique d'eskétamine 56 mg. Par conséquent la dose initiale recommandé est de 28 mg comme pour les patients âgés de plus de 65 ans.

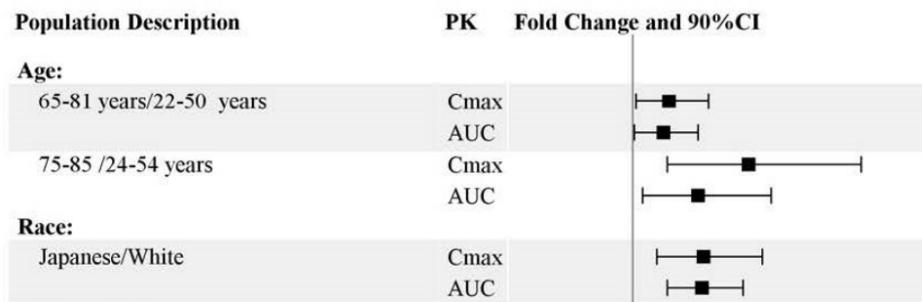


Figure 21 Effet de populations particulières sur la pharmacocinétique de l'eskétagamine

4. Elimination :

Après que la Cmax ait été atteinte, la diminution des concentrations plasmatiques d'esketamine est biphasique, avec une baisse rapide pendant les 2 à 4 premières heures et une demi-vie terminale moyenne de 7 à 12 heures.

L'élimination du principal métabolite, noresketamine, est plus lente que celle de l'esketamine. La diminution des concentrations plasmatiques de noresketamine est biphasique, avec un déclin rapide pendant les 4 premières heures et un temps de demi-vie terminal moyen d'environ 8 heures.

2. Schéma d'administration

Le Spravato s'auto-administre par le patient sous la surveillance directe d'un professionnel de santé. Les quatre premières semaines de traitement constituent la phase d'induction. Pour les patients de moins de 65 ans, la dose initiale est de 56 mg. Elle est de 28 mg chez les patients japonais et âgés de plus de 65 ans. Durant cette phase la posologie peut être augmenté à 56 ou 84 mg. Le patient vient pour deux séances par semaine.

La phase d'entretien se poursuit par une séance de traitement par semaine. A partir de la neuvième semaine, les séances peuvent être espacés chez certains patients de deux semaines. Le traitement est maintenu pendant au moins 6 mois après l'amélioration des symptômes dépressifs.

Concernant la prise en charge du traitement à court terme d'une urgence psychiatrique, la posologie recommandée chez les moins de 65 ans est de 84 mg deux fois par semaine pendant 4 semaines. La dose pourra être réduite en fonction de la tolérance.

D'après les essais cliniques, le risque d'apparition de syndrome de sevrage est faible. Il n'est pas nécessaire de diminuer progressivement les doses à l'arrêt du traitement.

3. Déroulement d'une séance de traitement

L'administration et l'observation post-administration de Spravato (39) doivent avoir lieu à l'hôpital ou en clinique. Considérant le risque de survenue d'effets indésirables tels que la sédation, les étourdissements et l'hypertension artérielle, les patients doivent être surveillés uniquement à l'hôpital. Un équipement de réanimation ainsi que des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire doivent être disponibles pour tout patient atteint d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable.

1. Préparation :

Face aux risques d'apparition de nausées et vomissements, il est conseillé aux patients de ne pas s'alimenter au moins 2 heures ni de boire 30 minutes avant l'administration. De plus l'usage de corticoïdes et de décongestionnants par voie nasale est déconseillé 1 heure avant l'administration de Spravato.

Dans les études de pharmacocinétiques, un prétraitement par de la mométasone (corticoïdes par voie nasale) ou de l'oxymétazoline (sympathomimétique alpha) a eu pourtant des effets mineurs sur la pharmacocinétique de l'eskétamine (Figure 22).

