

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE 2022

THESE 2022/TOU3/2045

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement
par

Tanguy TAILLEFER de LAPORTALIERE
Né le 21 juin 1996 à Toulouse

**ESKETAMINE DANS L'EPISODE DEPRESSIF CARACTERISE
RESISTANT : EVALUATION PHARMACOLOGIQUE DES RISQUES
ASSOCIES ET DE SON IMPACT ECONOMIQUE AU CENTRE
HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TOULOUSE**

Le Vendredi 7 Octobre 2022

Directeurs de thèse

Madame le Docteur Adeline JULLIEN et Monsieur le Docteur François MONTASTRUC

JURY :

Président	Monsieur le Professeur Philippe CESTAC
1^{er} assesseur	Monsieur le Professeur Antoine YRONDI
2^{ème} assesseur	Madame le Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT
3^{ème} assesseur	Monsieur le Docteur François MONTASTRUC
4^{ème} assesseur	Madame le Docteur Mylène SEGONDS
5^{ème} assesseur	Madame le Docteur Adeline JULLIEN

PERSONNEL ENSEIGNANT

du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé

au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-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.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON 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-STAU MONT 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

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN 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. PILLOUX L.	Microbiologie
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 Pharmacognosie
Mme VANSTEELANDT M.	Mathématiques
Mme WHITE-KONING M. (*)	

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme LARGEAUD L	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
------------------	----------------------

Remerciements

Au professeur Philippe CESTAC, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous adresse aussi mes remerciements pour l'énergie que vous avez déployée pour suivre mon parcours ainsi que pour le temps que vous avez su prendre pour me conseiller dans mes choix d'orientation.

Au professeur Antoine YRONDI, je vous remercie d'accepter de juger ce travail ainsi que pour toute l'aide que vous avez pu me donner au travers votre expérience de la psychiatrie. J'espère pouvoir continuer avec vous cette collaboration. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Au docteur Blandine JUILLARD-CONDAT, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Votre expertise, votre disponibilité et votre simplicité ont été pour moi un réel soutien. Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au docteur François MONTASTRUC, je te remercie d'avoir accepté de co-encadrer cette thèse. Merci pour tes conseils, ton expertise et tes relectures. Merci aussi de m'avoir permis de publier mes travaux et de continuer à alimenter ma passion pour la psychopharmacologie. J'espère pouvoir travailler avec toi encore longtemps.

Au docteur Mylène SEGONDS, je te remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Merci d'avoir su partager avec humilité ton expérience de la psychiatrie toujours centrée vers le patient. Merci pour tes conseils et pour tout ce que tu as pu m'apprendre.

Au docteur Adeline JULLIEN, je te remercie en premier lieu de m'avoir transmis ta passion pour la psychiatrie. Merci de m'avoir accompagné et formé dans ce grand domaine qu'est la santé mentale. Je te suis vraiment reconnaissant pour tout ce que tu m'as appris. Je te remercie enfin d'avoir accepté de co-encadrer cette thèse, pour tout le temps que tu as passé pour me permettre d'aboutir à ce travail.

Je remercie le docteur Florian NAUDET, le docteur Pascale OLIVIER et Audrey DINTILHAC pour leurs relectures et leurs critiques constructives. Merci pour vos remarques et vos conseils.

A toutes les personnes qui m'ont encadré tout au long de ces études et de mon internat, Camille J, Anabel SP, Laetitia C, Zoubeir R, Cécile B, Pierre V, Arnaud P, Alix Q, Caroline V, Jeanne T, Elodie D, Brigitte S, Margaux L, Claire de C, Isabelle L, Christine DM, Haleh B, Agnès S, Amandine C, Julie H, Romain G, Pascale B, Agnès V, Fabienne BB. Merci pour votre aide et votre soutien.

A mes co-internes, Dalil B, Lucas A, Alix D, Aude T, Sarah P, aux pharmasorciers de Rangaulard et au professeur Anonyme. Merci pour votre bonne humeur, votre joie de vivre et pour tous ces beaux moments passés ensemble.

Merci à toute la promo du CREX, Cyrielle G, Samantha R, Soufyane E, Solène I, Guillaume F, Léa S, Sophie L, Réjane M, Marianne M, Laure B et Côme F, pour toutes ces joies partagées.

A mes parents, pour tout ce qu'ils m'ont transmis, pour leur éducation et leur soutien permanent. Merci de m'avoir tant donné.

A mes arrière-grands-parents et à mes grands-parents pour leurs exemples, leurs conseils et leurs histoires.

A mes beaux-parents, pour leur présence et pour toute l'aide et l'amour qu'ils donnent à notre famille.

A mon épouse Marie-Bibiane, pour ta confiance, ta tendresse et ton amour. Tu ne cesses de renforcer l'amour et le profond respect que j'ai envers la femme, l'épouse et la mère que tu es pour moi et nos enfants.

A mes enfants, Hortense, Clotilde, et à cette troisième merveille que nous attendons d'accueillir. Merci pour votre innocente joie, vos délicats sourires et toute votre affection qui me comble de bonheur.

Table des matières

Remerciements	8
Table des matières	10
Table des figures	13
Table des tableaux	14
Listes des abréviations	15
Introduction	1
Partie 1. Dépression et dépression résistante.....	2
1. Définitions	2
1.1. Trouble dépressif caractérisé	2
1.2. Episode dépressif caractérisé résistant.....	4
2. Outils d'aide au diagnostic.....	5
3. Aspects étiologiques et facteurs de risque des troubles de l'humeur	6
3.1. Facteurs génétiques	6
3.2. Facteurs neurobiologiques	6
3.3. Facteurs psychologiques et socio-environnementaux.....	6
4. Epidémiologie.....	7
5. Prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé.....	9
5.1. Médicaments antidépresseurs	9
5.2. Traitement de première intention	11
5.3. Durée de traitement.....	15
5.4. Stratégies de deuxième ligne.....	15
5.5. Stratégies de troisième ligne	16
5.6 Techniques de neurostimulation	18
Partie 2. Kétamine, eskétamine et arkétamine	22
1. Histoire	22
2. Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques	22
2.1. Action sur le système glutamatergique	22
2.2. Action sur les récepteurs opioïdes	27
2.3. Action sur le système monoaminergique	28
2.4. Autres cibles.....	28
3. Propriétés pharmacocinétiques	29
3.1. Absorption.....	29
3.2. Distribution	30
3.3. Métabolisation.....	31
3.4. Elimination.....	32
4. Utilisations cliniques et indications.....	33
4.1. Anesthésie	33
4.2. Analgésie.....	34
4.3. Dépression.....	34
4.4. Anti-inflammatoire	34
5. Effets indésirables, abus et mésusages	34
5.1. Effets psychoactifs	34
5.2. Effets périphériques	35
5.3. Abus et mésusage.....	35

6. Eskétamine – Spravato®	36
6.1. Présentation	36
6.2. Indications et Statuts	36
6.3. Positionnement dans la stratégie thérapeutique	37
6.4. Modalités pratiques	39
6.6. Données d'efficacité	41
Partie 3. Qualité du « reporting » des événements indésirables de l'esketamine intranasale dans les essais cliniques en utilisant les critères CONSORT pour la notification des effets indésirables : une revue systématique	43
1. Introduction	43
2. Méthode.....	44
2.1. Protocole et enregistrement.....	44
2.2. Critères d'éligibilité et sélection des études.....	44
2.3. Processus de récupération des données.....	45
2.4. Evaluation du risque de biais	45
2.5. Qualité de la notification des préjudices	46
2.6. Analyse des événements indésirables	48
3. Résultats	48
3.1. Sélection des études	48
3.2. Caractéristiques des études	49
3.3. Risque de biais	50
3.4. Adhésion aux recommandations CONSORT	53
3.5. Analyse des événements indésirables	54
Discussion.....	59
Partie 4. Eskétamine au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse	62
1. Réunion de Concertation Pluridisciplinaire	62
1.1. Présentation.....	62
1.2. Déroulement.....	62
1.3. Caractéristiques générales des patients éligibles	63
2. Cohorte du CHU de Toulouse	63
2.1. Suivi des patients et exposition à l'eskétamine.....	66
2.2. Suivi de l'efficacité du traitement.....	66
2.3. Suivi des effets indésirables.....	69
2.4. Discussion à propos de l'utilisation en vie réelle.....	70
Partie 5. Impact économique de l'eskétamine.....	72
1. Introduction aux analyses médico-économiques.....	72
1.1. Principes généraux	72
1.2. Indicateurs des analyses coût-utilité	74
2. Revue de la littérature	76
2.1. Méthode	76
2.2. Résultats.....	77
2.3. Discussion	83
2.4. Conclusion	89
3. Analyse des coûts de santé des patients pris en charge au CHU de Toulouse	92
3.1. Introduction.....	92
3.2. Méthode	93
3.3. Résultats.....	94

3.4. Discussion	100
Partie 6. Conclusion et Perspectives	104
Références	106
Annexes	118
Annexe 1	119
Annexe 2	122
Annexe 3	127
Annexe 4	129
Annexe 5	130
Annexe 6	131
Annexe 7	134

Table des figures

Figure 1 : Evolution de la prévalence de l'EDC au cours des 12 derniers mois, selon le sexe et les classes d'âge, chez les 18-75 ans en France, en 2005, 2010 et 2017 [20,21,22].....	8
Figure 2 : Diagramme de synthèse des recommandations de prise en charge d'un épisode dépressif caractérisé [26,27,28,29].....	17
Figure 3 : Structures chimiques de la phencyclidine (à gauche) et de la kétamine (à droite). 22	
Figure 4 : Récepteur NMDA au glutamate. Le départ du magnésium, la fixation du glutamate et de la glycine sur leur site respectif permettent l'ouverture du canal [42]	24
Figure 5 : Libération du glutamate dans la fente synaptique, activation des récepteurs au glutamate et recapture [42].....	24
Figure 6 : A. récepteur NMDA ouvert. B. Fixation de la kétamine sur le site PCP et blocage de l'influx ionique [43].....	25
Figure 7 : Hypothèses sur le mécanisme d'action antidépresseur de la kétamine. A : Inhibition de l'interneurone GABAergique et stimulation des récepteurs AMPA postsynaptiques. B : Blocage des récepteurs NMDA extra-synaptiques du neurone postsynaptique. C : Blocage des récepteurs NMDA synaptiques du neurone postsynaptique [44].....	27
Figure 8 : Variations de la C_{max} et de l'AUC de l'eskétamine en fonction de l'âge, de la race, des fonctions hépatiques ou rénales [55].....	30
Figure 9 : Métabolisation de la kétamine [58]	31
Figure 10 : Impact d'inducteurs ou d'inhibiteurs de cytochromes sur l'AUC et la C_{max} de l'eskétamine [55]	32
Figure 11 : Diagramme de synthèse des recommandations de prise en charge d'un épisode dépressif caractérisé et positionnement de l'eskétamine.	38
Figure 12 : Schéma posologique d'un traitement par eskétamine Spravato® [78]	39
Figure 13 : Diagramme de sélection des essais cliniques selon les recommandations Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).....	49
Figure 14 : Résumé de l'évaluation des risques de biais de chaque essai clinique à partir de l'outil RoB-2	50
Figure 15 : Evolution du MADRS en fonction du temps et du rythme d'administration pour le patient ID1	67
Figure 16 : Evolution du MADRS en fonction du temps et du rythme d'administration pour le patient ID2.....	68
Figure 17 : Evolution du MADRS en fonction du temps et du rythme d'administration pour le patient ID4.....	69
Figure 18 : Schéma d'une chaîne de Markov.	74
Figure 19 : Diagramme du processus de sélection des études selon les recommandations Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).....	78
Figure 20 : Schéma des différentes perspectives utilisées par les auteurs des articles inclus dans la revue	86
Figure 21 : Répartition (en %) de la consommation totale des flacons d'eskétamine par patient ID.....	96

Table des tableaux

Tableau 1 : Prévalence (%) des épisodes dépressifs majeurs légers/modérés et sévères au cours de la vie et dans les 12 derniers mois, selon le sexe - Enquête Anadep 2005 [23]	8
Tableau 2 : Liste des antidépresseurs commercialisés en France avec leurs posologies minimales efficaces et maximales recommandées [31,32]	11
Tableau 3 : Recommandations de choix d'un médicament antidépresseur en fonction des caractéristiques cliniques de l'épisode dépressif [26,27,28,29].....	14
Tableau 4 : Biodisponibilités et Tmax de la kétamine en fonction des différentes voies d'administration	29
Tableau 5 : Critères qualités des notifications d'après Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Extension for Harm et taux d'adhérence aux critères.....	47
Tableau 6 : Caractéristiques générales des études incluses	51
Tableau 7 : Résultats des Total Harm Reporting Score pour chaque item de l'échelle CONSORT for Harms	54
Tableau 8 : Résumé des Evènements Indésirables notifiés dans les articles publiés et le registre ClinicalTrial.gov pour chaque essai clinique par phase	56
Tableau 9 : Nombre d'évènements indésirables non notifiés dans le registre ClinicalTrial.gov et dans les articles publiés	57
Tableau 10 : Résumé des évènements indésirables graves non notifiés dans les articles publiés d'après la classification MedDRA par phase et par groupe de traitement.....	58
Tableau 11 : Caractéristiques générales des patients de la cohorte	65
Tableau 12 : Durées d'exposition à l'eskétamine et état du traitement pour chaque patient de la cohorte jusqu'au 30/06/2022.	66
Tableau 13 : Tableau comparatif de différents types d'études médico-économiques	73
Tableau 14 : Seuils des ICER considérés comme coût-efficace dans différents pays	76
Tableau 15 : Résumé des données générales, des sources de données et des principaux résultats des études incluses	80
Tableau 16 : Répartition des consommations et des couts d'achat des flacons d'eskétamine par patient et par an.	95
Tableau 17 : Impact du coût d'achat des dispositifs d'eskétamine sur le montant total de la dotation globale de psychiatrie pour les années 2020 et 2021	95
Tableau 18 : Proportion des recettes générées par la prise en charge d'un patient dans le coût d'achat des dispositifs d'eskétamine pour une phase d'induction, 1 journée en HDJ de MCO, 1 journée en HDJ de psychiatrie ; sans réduction ou en appliquant 40 et 60% de réduction sur le coût d'achat des dispositifs	98
Tableau 19 : Estimation des recettes et du coût d'achat de l'eskétamine dans le cadre de la prise en charge par eskétamine (avec HDJ en MCO) des patients du CHU de Toulouse, pour l'institution par année et en appliquant une réduction du prix du dispositif d'eskétamine de 40 et 60%.....	99
Tableau 20 : Estimation des recettes et du coût d'achat de l'eskétamine dans le cadre de la prise en charge par eskétamine (avec HDJ en psychiatrie) des patients du CHU de Toulouse, pour l'institution par année et en appliquant une réduction du prix du dispositif d'eskétamine de 40 et 60%.....	100

Listes des abréviations

AFBPN	Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie
Akt	protein kinase B
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA	Acide α -Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isoxazolePropionique
APA	American Psychiatric Association
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AUC	Aire sous la courbe
BDI	Beck Depression Inventory
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BRCP	Breast Cancer Resistance Protein
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
C_{max}	Concentration plasmatique maximale
CONSORT	CONsolidated Standards Of Reporting Trials
CRP	Protéine C Réactive
DHNK	DéHydroNorKétamine
DIM	Département d'Information Médicale
DSM-5	Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux 5 ^e Edition
EAAT	Excitatory Amino Acid Transporters
ECT	ElectroConvulsivoThérapie
EDC	Episode dépressif caractérisé
EF2k	Elongation Factor 2 kinase
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjours
GSk3	Glycogen Synthase kinase 3
HAS	Haute Autorité de Santé
HDJ	Hôpital De Jour
HNK	HydroxyNorKétamine
ICER	Ratio différentiel coût-résultat
IDS	Inventory of Depressive Symptomatology
IL-6	InterLeukine 6
IMAO	Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase
IMV	Intoxication Médicamenteuse Volontaire

INEPS	Institut National d'Expertise et Prévention et Sécurité
IRS	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine
IRSNa	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
MATE	Multidrug And Toxin Extrusion
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
MINI	MIni-entretien Neuropsychiatrique International
mTOR	mechanistic Target Of Rapamycin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate
OAT	Organic Anion Transporter
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptides
OCT	Organic Cation Transporter
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAS	Pression Artérielle Systolique
PCP	Phencyclidine
PIC	Psychiatrie, Information, Communication
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis
QALY	Années de vie ajustées sur la qualité
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RDCR	Ratio Différentiel Coût-Résultat
RoB-2	Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials second version
ROBINS-I	Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions
rTMS	Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SFPT	Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique
SMR	Service Médical Rendu
T2A	Tarifcation à l'activité
tDCS	Stimulation électrique transcrânienne à courant continu
THRS	Total Harm Reporting Score
TNF-α	Facteur de Nécrose Tumoral α
TrkB	Tropomyosin receptor kinase B
VNS	Stimulation de Nerf Vague

Introduction

L'eskétamine a reçu en décembre 2020 une Autorisation de Mise sur le Marché dans la prise en charge des épisodes dépressifs caractérisés résistants. Ce traitement a par la suite été mis en place au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. Depuis, 7 patients ont été traités. A partir de cette expérience clinique, la principale problématique soulignée était la longue durée d'exposition des patients à l'eskétamine. Cette donnée interroge donc sur le risque d'effets indésirables au long cours ainsi que sur l'impact économique de l'eskétamine dont le coût d'achat est particulièrement important. Pour ce médicament récent, les essais cliniques restent à ce jour la principale source de données vis-à-vis des effets indésirables. Dans ces travaux, nous analysons la qualité du « reporting » des évènements indésirables de l'eskétamine dans les essais cliniques publiés. Puis, après avoir décrit la cohorte de patients toulousains, nous évaluons l'impact économique de l'eskétamine à l'échelle de l'institution. Cette dernière partie sera accompagnée d'une revue bibliographique des analyses médico-économiques publiées.

Partie 1. Dépression et dépression résistante

1. Définitions

Les troubles dépressifs font partie des affections psychiatriques de l'humeur. Ils sont caractérisés par la présence d'une humeur triste, vide ou irritable, et sont accompagnés de modifications somatiques et cognitives qui perturbent significativement les capacités de fonctionnement de l'individu. La classification actuelle (issue du DSM-5, Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux-5^e édition) propose de classer ces troubles en fonction de critères essentiellement symptomatiques et évolutifs [1]. Le DSM-5 regroupe parmi les troubles dépressifs :

- le trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle ;
- le trouble dépressif caractérisé ;
- le trouble dépressif persistant (dysthymie) ;
- le trouble dysphorique prémenstruel ;
- le trouble dépressif induit par une substance/médicament ;
- le trouble dépressif autre spécifié ;
- le trouble dépressif non spécifié.

Nous aborderons essentiellement les troubles dépressifs caractérisés.

1.1. Trouble dépressif caractérisé

1.1.1. Critères diagnostiques

D'après le DSM-5, le trouble ou Episode Dépressif Caractérisé (EDC) ou épisode dépressif majeur se définit par les critères diagnostiques suivant :

- Au moins cinq des symptômes suivant sur une période de deux semaines et représentant un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes doit être le numéro 1 ou le numéro 2 :
 1. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée ;
 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes les activités ;
 3. Perte ou gain de poids significatif ;
 4. Insomnie ou hypersomnie ;
 5. Agitation ou ralentissement psychomoteur ;
 6. Fatigue ou perte d'énergie ;
 7. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision ;

8. Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes ou tentatives de suicide ou plan précis pour se suicider.

- Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ;
- L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale.

Tous les troubles dépressifs peuvent être caractérisés par de nombreux critères (exemples : « avec détresse anxieuse », « avec caractéristiques mélancoliques » etc...) classés selon :

- la sévérité :
 - **légère** : pas de symptôme supplémentaire par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic et les symptômes sont à l'origine d'une altération mineure du fonctionnement social ou professionnel ;
 - **moyenne** : nombre de symptômes et/ou altération du fonctionnement sont compris entre "légers" et "graves" ;
 - **grave** : le nombre de symptômes est en excès par rapport au nombre nécessaire pour faire le diagnostic ; la gravité des symptômes est à l'origine d'une souffrance importante et ingérable, de plus, les symptômes perturbent nettement le fonctionnement social ou professionnel.
- la rémission
 - **partielle** : certains symptômes du dernier EDC sont présents mais les critères complets ne sont pas remplis, ou il existe une période d'une durée inférieure à 2 mois sans aucun symptôme significatif d'un EDC persistant après la fin de l'épisode ;
 - **complète** : il n'existe aucun signe ou symptôme significatif de l'affection depuis 2 mois.

1.1.2. Facteurs de risque et pronostic

Parmi les facteurs de risque de contracter un EDC, on note :

- des facteurs tempéramentaux : le névrosisme (affectivité négative)
- des facteurs environnementaux : les expériences négatives de l'enfance et les événements de vie stressants
- des facteurs génétiques et physiologiques : si les parents au premier degré présentent un EDC, les sujets ont un risque multiplié par 2 à 4 de développer également un EDC, et

presque tous les troubles majeurs non thymiques augmentent le risque de développer une dépression [2].

La crise suicidaire, pouvant survenir à tout moment, reste la conséquence la plus grave des épisodes dépressifs. Le risque de suicide serait multiplié par 30 au cours d'un EDC [3]. Les antécédents de tentatives de suicide sont un facteur de risque évident des suicides. Mais il faut noter que la plupart des suicides accomplis ne sont pas précédés de tentatives. Parmi les autres facteurs de risque de suicide, on retrouve : le sexe masculin, le statut célibataire, les sentiments marqués de désespoir, certains troubles de la personnalité.

1.2. Episode dépressif caractérisé résistant

La définition d'un EDC résistant ou plus communément appelé « dépression résistante » ne fait pas consensus [4]. Cette absence de consensus impacte notamment les classifications et la recherche puisque toutes les études n'utilisent pas les mêmes définitions et donc les mêmes critères d'inclusion. Ceci a donc des conséquences sur la comparabilité et l'interprétation des résultats des différentes études.

La définition de la dépression résistante se base sur différents critères que sont : le diagnostic, l'adéquation des traitements médicamenteux (en termes de posologies et de durées), l'évaluation de la réponse au traitement et le nombre d'échec thérapeutique.

Le critère de réponse au traitement implique donc de définir ce que l'on considère comme une réponse. D'après un consensus d'experts français [5], on peut retenir les définitions suivantes :

- Réponse au traitement : la réduction des symptômes à un degré cliniquement significatif, généralement définie par une diminution d'au moins 50% du score Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) ou du score Hamilton Depression Rating Scale - 17 items (HDRS-17) par rapport à l'état initial après 6 à 8 semaines de traitement ;
- Rémission complète : absence durable (plus de 2 semaines) de symptômes, souvent traduite par un HDRS-17 < 7 ou un MADRS < 10 ;
- Rémission partielle : présence de 2 à 4 symptômes résiduels parmi ceux définissant l'EDC, souvent traduite par un score HDRS-17 compris entre 8 et 14.

A partir de ces éléments, une définition est utilisée de manière fréquente dans la plupart des essais cliniques récents : « **un épisode dépressif est caractérisé résistant après une absence de réponse à au moins deux traitements antidépresseurs bien conduits (à posologie efficace pendant 4 à 8 semaines), idéalement de classes pharmacologiques différentes (cette dernière notion fait de plus en plus consensus) ».**

2. Outils d'aide au diagnostic

Différentes échelles, basées sur des questionnaires, visent à aider au diagnostic ou à évaluer la sévérité d'un épisode dépressif. Parmi elles, nous pouvons citer :

- **MADRS** (*Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*), échelle qui évalue la gravité des symptômes en interrogeant de nombreux domaines comme l'humeur, l'appétit, les fatigues physique et psychique ou les idées suicidaires au travers de dix items. Le score varie de 0 (pas de dépression) à 60 (dépression sévère). Elle est maintenant une des échelles les plus utilisées dans la littérature, notamment pour évaluer l'efficacité d'un traitement [6];
- **HDRS** ou **HAM-D** (*Hamilton Depression Rating Scale*), cette échelle vise à évaluer la sévérité et l'évolution de l'état dépressif d'un patient pour lequel le diagnostic est déjà posé. En 17 items, elle explore différents symptômes et permet aussi d'orienter vers le type de dépression [7];
- **IDS** (*Inventory of Depressive Symptomatology*), qui évalue la sévérité de la dépression en 30 items. La version IDS-C30 est utilisée par un clinicien et la version IDS-SR30 permet une auto-évaluation [8]. Il existe aussi une version abrégée avec 16 items, QIDS-SR16, réalisable par le patient [9];
- **BDI** (*Beck Depression Inventory*) permet de quantifier l'intensité d'un épisode dépressif en 21 items [10];
- **MINI** (*Mini International Neuropsychiatric Interview*) qui vise à diagnostiquer les principaux troubles psychiatriques : épisode dépressif mais aussi dysthymie, épisode maniaque, anxiété généralisée... [11] ;
- **CIDI** (*Composite International Diagnostic Interview*) basé sur les critères diagnostics du DSM-IV, il cherche à repérer les cas probables de troubles mentaux (anxiété généralisée, phobies, troubles paniques, épisode dépressif majeur, dépendance). Le CIDI-SF est sa version courte, souvent utilisé dans les études épidémiologiques [12].
- **RUD** (*Risque – Urgence – Danger*), est une méthode d'évaluation du risque suicidaire qui se base sur trois composantes essentielles : le risque suicidaire (antécédents, facteurs sociaux...), l'urgence de la menace (idées scénarisées ou non...) et la dangerosité (potentiel de létalité des moyens mis à disposition) du scénario suicidaire. C'est une méthode simple et rapide [13].

3. Aspects étiologiques et facteurs de risque des troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur sont issus d'un schéma complexe et multifactoriel (biologique, génétique, social et environnemental) qui n'est pas complètement expliqué et qui ne fait pas non plus consensus encore aujourd'hui.

3.1. Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques impliqués restent à ce jour inconnus, mais on constate que certains troubles de l'humeur apparaissent plus fréquemment chez les sujets dont les parents sont eux-mêmes atteints. Bien que ces observations ne permettent pas d'affirmer qu'il existe une transmission génétique claire, d'autres arguments vont cependant dans ce sens : les taux de concordance des jumeaux monozygotes pour les troubles maniaco-dépressifs sont de l'ordre de 70% ; et les enfants adoptés nés de parents biologiques malades ont plus souvent des troubles de l'humeur que les autres enfants adoptés. Pour autant, aucune étude de génétique n'a pu mettre en évidence une signature génétique associée aux EDC [2,14].

3.2. Facteurs neurobiologiques

L'idée que les troubles de l'humeur, et même plus généralement les troubles mentaux sont dus à des dérégulations de la "balance chimique" dans différentes voies cérébrales, reste aujourd'hui très ancrée. Cette hypothèse, dite monoaminergique, évoque une diminution des concentrations de neurotransmetteurs, notamment sérotonine et noradrénaline au niveau cérébral. Cette hypothèse est soutenue notamment par l'efficacité des traitements antidépresseurs [15]. En effet la majorité des médicaments antidépresseurs agissent sur la recapture ou l'inhibition de la dégradation de ces neurotransmetteurs. Elle est aujourd'hui controversée et parfois remise en question [16]. Une revue systématique récente n'a d'ailleurs pas retrouvé d'arguments en faveur de cette hypothèse, tant sur les niveaux de sérotonine cérébrale, que sur les niveaux d'expression des récepteurs ou des transporteurs [17].

3.3. Facteurs psychologiques et socio-environnementaux

L'approche psychologique s'intéresse aux traits de personnalité susceptibles de prédisposer un individu à la survenue de troubles de l'humeur. Aucun véritable tableau de personnalité n'a pu être identifié comme facteur de risque certain. La théorie de la triade cognitive de Beck propose un modèle dans lequel le sujet se caractérise par une vision négative de l'estime de soi, des expériences vécues et de l'avenir [18]. Le sujet se retrouverait, suite à la survenue d'événements spécifiques déclenchants, bloqué dans ce schéma de pensées déformées et négatives.

Il existe de nombreux facteurs socio-environnementaux favorisant la survenue d'EDC chez les patients. Nous pouvons noter les expériences de pertes parentales pendant l'enfance, les sévices précoces (notamment sexuels) ou encore toutes les situations de carences sociales et d'isolement.

C'est probablement une interaction de ces multiples facteurs (génétiques, neurobiologiques, psychologiques et socio-environnementaux) qui peut aboutir à terme à la survenue de troubles de l'humeur [2,19].

4. Epidémiologie

L'évaluation de l'état de santé mentale est particulièrement complexe. Plusieurs études épidémiologiques ont tenté d'estimer la prévalence des EDC dans la population française. Parmi elles, les études "Baromètres santé" de 2005, 2010 et 2017 de Santé Publique France ont évalué ce paramètre à partir de données recueillies par téléphone chez un grand nombre d'individus sélectionnés aléatoirement et soumis à un questionnaire basé sur l'échelle CIDI-SF [20,21,22].

D'après les résultats de ces trois enquêtes, dans la population âgée de 18 à 75 ans, la prévalence en France des EDC au cours des douze derniers mois était respectivement de 7,9%, 8% et 9,8% pour les années 2005, 2010 et 2017. La prévalence chez les femmes était deux fois plus élevée que chez les hommes pour les trois années. Au vu des différents résultats des enquêtes (Figure 1), la prévalence au cours des douze derniers mois a augmenté entre 2005 et 2017 dans la population française, essentiellement chez les moins de 45 ans et chez les femmes, alors qu'elle était stable entre 2005 et 2010. La tranche d'âge la plus touchée reste, pour les trois années, les sujets de 25-44 ans, la population atteinte d'EDC est donc essentiellement jeune.