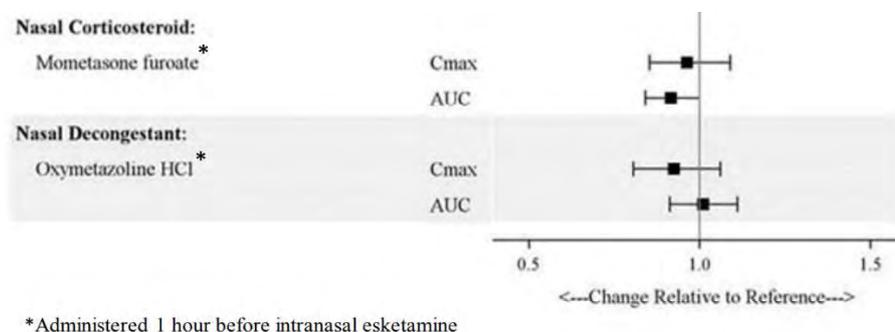


Figure 22 Effet d'un prétraitement par de la mométasone et de l'oxymétazoline sur la pharmacocinétique de l'eskétamine

Le patient doit également s'assurer que quelqu'un le ramène à son domicile ou utiliser les transports en commun. La reprise de la conduite n'est possible que le lendemain de l'administration.

Le médecin doit mesurer la tension artérielle du patient. Si celle-ci ne se trouve pas dans les limites acceptables (< 140/90 mmHg pour les patients < 65 ans et < 150/90 mmHg pour les patients ≥ 65 ans), la séance peut être retarder en tenant compte de la balance bénéfice-risque.

2. Administration :

Le patient s'auto-administre le spray nasal en position assise et la tête inclinée vers l'arrière à 45 degrés. Il ferme la narine opposée et inspire par le nez tout en appuyant à fond sur le piston jusqu'à la butée. Le médecin vérifie sur le dispositif d'administration que l'indicateur n'affiche aucun point vert. Cela signifie que le dispositif est vide. Pour une prescription de 84 mg par séance, la patient s'auto-administre 3 dispositifs au total. Afin de permettre une meilleure absorption de l'eskétamine, un intervalle de 5 minutes doit être respecté entre la prise de deux dispositifs.

3. Suivi post-administration :

Avant de quitter l'établissement, le patient doit être jugé cliniquement stable. Pour cela le médecin peut s'aider d'une grille d'évaluation d'aptitude pour quitter l'établissement. Cette grille est en rapport avec les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec l'eskétamine : une sensation vertigineuse (30 %), des nausées (27 %), une dissociation (26 %), des céphalées (24 %), une somnolence (18 %), des vertiges (18 %), une dysgueusie (17 %), une hypoesthésie (11 %) et des vomissements (10 %).

Le Résumé des Caractéristiques du Produit met en garde plus précisément face aux 4 principaux risques :

- La dissociation
- La somnolence
- L'augmentation transitoire de la tension artérielle
- Le risque d'abus et de dépendance

A. Les effets dissociatifs :

Ces effets se sont manifestés chez 26 % patients dans les essais de phase III. Ils étaient majoritairement d'intensité légère à modéré avec moins de 4 % des effets ont été signalé comme grave. Leur durée est d'environ 90 minutes. L'intensité diminue au fur et à mesure des séances de traitement.

Le médecin doit veiller à examiner les antécédents médicaux du patient. Certaines catégories de patients sont plus à risques d'expérimenter cette dissociation :

- Trouble de stress post-traumatique
- Maltraitance ou événements traumatiques dans l'enfance
- Troubles alimentaires
- Troubles d'usage de substance (dont alcool)
- Alexithymie
- Anxiété et troubles de l'humeur

Les lumières vives sont à éviter. Le patient peut écouter de la musique et se concentrer sur des pensées positives. En cas d'expériences dissociatives visuelles, le patient ne doit pas fermer les yeux. La surveillance s'effectue jusqu'au moment où le patient est jugé cliniquement stable.

B. L'augmentation transitoire de la pression artérielle :

Le Spravato peut augmenter la pression artérielle pendant au moins 1 à 2 heures. L'incidence des augmentations de la pression artérielle systolique ≥ 180 mmHg était de 3 % et celle des augmentations de la pression artérielle diastolique (PAS) ≥ 110 mmHg était de 4 %. Dans les essais cliniques, la fréquence des élévations anormales étaient plus importantes chez les patients âgés d'au moins 65 ans par rapport à une population plus jeune. Chez les plus de 65 ans, on retrouve dans 17 % cas une élévation d'au moins 40 mmHg de la PAS contre 8 % avec les moins de 65 ans.

Un suivi particulier est donc nécessaire avant et pendant les séances de traitement. Avant l'initiation du traitement, si la pression artérielle reste élevée, l'objectif sera de la réduire à travers une modification de l'hygiène de vie du patient ou un traitement anti-hypertenseur. Chez les personnes âgées d'au moins 65 ans, si la PAS mesurée demeure supérieure à 150

mmHg et 110 mmHg en diastolique, la séance de traitement doit être reportée en évaluant toujours la balance bénéfice-risque pour le patient.