Ces trois enquêtes se sont aussi intéressées aux situations sociales, elles montrent que la dépression a progressé chez les chômeurs, les étudiants et les individus ayant un faible revenu.

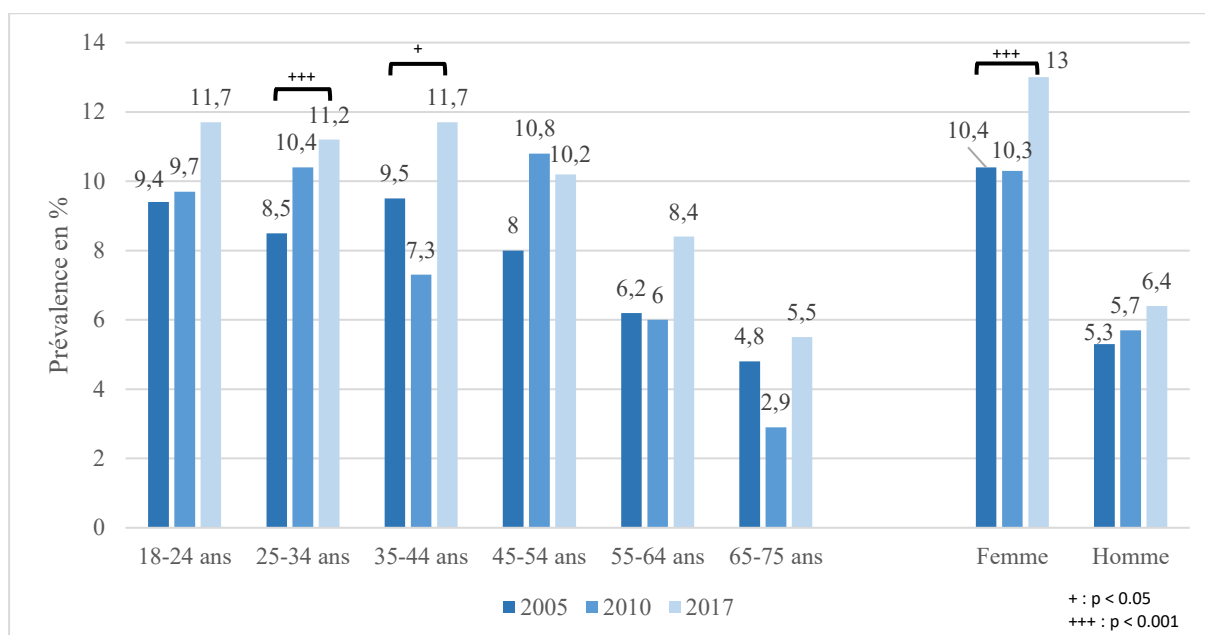


Figure 1 : Evolution de la prévalence de l'EDC au cours des 12 derniers mois, selon le sexe et les classes d'âge, chez les 18-75 ans en France, en 2005, 2010 et 2017 [20,21,22]

L'enquête Anadep de l'INEPS (Institut National d'Expertise en Prévention et Sécurité), basée sur une méthodologie presque identique aux enquêtes de Santé Publique France, avait montré en 2005 une prévalence des EDC de 17,8% au cours de la vie et de 5,0% au cours des douze derniers mois [23]. Les auteurs retrouvent aussi un facteur deux entre les hommes et les femmes. (Tableau 1)

Tableau 1 : Prévalence (%) des épisodes dépressifs majeurs légers/modérés et sévères au cours de la vie et dans les 12 derniers mois, selon le sexe - Enquête Anadep 2005 [23]

	Homme (n=2849)		Femme (n=3649)		Total (n=6498)	
	Vie entière	12 derniers mois	Vie entière	12 derniers mois	Vie entière	12 derniers mois
Episodes dépressifs majeurs	12,0	2,7	23,5	7,1	17,8	5,0
Légers/modérés	7,0	1,7	11,2	3,0	9,1	2,4
Sévères	5,0	1,0	12,3	4,1	8,7	2,6

D'après l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), la dépression est la première cause d'incapacité dans le monde et touche plus de 264 millions de personnes [24].

Aux Etats-Unis, d'après une étude qui évalue la prévalence de la dépression entre 2005 et 2015 sur les critères du DSM-IV, le constat est relativement similaire à celui de la France.

La prévalence globale de la dépression est en augmentation entre 2005 (6,6%) et 2015 (7,3%) et augmente plus rapidement chez les personnes jeunes (12-25 ans) [25].

En pratique, la dépression est une pathologie fréquente en psychiatrie, elle touche plus facilement les femmes et les populations jeunes. Au cours d'une vie, la prévalence est proche de 20% chez les femmes et de 10% chez les hommes.

5. Prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé

Nous aborderons ici la prise en charge pharmacologique de la dépression et quelques notions de neurostimulation. Cependant elles ne doivent pas se substituer à la prise en charge psychothérapeutique qui est fondamentale. C'est à partir des recommandations de 4 sociétés savantes suivantes qu'a été rédigé ce résumé :

- Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie (AFBPN) [26] ;
- Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) [27] ;
- American Psychiatric Association (APA) [28] ;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [29].

On distingue deux phases dans la prise en charge de l'EDC :

- phase aiguë : 6 à 12 semaines de traitement, dont l'objectif est d'aboutir à la rémission des symptômes et de restaurer les fonctions/activités habituelles. Elle doit permettre la création d'une alliance thérapeutique patient/soignant, la mise en place d'un traitement adapté et un suivi régulier du patient.
- phase de maintenance : 6 à 24 mois de traitement (parfois plus), dont l'objectif est de prévenir les rechutes et de permettre un retour à une qualité de vie complètement normale. Elle doit passer par une éducation du patient, une surveillance des comorbidités et un suivi.

5.1. Médicaments antidépresseurs

La majorité des médicaments antidépresseurs agissent sur les systèmes sérotoninergique et noradrénergique. Il est généralement considéré qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre les antidépresseurs. Cependant une méta-analyse récente a montré que certains antidépresseurs comme l'agomélatine, l'amitriptyline, l'escitalopram, la mirtazapine, la paroxétine, la venlafaxine ou encore la vortioxétine étaient plus efficaces [30]. En revanche, les profils de sécurité restent en faveur des antidépresseurs Inhibiteurs de la Recapture de la

Sérotonine (IRS) ou Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa). La liste des antidépresseurs commercialisés en France avec leurs posologies habituelles est décrite dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Liste des antidépresseurs commercialisés en France avec leurs posologies minimales efficaces et maximales recommandées [31,32]

Classes pharmacologiques	Dénominations Communes Internationales	Noms de spécialité	Posologies minimales efficaces	Posologies maximales recommandées
Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS)	citalopram	Seropram®	20 mg/j	40 mg/j
	escitalopram	Seroplex®	10 mg/j	20 mg/j
	fluoxétine	Prozac®	20 mg/j	60 mg/j
	fluvoxamine	Floxyfral®	50 mg/j	300 mg/j
	paroxétine	Deroxat®, Divarius®	20 mg/j	60 mg/j
	sertraline	Zoloft®	50 mg/j	200 mg/j
Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa)	duloxétine	Cymbalta®	60 mg/j	120 mg/j
	milnacipran	Ixel®	100 mg/j	200 mg/j
	venlafaxine	Effexor®	75 mg/j	375 mg/j
Inhibiteur de la recapture de la sérotonine, agoniste 5HT_{1A}, agoniste partiel 5HT_{1B}, antagoniste 5HT_{1D}, 5HT_{3A} et 5HT₇	vortioxétine	Brintellix®	10 mg/j	20 mg/j
Antagonistes α2 présynaptiques	miansérine	Athymil®	60 mg/j	90 mg/j
	mirtazapine	Norest®	15 - 30 mg/j	45 mg/j
Imipraminiques	amitriptyline	Laroxyl®	50 mg/j	150 mg/j
	amoxapine	Defanyl®	100mg/j	400 mg/j
	clomipramine	Anafranil®	75 - 150 mg/j	250 mg/j
	dosulépine	Prothiaden®	75 - 150 mg/j	150 mg/j
	doxépine	Quitaxon®	10 - 300 mg/j	300 mg/j
	imipramine	Tofranil®	75 - 150 mg/j	150 mg/j
	maprotiline	Ludiomil®	75 - 150 mg/j	150 mg/j
	trimipramine	Surmontil®	75 - 150 mg/j	150 mg/j
Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO) non-sélectifs et irréversibles	iproniazide	Marsilid®	50 - 100 mg/j	150 mg/j
	tranylcypromine (AAC ¹)	Parnate®	20 - 30 mg/j	
	phénelzine (AAC ¹)	Nardil®, Nardelzine®	60 - 90 mg/j	
Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase sélectif A et réversible	moclobémide	Moclamine®	300 mg/j	600 mg/j
Autres	agomélatine	Valdoxan®	25 mg/j	50 mg/j
	tianeptine	Stablon®	37,5 mg/j	50 mg/j
	bupropion ²	Zyban®	150 mg/j	

1 : Autorisation d'Accès Compassionnel

2 : Le bupropion n'est indiqué que dans le traitement du sevrage tabagique en France et n'a pas d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de l'épisode dépressif caractérisé

5.2. Traitement de première intention

La majorité des recommandations s'accorde sur le fait que la mise en place d'un traitement pharmacologique dépend de l'intensité de l'épisode, mais aussi de critères liés au

patient et au traitement lui-même. Certaines caractéristiques cliniques de l'EDC peuvent orienter vers un médicament ou un autre.

Dans le cas d'un **EDC léger à modéré**, il est recommandé en première intention de mettre en place un traitement par psychothérapie. Le choix d'un traitement pharmacologique peut être justifié dans certains cas : une volonté du patient, des antécédents de réponse à un médicament ou d'absence de réponse à la psychothérapie seule, des antécédents d'EDC sévères ou résistants, la présence de certains symptômes depuis plusieurs années. A noter que l'APA laisse la possibilité d'introduire un antidépresseur en première intention dans les EDC légers.

Dans le cas d'un **EDC sévère**, il est recommandé de proposer en première intention un traitement pharmacologique. Les recommandations expliquent que la plupart des classes pharmacologiques ont montré une efficacité équivalente dans la dépression, ainsi le choix du médicament doit reposer sur son profil de sécurité. En ce sens, les IRS ou les IRSNa sont recommandés en première intention. L'AFPBN insiste sur le fait que ces deux classes sont toujours à prioriser. La CANMAT et le NICE proposent, pour le même niveau de recommandation, les antagonistes $\alpha 2$ présynaptiques (mirtazapine, miansérine) ou encore l'agomélatine ou la vortioxétine. L'APA recommande également l'ElectroConvulsivoThérapie (ECT) d'emblée en première intention dans certains EDC sévères :

- EDC associé à des éléments psychotiques ou un syndrome catatonique ;
- risque de suicide important ;
- toutes situations nécessitant un effet antidépresseur rapide ;
- chez les patients ayant déjà montré une bonne efficacité des ECT.

Dès lors que le choix d'introduire un médicament antidépresseur est posé, le choix de la spécialité doit prendre en compte les caractéristiques liées au patient et au traitement médicamenteux actuel de ce dernier :

- critères liés au patient :
 - sévérité des symptômes ;
 - comorbidités, notamment psychiatriques ;
 - antécédent de réponse à un antidépresseur.
- critères liés au traitement antidépresseur :
 - profil d'effets indésirables et sensibilité du patient ;
 - coût ;
 - facilité de prise.

- critères liés aux autres traitements :
 - o interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.

A propos des critères liés au traitement antidépresseur, certains éléments sont à prendre en compte. Les IRS sont associés à une augmentation du risque de saignement (par interaction avec les plaquettes sanguines), notamment chez la personne âgée ou chez les personnes exposées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. La fluoxétine, la fluvoxamine et la paroxétine sont plus facilement impliquées dans des interactions médicamenteuses. La paroxétine est associée à une incidence d'effets indésirables plus importante que les autres IRS conduisant à l'arrêt du traitement. Le citalopram et l'escitalopram sont responsables d'allongement du QT. Quand le choix se porte sur un médicament autre qu'un IRS : la venlafaxine, la duloxétine et les antidépresseurs imipraminiques sont plus souvent associés à un arrêt du traitement pour cause d'effets indésirables (d'où la nécessité d'introduire le médicament progressivement). D'autres précautions doivent être notées comme :

- le risque d'exacerbation d'arythmie cardiaque avec la venlafaxine à forte dose ;
- le risque d'hypertension artérielle avec la venlafaxine et la duloxétine ;
- un suivi hématologique avec la miansérine chez la personne âgée.

Les caractéristiques cliniques d'EDC qui orientent vers un médicament particulier sont détaillées dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Recommandations de choix d'un médicament antidépresseur en fonction des caractéristiques cliniques de l'épisode dépressif [26,27,28,29]

Caractéristiques cliniques	Médicaments de choix	Commentaires
Anhédonie marquée ou ralentissement psychomoteur marqué	IRSNa	L'utilisation des imipraminiques, des antagonistes α_2 ou de l'agomélatine est possible en 2 ^{ième} intention.
Troubles du sommeil marqués (de type insomnie)	IRS, IRSNa, antagoniste α_2 ou agomélatine	Le CANMAT recommande l'agomélatine. L'utilisation des imipraminiques est possible en 2 ^{ième} intention.
Caractéristiques psychotiques	IRSNa en monothérapie ou en association avec un antipsychotique de deuxième génération	L'utilisation des IRS ou des imipraminiques ou des antagonistes α_2 , en monothérapie ou en association avec un antipsychotique de deuxième génération est possible en 2 ^{ième} intention. Le CANMAT, l'APA et le NICE préconisent d'emblée l'association à un antipsychotique. L'APA recommande aussi l'utilisation de l'ECT.
Caractéristiques anxieuses	IRS, IRSNa ou antagoniste α_2	L'utilisation des imipraminiques est possible en 2 ^{ième} intention. Les benzodiazépines ne doivent pas être associées en première intention si l'épisode dépressif est responsable de la symptomatologie anxieuse.
Risque suicidaire élevé	Si action rapide nécessaire, considérer l'ECT	
Syndrome catatonique	Lever la catatonie avec des benzodiazépines	L'APA recommande d'envisager l'ECT si absence de réponse aux benzodiazépines.
Traits mélancoliques	IRSNa ou Imipraminique	Très peu de données, ces deux classes semblent avoir une supériorité vis-à-vis des IRS.
Traits atypiques (hyperphagie/hypersomnie)	IRS ou IRSNa	L'utilisation des imipraminiques ou de l'agomélatine est possible en 2 ^{ième} intention. Des études anciennes ont montré une supériorité des IMAO sur les imipraminiques.
Symptomatologie saisonnière	Luminothérapie ou thérapie psychologique	Aucun médicament n'a démontré sa supériorité. Les IRS, l'agomélatine, le moclobémide et le bupropion (non remboursé en France) ont été étudiés.
Troubles cognitifs	Prioriser les médicaments les moins anticholinergiques : fluoxétine, sertraline ; et parmi les imipraminiques : desipramine ou nortriptyline (non commercialisés en France)	L'APA précise que les antidépresseurs ne sont pas efficaces sur les troubles cognitifs associés mais uniquement sur la dépression. Le CANMAT recommande la vortioxétine en première intention.