Une mesure doit être effectuée 40 minutes après la prise d'eskétamine. C'est à ce moment que l'augmentation est maximale. Une autre mesure sera faite avant la sortie de l'hôpital pour garantir son retour à la normale. Le cas contraire, le patient restera sous surveillance d'un professionnel expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle : le risque étant une crise hypertensive qui nécessite une prise en charge en soins d'urgence.

Différents signes permettent de reconnaître un épisode hypertensif :

- Céphalées
- Douleur thoracique
- Essoufflement
- Vertiges
- Nausées

Aux vues de ces données, ce médicament est contre-indiqué chez les patients pour lesquels une augmentation de la pression présente un risque grave. On retrouve les personnes ayant des antécédents d'hémorragies intracrâniennes, atteintes de maladies vasculaires du type anévrisme ou ayant subi un évènement cardiovasculaire dans les six semaines précédant l'administration. En cas d'hypersensibilité à la substance ou à un des excipients le Spravato est contre-indiqué.

L'utilisation concomitante de substance pouvant augmenter la pression artérielle nécessite une surveillance étroite de ce paramètre. Les psychostimulants (amphétamines, methyphenidate, modafinil...) ainsi que les hormones thyroïdiennes, les IMAOs et les dérivés de xanthine en font parties.

C. Risque d'abus et de dépendance :

D'après les données issues des essais cliniques, le risque d'apparition de signes de syndrome de sevrage apparaît faible. Le circuit de distribution limitée et la supervision de l'administration diminue d'autant le risque d'abus. Les patients ne peuvent l'utiliser seul à leur domicile. De plus le dispositif de spray nasal est à usage unique avec un volume résiduel minime après utilisation.

A chaque administration, ce risque d'abus et de dépendance doit être surveillé. La demande insistante de doses plus élevées ou plus fréquentes sans nécessité médicale peut alerter l'équipe médicale. L'apparition de cystite interstitielle pourrait être un indice de consommation illégale de kétamine.

4. Populations particulières

1. Femmes enceintes :

L'usage du Spravato pendant la période de grossesse ou chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception n'est pas recommandé. D'après les données publiées, lorsque des singes femelles ont été traitées par voie intraveineuse avec de la kétamine à des niveaux de dose anesthésique au cours du troisième trimestre de la grossesse, une mort cellulaire neuronale a été observée dans le cerveau des fœtus. Il n'existe pas de données sur la grossesse chez les primates correspondant à des périodes antérieures au troisième trimestre chez l'homme. Cette apoptose neuronale est associée à des déficits cognitifs au long termes chez le singe.

Dans une étude de reproduction embryo-fœtale chez le lapin, des malformations squelettiques ont été constatées à des doses toxiques pour la mère lorsque la kétamine a été administrée par voie intranasale avec une dose sans effet observable (NOAEL) estimées à 0,3 fois les expositions à la dose maximale recommandée chez l'homme de 84 mg.

Si une femme apprend sa grossesse alors qu'elle est traitée par de l'eskétamine, le traitement doit être arrêté et elle sera informée du risque pour le fœtus.

2. Femmes allaitantes :

L'eskétamine est présent dans le lait maternel. Face au risque de neurotoxicité mentionné ci-dessus, son usage chez la femme allaitante n'est pas recommandé. Sur la base des comparaisons entre espèces, cette toxicité est supposé corrélée à une exposition de kétamine durant le troisième trimestre de grossesse et jusqu'à l'âge de 3 ans chez l'homme.

3. Insuffisants hépatiques :

La C_{max} et l'ASC_∞ de l'eskétamine produites par des doses de 28 mg étaient similaires entre les sujets présentant une insuffisance hépatique légère et les sujets sains. La C_{max} et l'ASC_∞ de l'eskétamine étaient supérieures de respectivement 8 % et 103 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux sujets sains. Il n'existe pas d'études chez l'insuffisant hépatique sévère. L'usage d'eskétamine n'est pas recommandé dans cette population. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Toutefois, la dose maximale de 84 mg doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

5. *Modalités de prescription*

Le Spravato répond à la législation des médicaments stupéfiants. En conséquence il est prescrit pour une période limitée à 28 jours et sans chevauchement autorisé sauf mention expresse du prescripteur. Il est réservé à l'usage professionnel en milieu hospitalier. La décision de prescrire Spravato doit être prise par un psychiatre.