5.3. Durée de traitement

Les différentes recommandations s'accordent à dire que la durée de traitement minimale par antidépresseur conventionnel est de 6 à 9 mois après avoir obtenu une rémission clinique. Cette période correspond donc à la phase de maintenance. S'il existe des facteurs de risque, il est recommandé que la durée de traitement soit prolongée (jusqu'à 2 ans) :

- antécédent d'au moins deux épisodes dépressifs caractérisés antérieurs ;
- symptômes psychotiques ;
- risque suicidaire élevé ;
- résistance à au moins une ligne de traitement bien conduite ;
- présence d'un délai long avant rémission ;
- antécédent de rechute après un arrêt de traitement antidépresseur ;
- présence de comorbidités psychiatriques ;
- présence de symptômes résiduels.

5.4. Stratégies de deuxième ligne

Suite à la mise en place d'un traitement antidépresseur, il faut évaluer son efficacité après 4 à 6 semaines.

En cas de réponse partielle, la première action est d'optimiser le traitement actuel d'un point de vue posologique. Si la posologie est déjà une posologie efficace, l'AFBPN recommande d'associer un antagoniste α_2 à l'IRS ou IRSNa déjà prescrit (puisque dans les recommandations de l'AFBPN, les IRS et les IRSNa sont toujours préférés en première intention). La CANMAT et l'APA recommandent de changer vers un autre antidépresseur non IMAO, on peut donc considérer les imipraminiques.

En cas d'absence de réponse, les recommandations s'accordent sur le fait qu'il est préférable de changer de médicament vers un antidépresseur non IMAO.

A propos du changement d'antidépresseur, d'après l'AFBPN et le CANMAT, le changement interclasse est recommandé en première intention, bien que les données restent contradictoires. Le NICE recommande de changer d'un IRS vers un autre IRS ou bien vers une autre classe d'antidépresseurs de « nouvelle génération » (comprendre hors imipraminique ou IMAO). L'APA recommande seulement de changer vers un antidépresseur non IMAO.

Il existe trois manières de procéder au changement [26,33] :

- Changement concomitant : décroissance progressive de la posologie du médicament initial, en parallèle d'une augmentation progressive de la posologie du nouveau médicament ;
- Changement par chevauchement : maintien du médicament initial à dose efficace pendant la durée d'augmentation progressive de la posologie du nouveau médicament, puis décroissance progressive de la posologie du traitement initial ;
- Changement séquentiel : décroissance progressive jusqu'à l'arrêt du médicament initial avant introduction du nouveau médicament.

Le changement concomitant est recommandé en première intention sauf lorsque le médicament initial ou le nouveau médicament est un IMAO non-sélectif et irréversible. Dans ce cas, la stratégie de changement séquentiel est recommandée, avec une période de wash-out (absence de traitement) de deux semaines au préalable. Le changement de la fluoxétine ou de la paroxétine vers un imipraminique doit commencer à faible posologie du fait de l'inhibition du métabolisme induit par ces deux IRS ; le changement d'un IRS vers un IMAO doit être prudent au vu du risque de syndrome sérotoninergique.

5.5. Stratégies de troisième ligne

En cas d'absence de réponse après deux lignes de traitement antidépresseur bien conduites (à posologie efficace pendant au moins 4 à 6 semaines), il faut considérer l'EDC actuel comme résistant. Les recommandations proposent alors plusieurs stratégies :

- changement vers un antidépresseur imipraminique ou vers un IMAO ;
- stratégie de potentialisation ;
- combinaison de plusieurs antidépresseurs (association du médicament de deuxième ligne à un antagoniste α_2) ;
- combinaison aux stratégies non médicamenteuses type ECT ou rTMS (Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive).

A propos **des stratégies de potentialisation**, l'AFPBN recommande en première intention l'association d'un antidépresseur avec le lithium ou la quétiapine et en deuxième intention avec l'aripiprazole ou l'hormone thyroïdienne T3 ou la lamotrigine. Le CANMAT recommande en première intention l'aripiprazole ou la quétiapine ou la rispéridone puis en deuxième intention le lithium ou l'hormone thyroïdienne T3 ou l'olanzapine puis en troisième intention des médicaments stimulants comme le méthylphénidate. Le NICE recommande en première

intention le lithium ou la quétiapine ou l'aripiprazole. L'APA ne propose pas de classement entre ces différentes classes.

La Figure 2 ci-dessous résume dans un diagramme les résumés des recommandations de prise en charge d'un EDC.

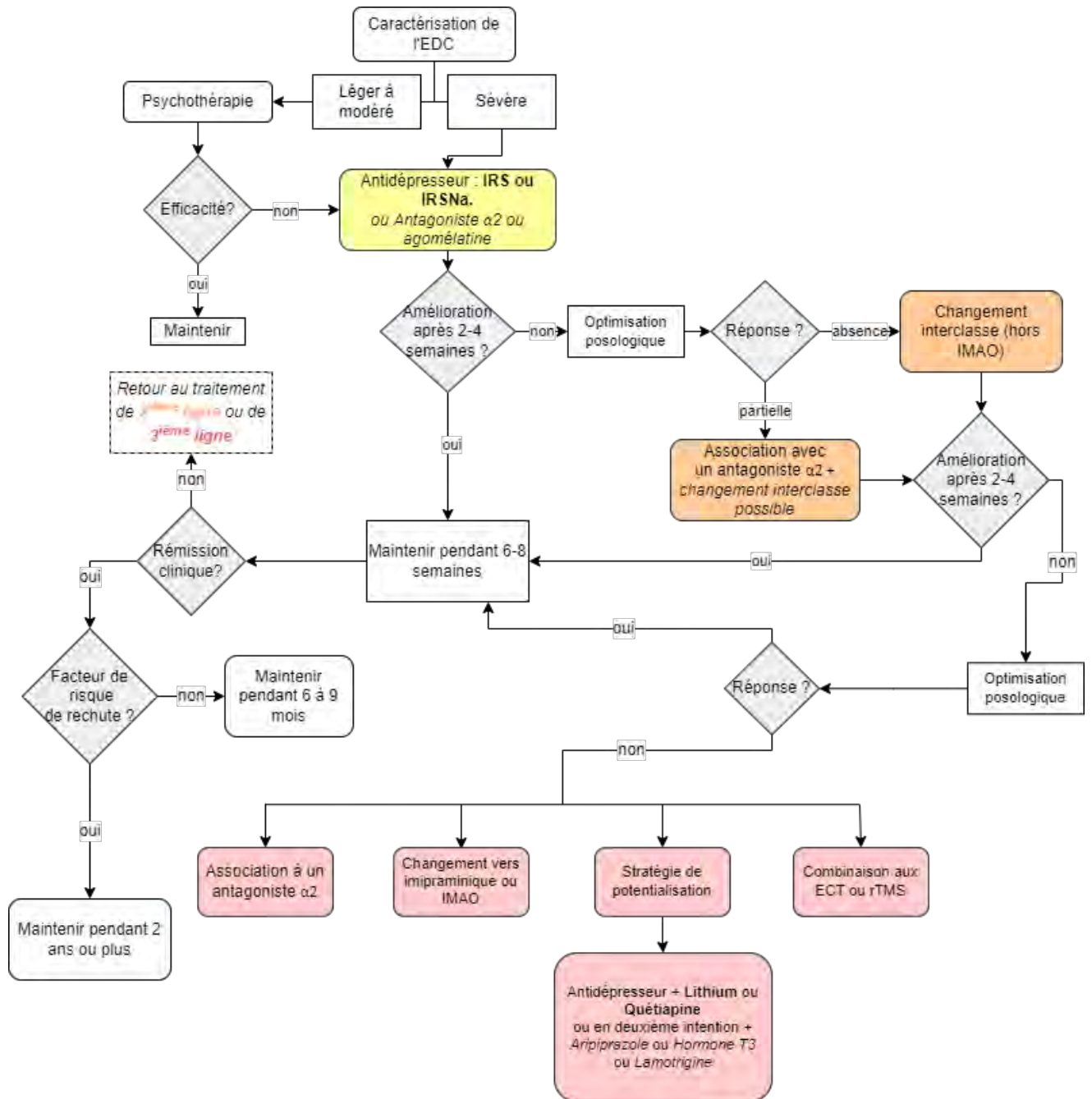


Figure 2 : Diagramme de synthèse des recommandations de prise en charge d'un épisode dépressif caractérisé [26,27,28,29]

5.6 Techniques de neurostimulation

5.6.1. Électroconvulsivothérapie

L'ElectroConvulsivoThérapie (ECT) est une procédure thérapeutique qui consiste à provoquer une crise d'épilepsie en envoyant un stimulus électrique au cerveau. Il s'agit d'une méthode de traitement efficace et bien établie pour les troubles dépressifs [34]. L'ECT est administrée dans un cadre clinique contrôlé, après induction d'une anesthésie générale de courte durée (thiopental, propofol ou étomidate). En France, l'ECT est contre-indiquée en cas d'hypertension intracrânienne et certaines situations doivent être particulièrement discutées (contre-indication ou hypersensibilité aux anesthésiants, arythmies, décollement de rétine, antécédents récents d'épisodes hémorragiques cérébraux ou de syndrome coronarien aigu...) [35]. Le mécanisme d'action exact fait encore l'objet de recherches, mais les principales hypothèses portent sur les changements induits par les crises sur les neurotransmetteurs, la neuroplasticité et la connectivité fonctionnelle. Par exemple, l'ECT peut augmenter les niveaux de Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), ce qui pourrait contribuer à l'effet antidépresseur. Il existe plusieurs positionnements d'électrodes possibles ainsi que plusieurs manières de délivrer les impulsions (rythme bref, ultrabref...).

En termes d'efficacité, l'ECT fait partie des traitements avec les plus hauts taux de réponse (70-80%) et de rémission (40, 50% ou plus en fonction des populations de patients) en phase aiguë mais également l'ECT a d'excellents résultats en termes de prévention des rechutes. En phase aiguë, le nombre de séances généralement nécessaire pour aboutir à une rémission clinique est entre 6 et 15, à raison de 2 à 3 séances par semaine. En phase de maintenance, après une bonne réponse à l'ECT en phase aiguë, un traitement antidépresseur est souvent conservé pour diminuer le risque de rechutes. L'ECT peut cependant être conservée pendant cette phase de maintenance, le rythme des séances n'est pas clairement défini et doit être établi en fonction de chaque patient. Généralement, après les 6-15 séances en phase aiguë, on peut définir un schéma de fréquence des séances en hebdomadaire pendant 4 semaines puis bimensuel pendant 8 semaines et enfin mensuel.

A propos des effets indésirables de l'ECT, ils sont limités par l'anesthésie générale, les myorelaxants ainsi que le suivi des constantes vitales pendant la séance. Pour la majorité, les effets indésirables retrouvés sont transitoires et rapidement résolutifs : céphalées, courbatures musculaires et nausées. Les troubles cognitifs liés à l'ECT sont les plus étudiés dans la littérature, parmi eux, il est retrouvé une amnésie et des troubles de la mémoire ainsi que des troubles de l'orientation. Ces troubles cognitifs sont plus importants immédiatement après la

séance et en règle générale, les fonctions cognitives sont restaurées dans les semaines et les mois qui suivent les séances.

En termes de recommandations concernant l'EDC, l'ECT est réservée dans la dépression résistante dans la majorité des cas, mais aussi dans les troubles dépressifs sévères lorsque le pronostic vital est engagé.

5.6.2. Stimulation magnétique transcrânienne répétitive

La Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive (rTMS) utilise des champs magnétiques puissants et localisés pour induire un courant électrique dans les tissus neuronaux. C'est une technique non invasive qui ne requiert pas d'anesthésie. Les protocoles standards prévoient 3 à 5 séances par semaine avec un total de 20 à 30 séances pour aboutir à une rémission clinique.

En termes d'efficacité en phase aiguë, la rTMS est un traitement efficace : 40 à 60% de réponse et 25 à 40% de rémission. Sans rTMS en phase de maintenance, les taux de rechutes sont plus importants. Comme pour l'ECT, les fréquences des séances en phase de maintenance ne sont pas clairement établies, mais elles sont aussi dégressives de trois séances par semaine à une par mois pendant 20 à 24 mois [36,37].

A propos des effets indésirables, les plus communs sont des douleurs du cuir chevelu pendant la séance et des céphalées spontanément résolutive après la séance. En termes de troubles cognitifs, la rTMS ne semble pas en être pourvoyeuse. Les effets indésirables les plus graves rapportés sont des crises d'épilepsie mais elles restent très rares. Le profil de sécurité de la rTMS est donc meilleur que celui de l'ECT [37].

Vis-à-vis de l'ECT, la rTMS semble moins efficace, et les patients ne répondant pas à l'ECT, répondent généralement peu à la rTMS. En ce sens, cette technique de neurostimulation est souvent placée avant l'ECT dans la prise en charge du patient ayant un EDC par les différentes sociétés savantes. Le CANMAT positionne la rTMS après un premier échec d'antidépresseur bien conduit, l'AFBPN réserve la rTMS en troisième voire quatrième ligne de traitement d'un EDC.

La Haute Autorité de Santé (HAS) dans un rapport récent n'a pas retrouvé d'efficacité cliniquement significative avec cette méthode. Ce rapport précise aussi qu'en terme de position dans la prise en charge de la dépression résistante, la rTMS est « difficile à positionner en raison

de l'absence de données comparatives ou de son infériorité d'efficacité vis-à-vis des stratégies de référence existantes » [38].

5.6.3. Stimulation électrique transcrânienne à courant continu

La Stimulation électrique transcrânienne à courant continu (tDCS) est une forme de stimulation cérébrale qui délivre un courant électrique continu de faible amplitude à une région corticale spécifique, à l'aide d'électrodes positionnées sur le cuir chevelu. La stimulation anodale sur le cortex augmente l'excitabilité corticale par dépolarisation du potentiel de la membrane neuronale. En revanche, la stimulation cathodale diminue l'excitabilité corticale par l'hyperpolarisation du potentiel de la membrane. C'est une technique facile à mettre en place et à moindre coût.