Conclusion

La dépression reste encore que partiellement comprise en termes d'étiologie, de pathophysiologie et de manifestations cliniques. Les antidépresseurs classiquement utilisés présentent certaines limites thérapeutiques notamment un long délai d'action.

La découverte de l'effet antidépresseur rapide et persistant de la kétamine a entraîné de nouveaux espoirs et les études cliniques et préclinique viennent conforter l'idée que cet agent pharmacologique présente une efficacité intéressante. En particulier, la kétamine offre la perspective d'induire une rémission chez des patients résistants aux traitements classiques. Cela a permis le développement et la mise sur le marché du Spravato.

Cette spécialité pharmaceutique apparait comme un prototype des antidépresseurs d'action rapide grâce à son mécanisme d'action original. Bien que son mécanisme d'action pharmacologique reste à être confirmé, la kétamine exercerait son activité, du moins en partie, en augmentant la transmission glutamatergique sur certaines synapses, initiant ainsi un processus de synaptogénèse

Cette propriété est importante puisqu'elle participerait à restaurer l'activité fonctionnelle des circuits neuronaux perturbés dans la dépression. Il devient alors nécessaire de mieux comprendre comment initier cette voie de signalisation pour traiter ces dépressions sans les effets indésirables de la kétamine.

En effet l'usage en population de cette spécialité est limité par ses propriétés dissociatives et son potentiel abus. Les autorités françaises préfèrent rester prudentes. La question de l'entretien du traitement et de sa consolidation afin d'éviter les rechutes n'a pas trouvé de réponses. Aucune recommandation n'existe pour la période post-traitement.

Bibliographie

1. La dépression en Europe : faits et chiffres [Internet]. [cité 13 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-in-europe-facts-and-figures>
2. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. févr 2000;47(4):351-4.
3. Pereira VS, Hiroaki-Sato VA. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. *Acta Neuropsychiatr*. déc 2018;30(6):307-22.
4. Wolff K, Winstock AR. Ketamine : from medicine to misuse. *CNS Drugs*. 2006;20(3):199-218.
5. Wei Y, Chang L, Hashimoto K. A historical review of antidepressant effects of ketamine and its enantiomers. *Pharmacol Biochem Behav*. mars 2020;190:172870.
6. Charpeaud T, Genty J-B, Destouches S, Yroni A, Lancrenon S, Alaïli N, et al. Prise en charge des troubles dépressifs résistants : recommandations françaises formalisées par des experts de l'AFPN et de la fondation FondaMental. *L'Encéphale*. sept 2017;43(4):S1-24.
7. Netgen. Dépression résistant au traitement : enjeux, thérapie et place des nouvelles approches de neurostimulation [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-339/Depression-resistant-au-traitement-enjeux-therapie-et-place-des-nouvelles-approches-de-neurostimulation>
8. 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*. 1 oct 2019;22(10):616-30.
9. 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*. juin 2019;176(6):428-38.
10. 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*. févr 2020;28(2):121-41.
11. 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*. 1 sept 2019;76(9):893-903.
12. Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P, et al. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry* [Internet]. 28 avr 2020 [cité 26 août 2020];81(3). Disponible sur: <https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2020/v81/19m12891.aspx>

13. Avis-de-Transparence-Spravato-28-mg-solution-pour-pulverisation-nasale.pdf [Internet]. [cité 23 déc 2020]. Disponible sur: https://fr.productdocs.jnj.com/sites/fr.productdocs.jnj.com/files/smpec_france/Avis-de-Transparence-Spravato-28-mg-solution-pour-pulverisation-nasale.pdf
14. Leal GC, Bandeira ID, Correia-Melo FS, Telles M, Mello RP, Vieira F, et al. Intravenous arketamine for treatment-resistant depression: open-label pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 20 févr 2020 [cité 24 oct 2020]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01110-5>
15. Ballard ED, Zarate CA. The role of dissociation in ketamine's antidepressant effects. *Nat Commun* [Internet]. 22 déc 2020 [cité 22 mars 2021];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7755908/>
16. Fu D-J, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry* [Internet]. 12 mai 2020 [cité 15 févr 2021];81(3). Disponible sur: <https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2020/v81/19m13191.aspx>
17. Ionescu DF, Fu D-J, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*. 20 janv 2021;24(1):22-31.
18. Lord B, Wintmolders C, Langlois X, Nguyen L, Lovenberg T, Bonaventure P. Comparison of the *ex vivo* receptor occupancy profile of ketamine to several NMDA receptor antagonists in mouse hippocampus. *Eur J Pharmacol*. sept 2013;715(1-3):21-5.
19. Koike H, Iijima M, Chaki S. Involvement of AMPA receptor in both the rapid and sustained antidepressant-like effects of ketamine in animal models of depression. *Behav Brain Res*. oct 2011;224(1):107-11.
20. Liu W-X, Wang J, Xie Z-M, Xu N, Zhang G-F, Jia M, et al. Regulation of glutamate transporter 1 via BDNF-TrkB signaling plays a role in the anti-apoptotic and antidepressant effects of ketamine in chronic unpredictable stress model of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 1 févr 2016;233(3):405-15.
21. Chaturvedi HK, Chandra D, Bapna JS. Interaction between N-methyl-D-aspartate receptor antagonists and imipramine in shock-induced depression. *Indian J Exp Biol*. oct 1999;37(10):952-8.
22. Chang L, Zhang K, Pu Y, Qu Y, Wang S, Xiong Z, et al. Comparison of antidepressant and side effects in mice after intranasal administration of (R,S)-ketamine, (R)-ketamine, and (S)-ketamine. *Pharmacol Biochem Behav*. juin 2019;181:53-9.
23. Fukumoto K, Toki H, Iijima M, Hashihayata T, Yamaguchi J, Hashimoto K, et al. Antidepressant Potential of (R)-Ketamine in Rodent Models: Comparison with (S)-Ketamine. *J Pharmacol Exp Ther*. avr 2017;361(1):9-16.
24. 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*. juill 2018;70(3):621-60.

25. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*. 4 mai 2016;533(7604):481-6.
26. Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry Clin Neurosci*. oct 2019;73(10):613-27.
27. Yang C, Kobayashi S, Nakao K, Dong C, Han M, Qu Y, et al. AMPA Receptor Activation–Independent Antidepressant Actions of Ketamine Metabolite (S)-Norketamine. *Biol Psychiatry*. oct 2018;84(8):591-600.
28. Dunlap LE, Azinfar A, Ly C, Cameron LP, Viswanathan J, Tombari RJ, et al. Identification of Psychoplastogenic *N*, *N*-Dimethylaminoisotryptamine (isoDMT) Analogues through Structure–Activity Relationship Studies. *J Med Chem*. 13 févr 2020;63(3):1142-55.
29. Pham TH, Gardier AM. Fast-acting antidepressant activity of ketamine: highlights on brain serotonin, glutamate, and GABA neurotransmission in preclinical studies. *Pharmacol Ther*. juill 2019;199:58-90.
30. Bowman MA, Vitela M, Clarke KM, Koek W, Daws LC. Serotonin Transporter and Plasma Membrane Monoamine Transporter Are Necessary for the Antidepressant-Like Effects of Ketamine in Mice. *Int J Mol Sci* [Internet]. 14 oct 2020 [cité 6 juin 2021];21(20). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7589995/>
31. Ago Y, Tanabe W, Higuchi M, Tsukada S, Tanaka T, Yamaguchi T, et al. (R)-Ketamine Induces a Greater Increase in Prefrontal 5-HT Release Than (S)-Ketamine and Ketamine Metabolites via an AMPA Receptor-Independent Mechanism. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1 oct 2019;22(10):665-74.
32. The role of eEF2 pathway in learning and synaptic plasticity | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1074742713000749?token=115D4E7A576341EA3A60CE527B48A9C7EE580AC1AD6C4573C9BAB1CC133196872FD4819A150BC1F70E0274EDCF728A86>
33. Nibuya M, Morinobu S, Duman R. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*. 1 nov 1995;15(11):7539-47.
34. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. mars 2016;102:72-9.
35. Moda-Sava RN, Murdock MH, Parekh PK, Fetcho RN, Huang BS, Huynh TN, et al. Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation. *Science* [Internet]. 12 avr 2019 [cité 27 mars 2021];364(6436). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6785189/>
36. Gordillo-Salas M, Pascual-Antón R, Ren J, Greer J, Adell A. Antidepressant-Like Effects of CX717, a Positive Allosteric Modulator of AMPA Receptors. *Mol Neurobiol*. août 2020;57(8):3498-507.
37. Liu X, Gangoso E, Yi C, Jeanson T, Kandelman S, Mantz J, et al. General anesthetics have differential inhibitory effects on gap junction channels and hemichannels in astrocytes and neurons. *Glia*. 2016;64(4):524-36.