Il y a beaucoup moins de recul sur cette technique de neurostimulation, ainsi les preuves d'efficacité sont d'un niveau plus faible qu'avec l'ECT ou la rTMS. La fréquence des séances n'est pas non plus complètement établie. Un essai a pu montrer une efficacité supérieure de la tDCS associée à la sertraline (2 séances de 30 minutes par semaine pendant 6 semaines) par rapport à la sertraline seule, suggérant ainsi que cette technique pouvait avoir un effet potentialisateur d'un traitement pharmacologique [39].

A propos des effets indésirables, la tDCS est généralement bien tolérée. On retrouve fréquemment des rougeissements de la peau, des brûlures, des sensations de picotement ou de chaleur à l'endroit de la stimulation. Moins fréquemment, on retrouve des céphalées, des troubles de la vision (vision floue), des bourdonnements d'oreilles ou encore des nausées.

Au vu du manque de recul sur cette technique, elle n'est pas recommandée en première intention. La CANMAT la positionne en troisième ligne avec un niveau de preuve moins élevé que les deux autres techniques précédemment citées. L'AFPBN n'a pas validé cette technique dans la dépression.

5.6.4. Autres techniques de neurostimulation

Parmi les autres techniques de neurostimulation, on compte :

- la stimulation de nerf vague (VNS) qui consiste à implanter un stimulateur sous-cutané relié à une électrode qui pourra alors stimuler le nerf vague. Ce dernier pouvant alors transmettre des impulsions nerveuses à différentes régions du cerveau ;

- la stimulation cérébrale profonde, une technique de neurochirurgie invasive qui consiste à implanter directement des électrodes dans certaines zones du cerveau pour pouvoir les stimuler ;
- la convulsivothérapie magnétique, une technique qui visent à induire des crises d'épilepsie sous anesthésie générale comme l'ECT mais via un champ magnétique. Elle semble associée à moins d'effets indésirables.

Ces trois dernières techniques de neurostimulation nécessitent encore beaucoup d'études pour aboutir à un niveau de preuves suffisant dans la prise en charge de la dépression.

Partie 2. Kétamine, eskétamine et arkétamine

1. Histoire

La kétamine appartient à la classe chimique des « phenylcyclohexylamines ». Elle dérive directement de la phencyclidine (PCP), synthétisée en 1956 par Harold V. Maddox aux Etats-Unis dans le cadre des recherches sur les anesthésiants. La phencyclidine est utilisée chez l'homme en anesthésie puis abandonnée suite à l'apparition d'effets indésirables fréquents à type de « réactions psychotiques ». Son usage sera ensuite détourné pour ces propriétés psychédéliques.

En 1962, à partir de la phencyclidine, Calvin Stevens synthétise la kétamine (Figure 3). Les premières utilisations chez l'homme montrent un effet anesthésique de courte durée associé à des effets dissociatifs et moins d'effets indésirables qu'avec la phencyclidine.

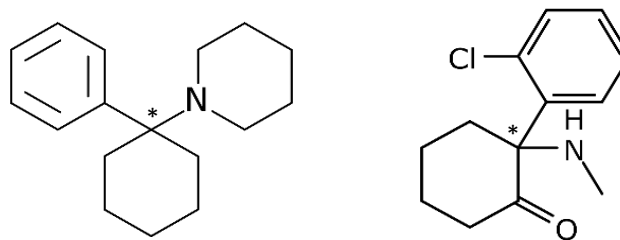


Figure 3 : Structures chimiques de la phencyclidine (à gauche) et de la kétamine (à droite)

En 1970, la Food and Drug Administration (FDA) autorise la commercialisation du Ketelar®, premier médicament à base de kétamine, comme agent anesthésique [40,41].

2. Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

2.1. Action sur le système glutamatergique

Le glutamate est le neuromédiateur majeur de l'excitation neuronale dans le système nerveux central. Il joue un rôle important dans la plasticité synaptique, l'apprentissage, la mémoire et la cognition. Une fois libéré dans la fente synaptique, le glutamate peut interagir avec plusieurs types de récepteurs :

- Les récepteurs ionotropes (protéines membranaires avec canal ionique) :
 - NMDA (N-méthyl-D-aspartate) ;
 - AMPA (acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique) ;
 - Kainate.

Ces récepteurs permettent le passage d'ions (notamment calciques) qui favorisent la dépolarisation du neurone.

- Les récepteurs métabotropes (différents types répartis en trois groupes) :
 - o groupe I : récepteurs MGluR1 et 5 ;
 - o groupe II : récepteurs MGluR2 et 3 ;
 - o groupe III : récepteurs MGluR4, 6, 7 et 8.

Les récepteurs NMDA sont principalement post-synaptiques et responsables des phases lentes des potentiels postsynaptiques excitateurs. Quant aux récepteurs AMPA, ils sont impliqués dans une transmission plus rapide. Les récepteurs NMDA sont des hétérotétramères formés de 7 sous-unités (NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A et NR3B). A l'état de repos, ils sont bloqués par un ion magnésium, modulateur allostérique négatif qui obstrue le canal calcique (Figure 4). L'ouverture du canal est dépendante de plusieurs éléments. La libération du glutamate par le neurone présynaptique va en premier lieu activer les récepteurs AMPA (plus rapides) sur le neurone postsynaptique ce qui va entraîner sa dépolarisation. Cette dépolarisation va permettre à l'ion magnésium de se libérer. Le glutamate pourra se fixer sur le site NR2 du récepteur NMDA, avec la glycine (son co-agoniste) qui se fixe sur le site NR1 du récepteur NMDA. Le départ du magnésium, la fixation du glutamate et de son co-agoniste permettent alors l'ouverture du canal ionique et l'entrée de calcium. A l'inverse d'autres neuromédiateurs, le glutamate est peu dégradé dans la fente synaptique, il est recapturé par des cellules gliales via le transporteur EAAT (Excitatory Amino Acid Transporters) (Figure 5) [42,43].

La kétamine se fixe sur le site PCP, à l'intérieur du récepteur NMDA et lorsque ce dernier s'ouvre, elle bloque alors l'influx calcique (Figure 6).

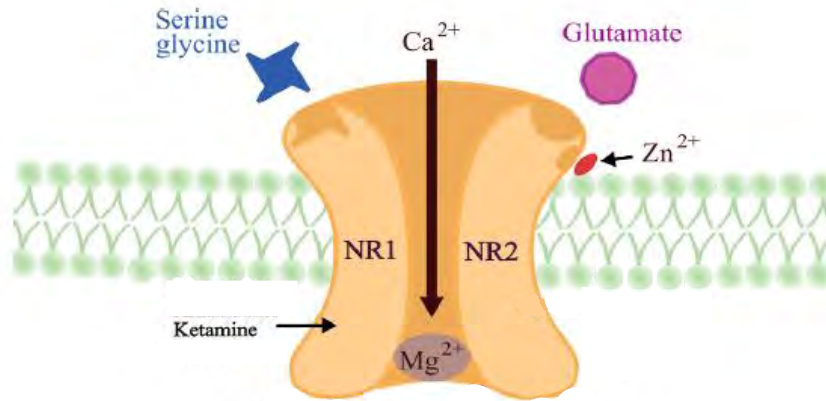


Figure 4 : Récepteur NMDA au glutamate. Le départ du magnésium, la fixation du glutamate et de la glycine sur leur site respectif permettent l'ouverture du canal [42]

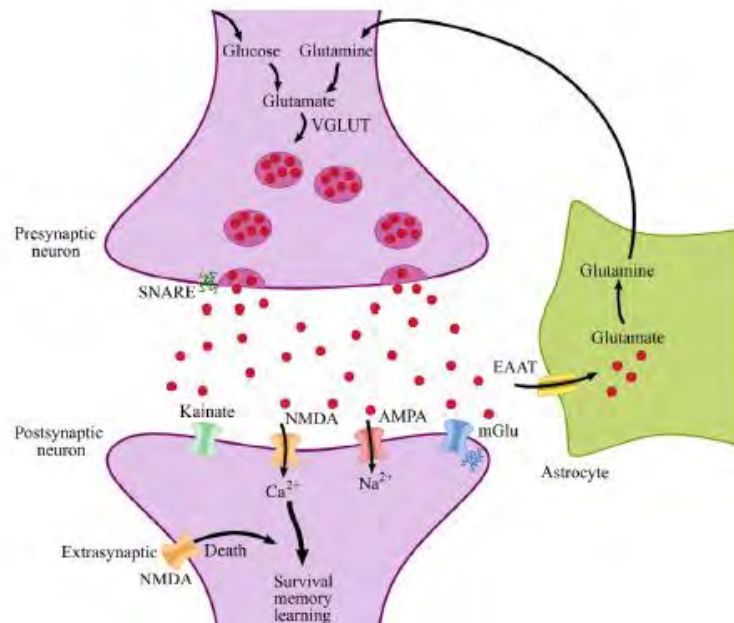


Figure 5 : Libération du glutamate dans la fente synaptique, activation des récepteurs au glutamate et recapture [42]

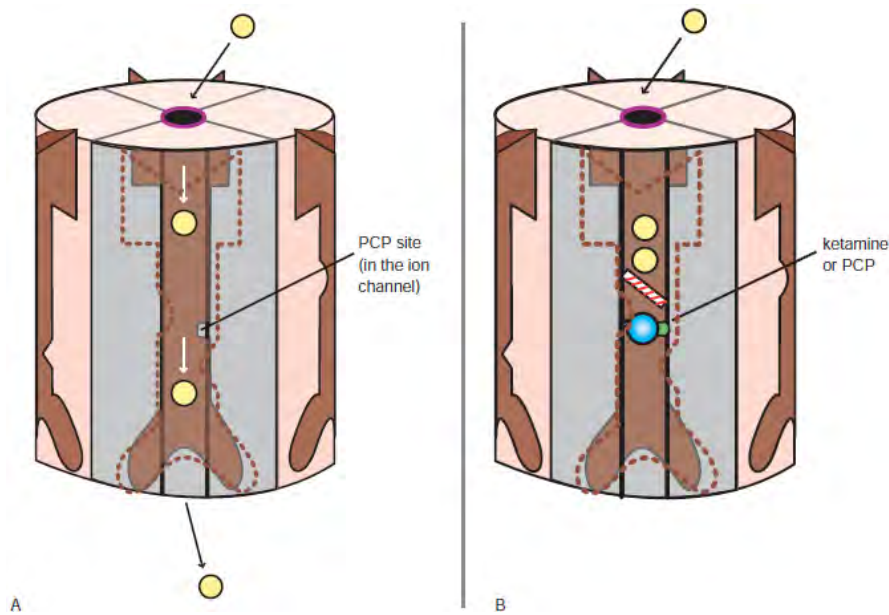


Figure 6 : A. récepteur NMDA ouvert. B. Fixation de la kétamine sur le site PCP et blocage de l'influx ionique [43]

Plusieurs hypothèses [44] sont rapportées pour expliquer le mécanisme d'action de la kétamine dans son utilisation comme « antidépresseur » :

- inhibition de l'interneurone GABAergique et stimulation des récepteurs AMPA ;
- blocage des récepteurs NMDA extra-synaptiques du neurone postsynaptique ;
- blocage des récepteurs NMDA synaptiques du neurone postsynaptique.

2.1.1. Inhibition de l'interneurone GABAergique et stimulation des récepteurs AMPA postsynaptiques

Bien qu'une diminution de l'activité neuronale chez les sujets exposés à la kétamine (blocage de la transmission glutaminergique) soit attendue, il a été démontré que la kétamine augmentait l'activité globale du cortex préfrontal chez des volontaires sains. Cette activité serait due à une inhibition préférentielle des récepteurs NMDA exprimés sur les interneurons GABAergiques. La fixation de la kétamine sur ces interneurons GABA entraîne donc une diminution de la libération du GABA (inhibiteur) et une désinhibition du neurone suivant (présynaptique), lui-même glutamatergique. Ceci va donc entraîner une libération plus importante de glutamate depuis ce neurone présynaptique vers le neurone postsynaptique pyramidal. Le glutamate ainsi libéré dans la fente synaptique va venir stimuler les récepteurs AMPA du neurone postsynaptique pyramidal.

La stimulation des récepteurs AMPA va entraîner la libération de BDNF qui viendra activer une cascade de réactions impliquant les protéines TrkB (Tropomyosin receptor kinase B), Akt

(protein kinase B) et GSk3 (Glycogen Synthase kinase 3) puis activer la voie de signalisation mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin). Cette voie conduit à la synthèse et à l'augmentation de la densité d'épines dendritiques (Figure 7).

2.1.2. Blocage des récepteurs NMDA extra-synaptiques du neurone postsynaptique

Des récepteurs NMDA sont situés aussi sur le neurone postsynaptique hors de la synapse. Ils seraient en situation physiologique, stimulés par de faibles niveaux de glutamate dans l'espace intercellulaire, niveaux directement régulés par les transporteurs EAAT. Leur stimulation bloquerait la voie de signalisation mTOR.

D'après cette hypothèse, la kétamine, en bloquant les récepteurs NMDA extra-synaptiques, vient lever l'inhibition de la voie de signalisation mTOR (Figure 7).

2.1.3. Blocage des récepteurs NMDA synaptiques du neurone postsynaptique

Des récepteurs NMDA sont aussi situés dans la synapse, sur le neurone postsynaptique. Il existe une libération spontanée « au repos » de glutamate dans la fente synaptique lors de la fusion spontanée des vésicules présynaptiques contenant le glutamate. Le glutamate, ainsi libéré, peut stimuler les récepteurs synaptiques du neurone postsynaptique. Cela entraîne des courants excitateurs miniatures postsynaptiques qui jouent un rôle dans la régulation de la force synaptique et dans la synthèse des protéines.

La kétamine, en se fixant sur ces récepteurs NMDA, vient bloquer ces courants excitateurs miniatures et lever l'inhibition qu'ils exercent sur la synthèse des protéines, en empêchant probablement l'activation de la protéine EF2k (Elongation Factor 2 kinase) et la synthèse de BDNF. Cela aboutira également à un renforcement de la signalisation mTOR (Figure 7).

Ainsi, le blocage des différents récepteurs NMDA par la kétamine contribuerait de façon majoritaire à l'effet antidépresseur de la kétamine.