38. 211243lbl.pdf [Internet]. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211243lbl.pdf
39. 2ff33633b9f4cd49071dc9aec127081.pdf [Internet]. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur:
https://www.anism.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2ff33633b9f4cd49071dc9aec127081.pdf

Echelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression (MADRS: Montgomery-Åsberg depression rating scale),

Cette échelle est très utilisée pour mesurer les changements apportés par le traitement de la dépression. Elle évalue la gravité des symptômes dans des domaines très variés tels que l'humeur, le sommeil et l'appétit, la fatigue physique et psychique et les idées de suicide.

1. Tristesse apparente:

Représente l'abattement, la morosité, et le désespoir (plus que lors d'une phase passagère d'humeur maussade), reflétés dans le discours, l'expression du visage, et la posture. Cotez selon la profondeur et l'incapacité de s'égayer.

- 0 = Pas de tristesse.
- 2 = A l'air absent mais s'illumine sans difficulté.
- 4 = Paraît triste et malheureux (malheureuse) la plupart du temps.
- 6 = A constamment l'air misérable. Extrêmement abattu(e).

2. Tristesse décrite:

Représente les descriptions d'humeurs dépressives, sans prendre en compte le fait qu'elles se reflètent ou non sur l'apparence. Cela comprend l'humeur maussade, l'abattement et le sentiment d'être au-delà d'une aide possible et sans espoir.

- 0 = Tristesse occasionnelle dans la gestion des circonstances.
- 2 = Triste ou morose mais la personne s'égaie sans difficultés.
- 4 = Sensations insidieuses de tristesse et de morosité. L'humeur est toujours influencée par des circonstances extérieures.
- 6 = Tristesse continue ou invariante, sensation de misère ou de découragement.

3. Tension intérieure:

Représente des sensations d'inconfort mal défini, irascibilité, bouillonnement intérieur, tension mentale qui monte en panique, en effroi, ou en angoisse. Cotez selon l'intensité, la fréquence, la durée et le besoin d'être rassuré(e).

- 0 = Placide. Seulement quelques tensions passagères.
- 2 = Sentiments occasionnels d'irascibilité et d'inconfort mal défini.
- 4 = Sensation continue de tension intérieure ou panique intermittente que le/la patient(e) ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 6 = Effroi ou angoisse incessants, Panique irrésistible.

4. Sommeil réduit:

Représente un vécu de durée ou de profondeur du sommeil réduits en comparaison avec le rythme habituel du/de la patient(e) quand il/elle se sent bien.

- 0 = Dort comme d'habitude.
- 2 = Petite difficulté à l'endormissement ou quantité du sommeil légèrement réduite, sommeil un peu allégé, quelque peu moins réparateur.
- 4 = Rigidité ou résistance au sommeil modérées.
- 6 = Sommeil réduit ou interrompu pendant au moins 2 heures.

5. Appétit réduit:

Représente la sensation d'une perte d'appétit comparé à celui de la personne quand elle va bien. Cotez par perte d'envie pour les aliments ou par le besoin de se forcer pour manger.

- 0 = Appétit normal ou augmenté.
- 2 = Appétit légèrement réduit.
- 4 = Pas d'appétit. Les aliments n'ont pas de goût.
- 6 = Doit être persuadé(e) de seulement manger.

6. Difficultés de concentration:

Représente la difficulté de rassembler ses pensées jusqu'à un manque de concentration incapacitant. Cotez selon l'intensité, la fréquence, et le degré d'incapacité produit.

- 0 = Pas de difficultés à se concentrer.
- 2 = Difficultés occasionnelles à rassembler ses idées.
- 4 = Difficultés pour se concentrer avec capacité réduite à lire ou à tenir une conversation.
- 6 = Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7. Lassitude:

Représente la difficulté à démarrer, ou la lenteur à initier et à effectuer des activités de la vie quotidienne.

- 0 = Presque pas de difficultés à démarrer. Pas de mollesse.
- 2 = Difficultés à commencer des activités.
- 4 = Difficultés à commencer de simples activités de routine qui se font avec effort.
- 6 = Lassitude complète. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8. Incapacité à ressentir:

Représente le vécu subjectif d'un intérêt réduit pour l'environnement, ou pour des activités qui, normalement, procurent du plaisir. La capacité à réagir avec les émotions adéquates aux circonstances ou aux gens est réduite.

- 0 = Intérêt normal pour son environnement et les gens.
- 2 = Capacité réduite à prendre du plaisir à ses centres d'intérêt habituels.
- 4 = Perte d'intérêt pour son environnement. Perte de sentiments pour ses amis et connaissances.
- 6 = Sensation d'être émotionnellement paralysé, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et échec total ou même douloureux à ressentir quoi que ce soit pour des parents proches et amis.

9. Pensées pessimistes:

Représente des sentiments de culpabilité, d'infériorité, d'autocritique, sensation d'être immoral, de remords et de ruine.

- 0 = Pas de pensées pessimistes.
- 2 = Sensations d'échec fluctuantes, autocritique ou dépréciation de soi.
- 4 = Auto-accusations persistantes, ou idées de culpabilité ou de faute encore rationnelles. De plus en plus pessimiste vis-à-vis du futur.
- 6 = Illusions de ruine, de remords, de faute irréparable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10. Pensées suicidaires:

Représente le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, des pensées suicidaires et la préparation de l'acte de suicide. (Les tentatives de suicide ne devraient pas influencer la cotation par elles-mêmes).

- 0 = Aime la vie ou la prend comme elle vient.
- 2 = Las de la vie. Pensées suicidaires seulement passagères.
- 4 = Pense qu'il vaudrait mieux qu'il/elle soit mort(e). Les pensées suicidaires sont habituelles, et le suicide considéré comme une solution éventuelle, mais sans plan ou intention particulière.
- 6 = Plans explicites de suicide pour la prochaine occasion. Préparation active pour le suicide.

Total:

Le diagnostic de dépression ne peut se faire à partir d'un simple questionnaire mais un total supérieur à 20/60 est généralement considéré comme anormal.

Un niveau de 30 points est considéré comme une définition de la dépression grave (Montgomery & Åsberg 1979).

AUTEUR : ARHAB SOFIANE

TITRE : SPRAVATO / ESKETAMINE :

UN ANTIDEPRESSEUR D'ACTION RAPIDE DANS LA DEPRESSION RESISTANTE

Premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique

DIRECTEUR DE THESE : Professeur GUIARD Bruno

DATE DE SOUTENANCE : 06 Juillet 2021

RESUME

D'ici 2030, la dépression sera la première pathologie en termes de coût global. Les antidépresseurs classiquement utilisés ont une efficacité démontrée depuis des décennies mais présentent notamment un long délai d'action.

Le Spravato, un spray nasal à base d'eskétamine, a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2019 dans le traitement des dépressions en association avec un antidépresseur per os. Cette AMM a été étendue un an plus tard aux patients souffrant d'idées suicidaires. Cette molécule présente un effet antidépresseur rapide (en quelques heures) et persistant.

Son mécanisme d'action n'est pas entièrement élucidé. Il exercerait du moins en partie son action en stimulant la transmission glutamatergique initiant ainsi un processus de synaptogénèse. Ce médicament apparaît comme un prototype des antidépresseurs d'action rapide.

SPRAVATO / ESKETAMINE : Fast acting antidepressant in resistant forms First representative of a new therapeutic class

By 2030, depression will be the leading disease in terms of global cost. Classically used antidepressants have been proven effective for decades but have a long delay in action.

Spravato, an esketamine-based nasal spray, was granted marketing authorisation in 2019 for the treatment of depression in combination with an oral antidepressant. This marketing authorisation was extended one year later to patients suffering from suicidal ideation. This molecule has a rapid (within a few hours) and persistent antidepressant effect.

Its mechanism of action is not fully understood. It is thought to act at least in part by stimulating glutamatergic transmission, thus initiating a process of synaptogenesis. This drug appears to be a prototype of fast-acting antidepressants.

DISCIPLINE administrative : Pharmacologie

MOTS-CLES : BDNF – Eskétamine – Dépression résistante – NMDA – Glutamate - Spravato

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Centre de Recherches sur la Cognition Animale, CRCA
CNRS UMR- 5169 - Université Paul Sabatier
Bat4R3, 118 route de Narbonne