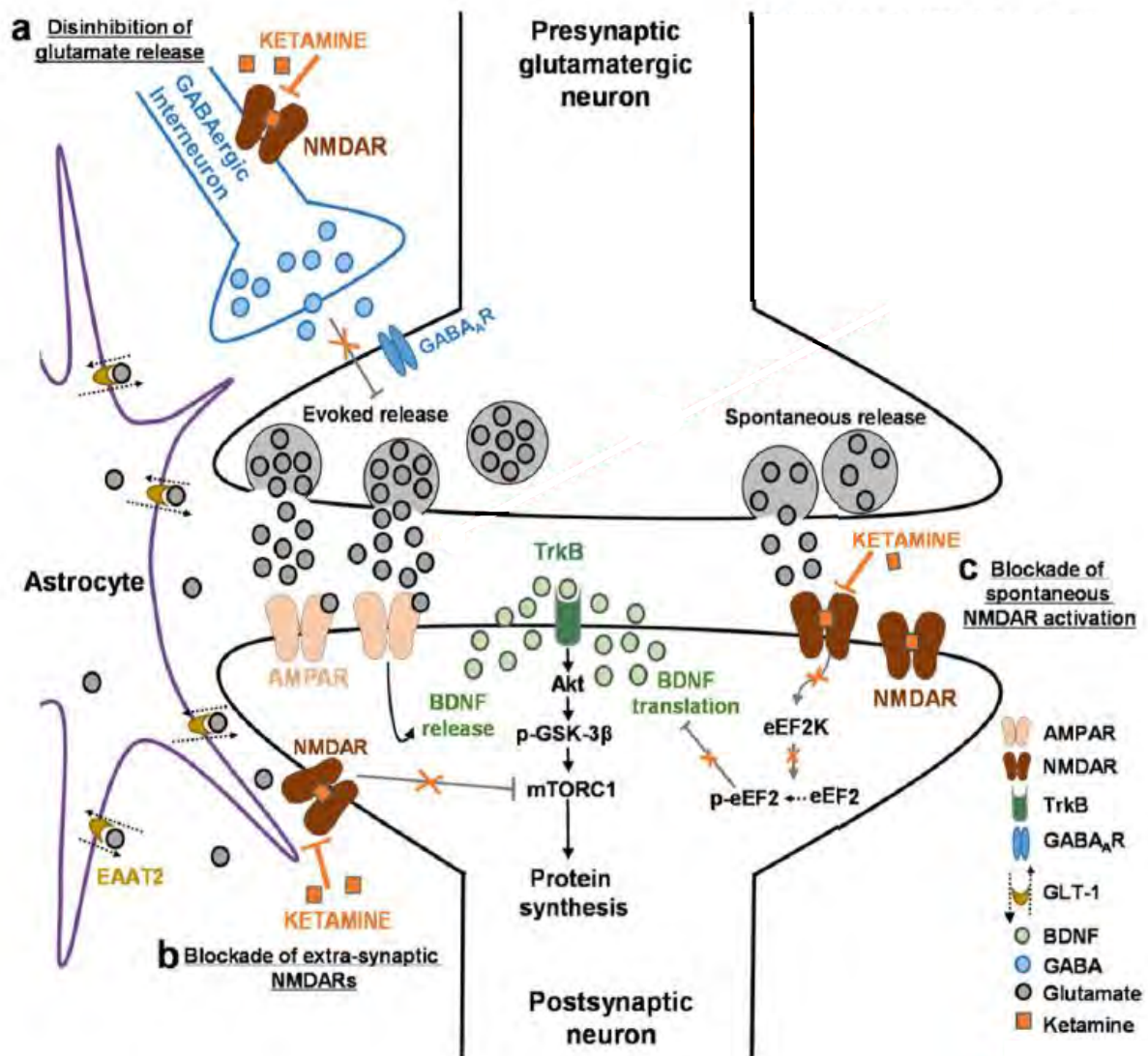


Figure 7 : Hypothèses sur le mécanisme d'action antidépresseur de la kétamine. A : Inhibition de l'interneurone GABAergique et stimulation des récepteurs AMPA postsynaptiques. B : Blocage des récepteurs NMDA extra-synaptiques du neurone postsynaptique. C : Blocage des récepteurs NMDA synaptiques du neurone postsynaptique [44]

2.2. Action sur les récepteurs opioïdes

Les récepteurs opioïdes sont exprimés dans le système nerveux central mais aussi dans les tissus périphériques. Ce sont des récepteurs couplés à la protéine G et classés en trois sous-types : μ (mu), δ (delta), et κ (kappa). Leur fonction principale est d'inhiber la transmission nociceptive. L'affinité de la kétamine pour ces récepteurs pourrait expliquer ses effets analgésiques, hypothèse à ce jour toujours controversée. En effet, l'administration intracérébrale chez la souris d'antagonistes des récepteurs μ et δ bloque l'action analgésique de la kétamine mais pas l'administration d'antagonistes des récepteurs κ [45]. Lorsque que l'on

administre un médicament antagoniste des récepteurs opioïdes (la naloxone) par voie systémique, l'analgésie de la kétamine perdure chez l'homme [46]. La kétamine pourrait induire une analgésie par des interactions indirectes avec le système opioïde mais le rôle exact de la kétamine sur ce système reste encore incertain [41].

Il semble que l'action de la kétamine sur le système opioïde soit aussi impliquée dans son activité antidépressive [47]. En ce sens, la buprénorphine (agoniste partiel des récepteurs μ et des récepteurs κ) a déjà pu montrer des effets antidépresseurs [48].

2.3. Action sur le système monoaminergique

La sérotonine pourrait être impliquée dans la physiopathologie de la dépression, bien que cette hypothèse soit discutée. Le transporteur de la sérotonine (SERT) capture la sérotonine libérée dans la fente synaptique pour la stocker dans le neurone présynaptique. Il est la cible des médicaments inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) utilisés couramment dans la prise en charge de la dépression. La kétamine a une affinité pour ce transporteur et à des doses antidépressives chez le primate, elle réduit l'activité des transporteurs SERT [43,49].

De la même façon, la kétamine a une affinité pour le transporteur NET, impliqué dans la recapture de la noradrénaline, étant également une cible des antidépresseurs conventionnels (IRSNa).

La kétamine pourrait aussi interagir avec le système dopaminergique, avec une affinité et un effet agoniste partiel sur les récepteurs D2 [50,51]. Cette interaction pourrait contribuer aux effets psychomimétiques de la kétamine.

Cependant, une publication a montré que la kétamine et ses métabolites n'avaient pas d'activité significative sur les récepteurs D1 à D5, les transporteurs NET, SERT et le transporteur de recapture de la Dopamine à des concentrations antidépressives [52].

L'impact de la kétamine sur le système monoaminergique est donc encore controversé, mais les hypothèses actuelles sur les propriétés antidépressives ne soutiennent pas cette voie qui pourrait cependant expliquer certains effets indésirables.

2.4. Autres cibles

Certains auteurs ont montré que la kétamine avait une affinité pour les récepteurs nicotiniques et muscariniques à l'acétylcholine, ainsi que pour les récepteurs sigma [41].

3. Propriétés pharmacocinétiques

3.1. Absorption

La kétamine peut être administrée par voie intraveineuse, intramusculaire, orale, nasale ou encore épidurale ou rectale. Les propriétés d'absorption dépendent de la voie d'administration.

La voie orale est une voie d'administration pratique mais sa biodisponibilité est faible (20%) en raison de l'effet de premier passage hépatique. La voie nasale, quant à elle, présente une biodisponibilité plus élevée de l'ordre de 48% car elle évite l'effet de premier passage hépatique. L'absorption nasale est la deuxième voie la plus rapide après la voie intraveineuse grâce à la riche vascularisation de la muqueuse des voies respiratoires. Cependant, la diffusion est limitée en cas d'encombrement par du mucus. Une grande variabilité interindividuelle est retrouvée tant dans le délai que dans l'intensité des effets. Elle peut s'expliquer en partie par la technique d'administration, une partie du médicament pouvant être avalée ou évacuée par le nez (Tableau 4) [41,53,54,55,56].

Tableau 4 : Biodisponibilités et T_{max} de la kétamine en fonction des différentes voies d'administration

Voie d'administration	Biodisponibilités	T_{max} (minutes)
Intraveineuse	100 %	3
Intramusculaire	90-95%	
Intranasale	48 %	20 – 40
Orale	16 – 29 %	20 – 120
Sublingual	20-30%	
Intra rectale	25 %	20 – 60

A propos de la (S)-Kétamine (ou eskétamine) par voie intranasale, le temps T_{max} pour obtenir la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est de 20 à 40 minutes. On peut mesurer l'eskétamine dans le plasma, 7 minutes après une dose de 28mg. Les doses de 28, 56 et 84mg ont entraîné des augmentations dose-dépendantes de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (AUC). Le profil pharmacocinétique de l'eskétamine est similaire après administration d'une dose unique ou de doses répétées, sans accumulation plasmatique lorsque l'eskétamine est administrée deux fois par semaine [57].

La C_{max} et l'AUC sont soumises à des variations interindividuelles importantes. D'un individu à l'autre, on observe des variations de 27 à 66% pour la C_{max} et de 18 à 45% pour l'AUC. De

même pour les variations interindividuelles, la C_{max} peut varier de 15% et l'AUC de 10% chez un même individu [55].

Les variations de la C_{max} et de l'AUC de l'eskétamine en fonction de l'âge, de la race, des fonctions hépatiques ou rénales peuvent être observées dans la [Figure 8](#) ci-dessous.

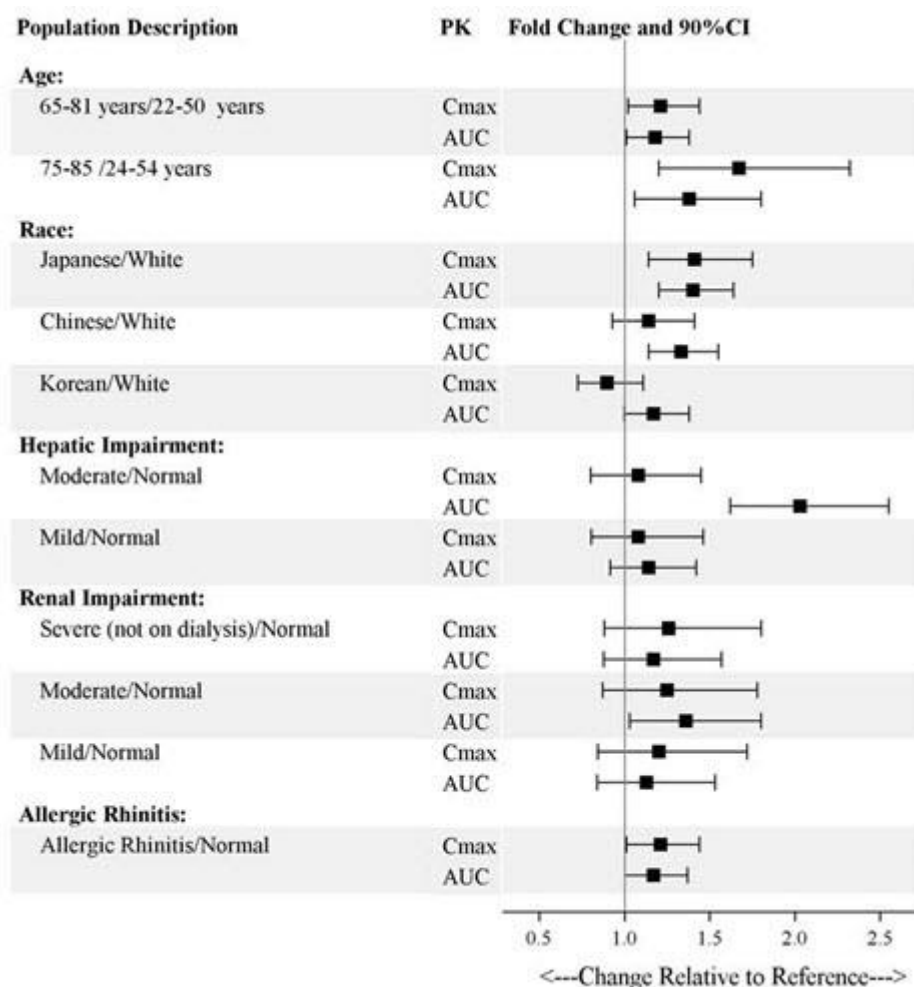


Figure 8 : Variations de la C_{max} et de l'AUC de l'eskétamine en fonction de l'âge, de la race, des fonctions hépatiques ou rénales [55]

3.2. Distribution

Le volume de distribution moyen à l'équilibre de l'eskétamine administrée par voie intraveineuse est de 709 L. Cette molécule diffuse donc largement au niveau tissulaire dans les organes richement vascularisés, particulièrement au niveau cérébral.

La proportion de la concentration totale d'eskétamine qui est liée à des protéines dans le plasma humain est en moyenne de 43 à 45%.

L'eskétamine n'est pas un substrat des transporteurs P-glycoprotéine (P-gp ; protéine de résistance multi-médicamenteuse 1), de la protéine de résistance du cancer du sein (Breast Cancer Resistance Protein - BCRP), ou du transporteur d'anions organiques (Organic Anion Transporting Polypeptides - OATP). Elle n'inhibe pas non plus ces transporteurs ni les protéines d'efflux de multiples médicaments et toxines (Multidrug And Toxin Extrusion - MATE) MATE1 et MATE2-K, ni le transporteur de cations organiques (Organic Cation Transporter - OCT) OCT2, ou les transporteurs d'anions organiques (Organic Anion Transporter - OAT) OAT1, ou OAT3 [55,57].

3.3. Métabolisation

La kétamine est largement métabolisée dans le foie. La principale voie métabolique de la kétamine dans les microsomes hépatiques humains est la *N*-déméthylation pour former la norkétamine (ou *N*-déméthyl-kétamine). Elle est aussi minoritairement métabolisée en hydroxykétamine [57].

La *N*-déméthylation est réalisée en majorité par le cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) et par le 3A4 (CYP3A4) dans une moindre mesure. Par la suite, la norkétamine est rapidement métabolisée en hydroxynorkétamine (HNK) ou en déhydronorkétamine (DHNK) qui sont deux métabolites dits actifs. Les voies métaboliques principales sont décrites dans la [Figure 9](#) [56] [58].

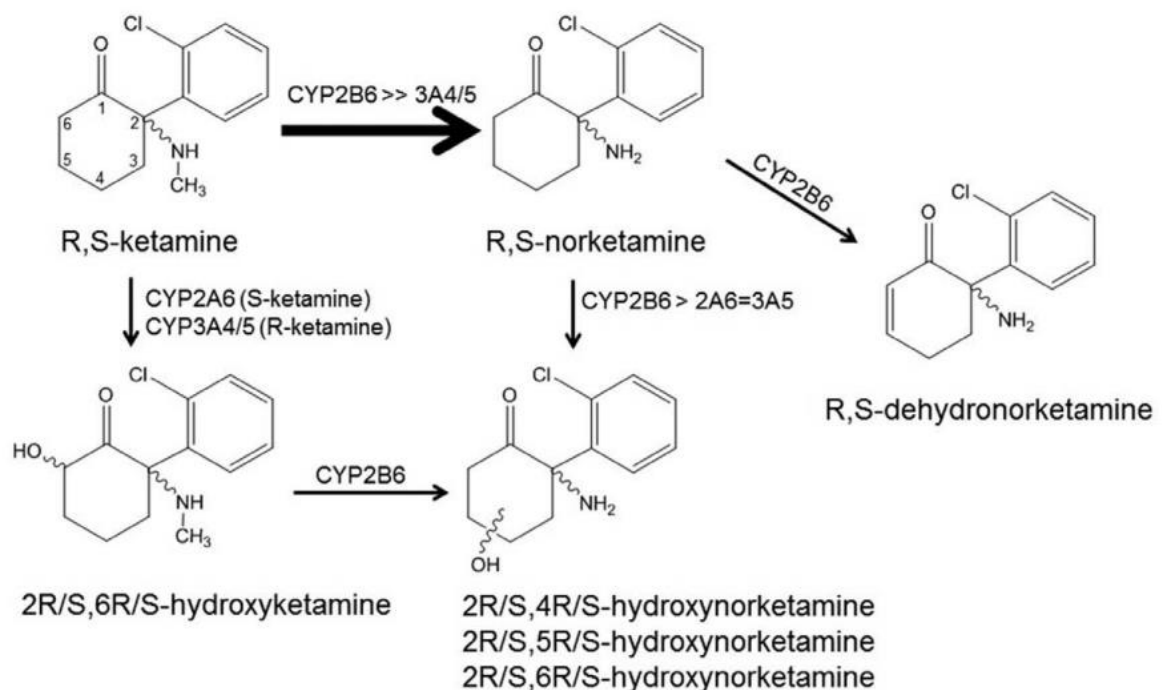


Figure 9 : Métabolisation de la kétamine [58]

Le polymorphisme génétique des cytochromes P450 est une source de variabilité concernant la concentration sanguine de nombreux médicaments. Une étude sur le cytochrome CYP2B6 n'a pas montré de concentrations plasmatiques différentes de kétamine ou de ses métabolites parmi les 3 variants génétiques du CYP2B6 [58].

L'impact d'inducteurs ou d'inhibiteurs de cytochromes sur l'AUC et la C_{max} de l'eskétamine peut être visualisé dans la Figure 10 ci-dessous.

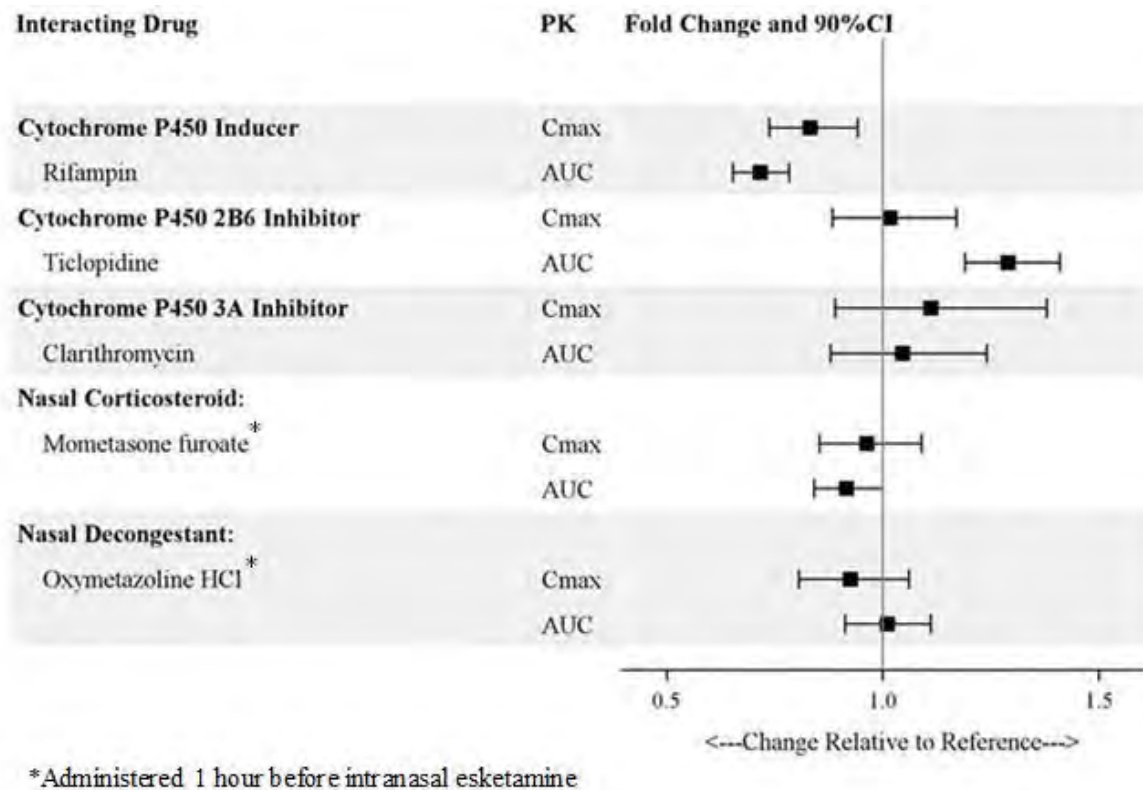


Figure 10 : Impact d'inducteurs ou d'inhibiteurs de cytochromes sur l'AUC et la C_{max} de l'eskétamine [55]

3.4. Elimination

La clairance moyenne de l'eskétamine administrée par voie intraveineuse est d'environ 89 L/heure. Une fois la C_{max} atteinte après administration nasale, la baisse des concentrations d'eskétamine dans le plasma est rapide pendant les premières heures, puis plus progressive (schéma d'élimination bi-phasique). La demi-vie terminale moyenne après administration intranasale est généralement comprise entre 7 et 12 heures.

Après administration intraveineuse d'eskétamine marquée par un isotope radioactif, environ 78% de la radioactivité administrée est retrouvée dans les urines et 2% dans les fèces [55,57].

4. Utilisations cliniques et indications

En France la kétamine possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans plusieurs indications d'anesthésiologie :

- comme agent anesthésique unique : particulièrement adapté aux interventions de courte durée, il permet également, grâce à des injections répétées ou en perfusion intraveineuse, d'obtenir une anesthésie prolongée durant plusieurs heures ;
- comme inducteur d'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques ;
- comme potentialisateur d'agents anesthésiques de faible puissance, tel que le protoxyde d'azote.

Parmi les indications hors-AMM bien documentées dans la littérature et recommandées par certaines sociétés savantes, on retrouve d'autres indications, généralement dans l'analgésie :

- douleurs complexes avec hypersensibilité locorégionale ;
- douleurs aiguës postopératoires ;
- douleurs aiguës aux urgences et en réanimation ;
- douleurs chroniques rebelles (neuropathiques, cancéreuses, fibromyalgies...) associées ou non à un opioïde ;
- sevrage aux opiacés.

Plus récemment en psychiatrie, son usage dans la dépression résistante ou chez les patients ayant un risque suicidaire important a pu montrer une certaine efficacité [59].

4.1. Anesthésie

La kétamine induit une anesthésie dissociative chez l'animal et chez l'homme qui se définit par une catatonie, une catalepsie et une amnésie. L'anesthésie profonde et prolongée est caractérisée par une perte de conscience (se traduisant plus par une déconnexion du patient que par un sommeil véritable), une conservation des réflexes pharyngés et laryngés, un maintien ou une discrète augmentation du tonus musculaire, et une habituelle stimulation cardiovasculaire et respiratoire. La durée de l'anesthésie est variable avec la dose et la voie d'administration. La posologie en anesthésie varie de 1 à 4,5 mg/kg par voie intraveineuse (IV) ou de 6,5 à 13 mg/kg en intramusculaire (IM).

Plusieurs auteurs ont rapporté que la (S)-Kétamine est deux fois plus puissante que le mélange racémique et trois fois plus puissante que la (R)-Kétamine pour induire une sédation [60,61,62].

C'est-à-dire qu'il faut des doses plus faibles de (S)-Kétamine pour induire un niveau de sédation similaire qu'avec le mélange racémique ou la (R)-Kétamine seule.

4.2. Analgésie

Les propriétés analgésiques sont rapportées pour la première fois en 1971. La kétamine permet une analgésie quantitativement et qualitativement similaire aux opioïdes mais sans avoir d'effet dépressur du système respiratoire. De par son action rapide, la kétamine dans cette indication est particulièrement adaptée à un usage pédiatrique. Les posologies recommandées dans cette indication sont naturellement plus faibles que celles utilisées en anesthésiologie et se situent entre 0,1 à 0,5 mg/kg en IV [63].

De la même manière, la (S)-Kétamine semble plus puissante que le mélange racémique ou la (R)-Kétamine seule dans cette indication. Cependant, elle semble aussi plus pourvoyeuse d'effets indésirables [64,65].

4.3. Dépression

Des effets similaires à ceux retrouvés avec les antidépresseurs imipraminiques chez les rongeurs sont rapportés dans les années 70 avec la kétamine. La première étude contrôlée contre placebo dans cette indication a été publiée en 2000 [66]. Chez les 7 patients qui ont reçu une dose de kétamine IV de 0,5 mg/kg en IV pendant 40 minutes, il a été constaté un effet antidépresseur rapide. Plus tard, plusieurs études sont publiées dans ce sens, y compris sur la réduction des idées suicidaires [67].

4.4. Anti-inflammatoire

La description d'effets anti-inflammatoires avec la kétamine est plus récente. Elle semble inhiber la production de cytokines. Elle entraîne notamment une diminution du facteur de nécrose tumoral α (TNF- α), de la protéine C réactive (CRP) ainsi que l'interleukine 6 (IL-6) [68]. Ces différentes protéines sont largement impliquées dans la réponse inflammatoire de la réaction immunitaire. Cependant, son utilisation comme anti-inflammatoire nécessite de plus amples recherches.

5. Effets indésirables, abus et mésusages

5.1. Effets psychoactifs

Les effets indésirables psychoactifs les plus communément rapportés lors d'administration IV de kétamine sont les effets dissociatifs (distorsions visuelles, auditives et

somatosensorielles, altérations des perceptions spatio-temporelles), les effets psychotomimétiques positifs (désorganisation conceptuelle, hallucinations, contenu inhabituel des pensées), et des effets psychotomimétiques négatifs (affect émoussé, retrait émotionnel, retard moteur). Ces effets sont généralement d'apparition rapide (10 minutes) après le début de la perfusion et de courte durée (40 à 60 min après la fin de la perfusion). Il a aussi été rapporté des exacerbations psychotiques chez les patients schizophrènes lors d'administration de kétamine [69].

5.2. Effets périphériques

Des perturbations vestibulaires avec vertiges, nausées et vomissements sont fréquemment rapportées avec la kétamine.

L'action sympathomimétique de la kétamine est aussi associée à des effets indésirables cardiovasculaires (tachycardie, hypertension et palpitations). Une étude a suggéré que la (S)-Kétamine avait plus d'effets indésirables cardiovasculaires que le mélange racémique [70].

Parmi les affections oculaires, des nystagmus, une diplopie ou des variations de la pression intraoculaire ont été rapportés [71].

Parmi les atteintes rénales et urologiques, des effets parfois graves comme des hématuries, des insuffisances rénales aiguës, des cystites non infectieuses, des cystites interstitielles, et des hydronéphroses ont aussi été rapportés, notamment lors d'usages récréatifs et prolongés. Il semble que la kétamine puisse avoir un impact direct sur les cellules interstitielles de la vessie [72].

5.3. Abus et mésusage

De par ses effets psychoactifs et sa rapidité d'action, la kétamine a un fort potentiel d'abus et de dépendance. Les usagers décrivent des effets dissociatifs, un sentiment de « défonce » et d'euphorie, mais aussi, un état d'altération de la conscience, et des expériences de séparation entre le corps et l'esprit décrites comme proches de la mort. Ce dernier effet, associé à la kétamine, est parfois appelé « K-hole ». Cependant des états d'agitation, d'anxiété et d'attaques de panique sont aussi décrits.

Dans cet usage récréatif, la kétamine est essentiellement consommée par voie intranasale, elle peut aussi être injectée par voie intraveineuse ou être ingérée.

Les premiers cas en France d'abus de kétamine ont été signalés en 1992. Ceci entraîne en 1997, l'inscription de la kétamine sur la liste des Stupéfiants à l'exception des formes injectables. Suite à des cas d'abus rapportés par les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), les formes injectables sont elles aussi inscrites sur la liste des Stupéfiants en 2007 [73]. La prescription de kétamine relève donc d'une ordonnance sécurisée, réservée aux spécialistes en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence.

6. Eskétamine – Spravato®

6.1. Présentation

L'eskétamine est l'énantiomère S de la kétamine racémique (mélange équimolaire de R-Kétamine et de S-Kétamine).

L'eskétamine est commercialisée en France par un seul laboratoire sous le nom de Spravato®, sous la forme d'un dispositif pour administration intranasale.

6.2. Indications et Statuts

L'eskétamine a obtenu une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte le 23 septembre 2019. Le 18 décembre 2019, elle obtient l'AMM en Europe dans deux indications chez l'adulte :

- en association à un IRS ou un IRSNa, 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 ;
- en coadministration avec un antidépresseur oral, chez les patients présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, comme traitement aigu à court terme pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique.

La Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a évalué le Service Médical Rendu (SMR) de l'eskétamine et a rendu les avis suivants :

- le 24/06/2020 : SMR faible pour son utilisation en association à un IRS ou IRSNa chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de

contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie (ECT) ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé ;

- le 24/06/2020 : SMR insuffisant pour son utilisation en association à un IRS ou IRSNa dans les autres situations de l'AMM (épisode dépressif actuel modéré ; en dehors des cas de contre-indication, de résistance, de non accès ou refus des ECT, patient de plus de 65 ans) ;
- le 22/09/2021 : SMR insuffisant pour son utilisation chez les patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, comme traitement aigu à court terme, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique, en coadministration avec un antidépresseur oral.

La Commission de la Transparence considère que le Spravato®, en association à un ISRS ou un IRSNa, n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes de moins de 65 ans ayant des épisodes dépressifs caractérisés résistants. En effet, les données d'efficacité sont encore faibles dans les études publiées car le seul comparateur utilisé est un placebo. De plus, les effets indésirables à court terme notamment les suicides/idées suicidaires, les troubles dissociatifs et le risque cardiovasculaire ainsi que le manque de données sur les effets indésirables à long terme ont contribué à limiter l'ASMR [74,75].

L'eskétagamine Spravato® est classé Stupéfiant (prescription sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours) et c'est un médicament réservé à l'usage hospitalier, à prescription réservée aux spécialistes et services en psychiatrie.

6.3. Positionnement dans la stratégie thérapeutique

De par son indication dans les épisodes dépressifs caractérisés résistants, l'eskétagamine se situe « à la fin » de la prise en charge et pourrait être proposée après 2 échecs d'antidépresseurs. Cependant, son indication, dans laquelle le médicament peut être remboursé suite à l'avis de la HAS, précise que le patient doit être contre-indiqué ou doit refuser l'ECT ou encore que l'ECT a été inefficace ce qui place l'eskétagamine après l'ECT dans la prise en charge (Figure 11).

Récemment, un groupe de travail de la SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique) et du réseau PIC (Psychiatrie, Information, Communication), réunissant des pharmaciens spécialisés en psychiatrie, a positionné l'eskétagamine au même niveau que les IMAO, l'ECT ou encore les stratégies de potentialisation par le lithium ou un antipsychotique [76], car en cas de

refus des ECT, l'association antidépresseur et eskétamine peut se voir proposée. cet avis rejoint ceux qu'avaient publiés plus tôt d'autres groupes d'experts [56,77].

Ces derniers précisent aussi qu'avant toute instauration d'eskétamine, il faut :

- tenir compte des historiques de traitement, des comorbidités et des médicaments concomitants actuels, ainsi que de la situation et des préférences de chaque patient ;
- prévoir une supervision clinique pour l'administration de l'eskétamine, ce qui peut nécessiter des considérations logistiques.

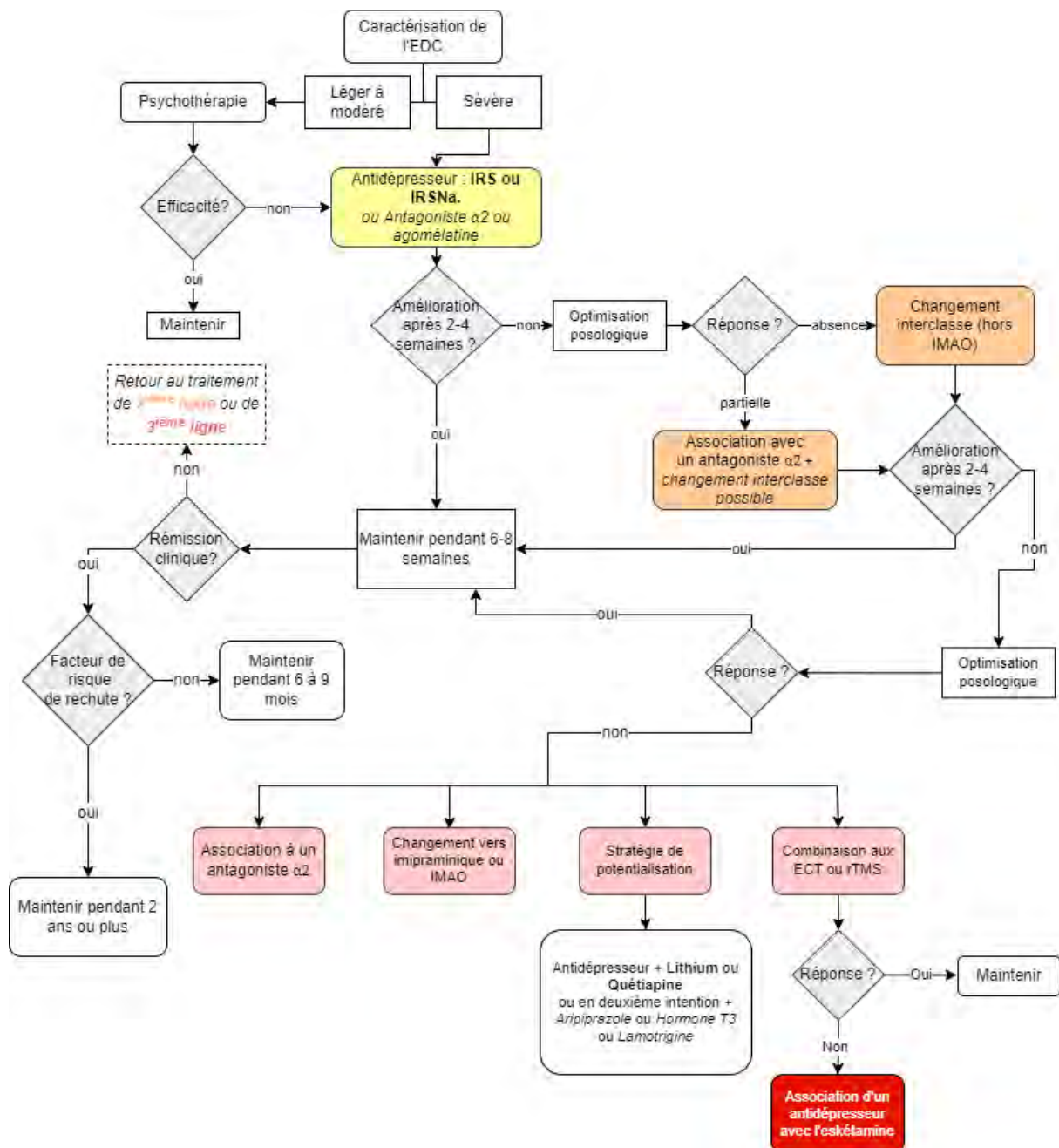


Figure 11 : Diagramme de synthèse des recommandations de prise en charge d'un épisode dépressif caractérisé et positionnement de l'eskétamine.

6.4. Modalités pratiques

6.4.1. Posologies

La posologie dépend de l'âge et de l'ethnie. L'introduction de l'eskétagamine s'articule en plusieurs étapes :

- une phase d'introduction, à la fin de laquelle on décide ou non d'arrêter le médicament (en fonction de l'efficacité et de la tolérance)
- une phase d'entretien.

À tout moment, des adaptations posologiques sont envisageables. L'objectif étant de trouver la posologie minimale la plus efficace en termes de dose mais aussi de fréquence d'inhalation.

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

Chez le patient de plus de 65 ans ou d'origine japonaise, la dose initiale est de 28 mg. Ensuite, les posologies sont modifiées par palier de 28 mg : les doses sont donc de 28, 56 ou 84 mg en fonction de la tolérance et de l'efficacité. En dehors de la diminution des doses, le rythme d'administration reste comparable à celui précédemment décrit (Figure 12) [19].

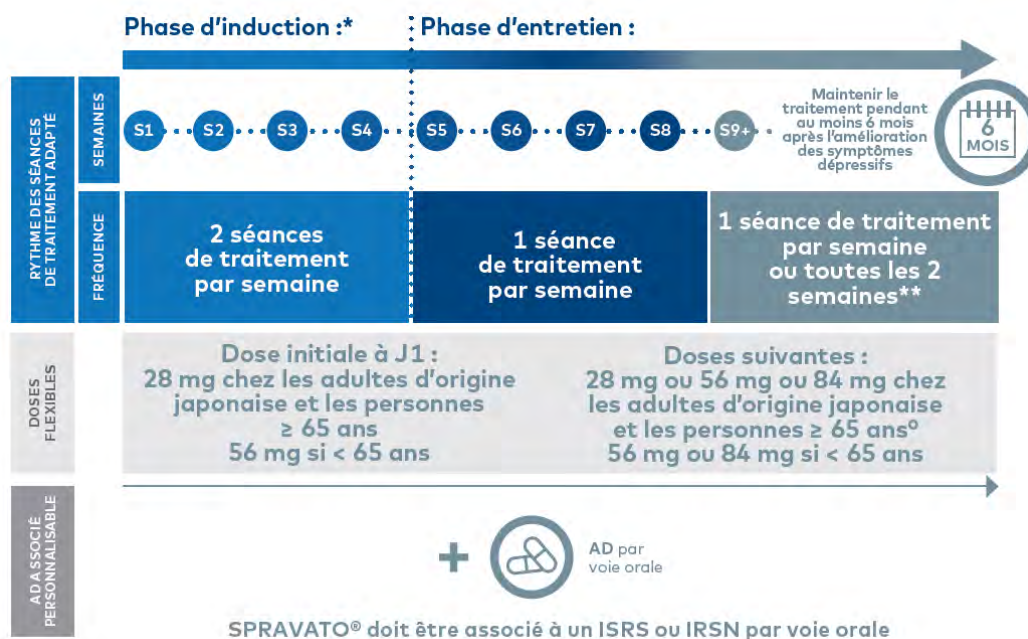


Figure 12 : Schéma posologique d'un traitement par eskétagamine Spravato® [78]

La durée de traitement recommandée est de 6 mois. Cependant, cette recommandation repose sur un groupe d'experts limités en nombre (huit) et parmi lesquels seulement la moitié avait une expérience d'utilisation de l'eskétamine en dehors du cadre des essais cliniques [79]. La durée d'exposition supérieure à 6 mois en pratique courante a été questionnée dans la littérature [80].

Il n'y a pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique [57].

6.4.2. Modalités d'administration

L'usage d'eskétamine est réservé au milieu hospitalier. Son administration doit être réalisée dans un environnement calme, en chambre seule, en évitant au maximum les stimulations extérieures (sonores et visuelles notamment). Le personnel soignant doit être formé à l'administration et aux gestes de réanimation avec du matériel d'urgence à disposition [74]. Une présence médicale doit être assurée dans l'unité au moment de l'administration.

Avant chaque administration, un contrôle de la pression artérielle doit être effectué et toute mesure en dehors des valeurs recommandées (Pression Artérielle Systolique (PAS) \geq 140 ou Pression Artérielle Diastolique (PAD) \geq 90 mmHg) doit être explorée et corrigée. Le patient doit se moucher avant l'inhalation du traitement. En raison des nausées et vomissements induits, il est déconseillé aux patients de manger 2 heures ou de boire 30 minutes avant l'administration. Il est recommandé chez les personnes traitées par corticoïde nasal ou un décongestionnant nasal de ne pas les administrer dans l'heure précédant l'administration de l'eskétamine.

Le patient inhale lui-même le traitement par voie nasale, sous surveillance d'un professionnel de santé pendant et après administration. Le dispositif est à usage unique et délivre un total de 28 mg d'eskétamine en deux pulvérisations (une dans chaque narine). Les indicateurs verts virent au blanc pour indiquer que les pulvérisations sont bien délivrées. Si plusieurs dispositifs sont utilisés, il est préférable d'attendre 5 minutes entre chaque administration.

A 40 minutes de la prise, un contrôle de la tension artérielle doit être réalisé. Celui-ci sera répété selon les résultats jusqu'à ce que les valeurs se normalisent. De manière concomitante, le soignant dépiste tout symptôme évocateur de sédation ou de dissociation. A noter que la prise d'eskétamine conjuguée à d'autres dépresseurs du système nerveux central (benzodiazépines, opioïdes ...) peut augmenter la sédation et diminuer la vigilance. Si aucun effet indésirable n'est décelé, le patient peut quitter le cadre hospitalier et rentrer à domicile. Il ne doit cependant

pas conduire de véhicule ou entreprendre des activités nécessitant une totale vigilance avant le lendemain [19,57].

6.4.3. Contre-indications

L'eskétamine est contre indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active, à la kétamine, ou à l'un des excipients. Et au vu du risque de pic tensionnel suite à l'inhalation, elle est aussi contre-indiquée chez les patients pour qui une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne constitue un risque grave c'est-à-dire :

- Patients présentant une maladie vasculaire de type anévrisme (y compris des vaisseaux intracrâniens, thoraciques, ou de l'aorte abdominale, ou des artères périphériques) ;
- Patients présentant des antécédents d'hémorragie intracérébrale ;
- Événement cardiovasculaire récent (dans les 6 semaines), y compris infarctus du myocarde [57].

6.6. Données d'efficacité

A ce jour, les données d'efficacité de l'eskétamine par voie intranasale dans la dépression reposent sur une série d'essais cliniques, tous conduits par le laboratoire qui commercialise l'eskétamine Spravato®.

La Food and Drug Administration (FDA) en mars 2019 et l'European Medicines Agency (EMA) en novembre 2019 ont approuvé le médicament dans la prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé résistant [81,82]. Leur approbation s'est basée sur 5 études dont 3 d'efficacité à 1 mois (TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 et TRANSFORM-3), une étude de maintenance (SUSTAIN-1) et une étude de sécurité (SUSTAIN-2) [83,84,85,86,87]. Les caractéristiques générales de ces essais cliniques sont résumées dans la partie suivante¹ (Tableau 6). Toutes (exceptée SUSTAIN-2) étaient des études randomisées en double aveugle comparant un groupe « eskétamine » associé à un nouvel antidépresseur et un groupe « placebo » associé à un nouvel antidépresseur. Parmi les 3 études d'efficacité à court terme, seule l'étude TRANSFORM-2 a pu montrer une efficacité statistiquement significative du MADRS pour une différence de 4 points entre les deux groupes. La valeur clinique d'une si petite différence sur une échelle de mesure de la dépression allant jusqu'à 60 points peut être discutée.

¹ Voir partie 3, paragraphe 3.2

Au-delà des limites intrinsèques à tout essai clinique que sont notamment les critères d'inclusion et d'exclusion (ici les patients ayant des comorbidités psychiatriques, ou ayant des idées suicidaires ou un antécédent de dépendance à une substance étaient exclus), certains auteurs ont aussi alerté sur d'autres limites et sources de biais importantes [88,89,90]. Nous ne présenterons que quelques points ci-dessous.

Ces essais cliniques ont utilisé pour critère d'inclusion, une définition de la dépression résistante n'impliquant pas le fait que l'échec de 2 antidépresseurs soit de classes pharmacologiques différentes. Par exemple, un patient qui aurait eu deux IRS, pouvait être inclus. Ainsi sur les 702 patients inclus dans les 3 études d'efficacité à court terme, 22% n'avaient été exposés qu'à une seule classe pharmacologique. Notons qu'un échec de la psychothérapie ne faisait pas partie des critères d'inclusion. En conséquence, une partie de ces patients n'était peut-être pas vraiment encore à un stade de résistance, ceci pouvant favoriser la réponse au traitement dans cette population. Les essais cliniques TRANSFORM-1, 2 et 3 ont aussi défini comme critère d'inclusion des patients, une résistance à au moins 2 mais aussi à moins de 5 antidépresseurs. Par-là, les auteurs décident d'exclure un certain nombre de patients, particulièrement résistants et susceptibles eux-aussi de moins répondre à l'eskétamine.

Pour l'essai clinique de maintenance SUSTAIN-1, une partie des inclusions était réservée aux patients qui avaient été assignés au groupe eskétamine dans les essais à court terme (et non ceux randomisés dans le groupe placebo) et qui étaient en état de rémission. Ce biais de sélection enrichit la population de l'essai clinique avec des patients plus susceptibles de répondre au médicament. On notera aussi que la significativité du résultat de ce même essai était dépendante d'un centre polonais pour lequel 100% des patients du groupe placebo avaient rechuté. Si ce centre est exclu de l'analyse, alors les résultats ne sont plus statistiquement différents entre les deux groupes.

Dans toutes les études randomisées contre placebo, il est intéressant de noter que les effets indésirables dissociatifs de l'eskétamine pouvaient lever l'aveugle tant chez le patient que chez l'investigateur risquant alors de biaiser l'évaluation de l'efficacité du médicament.

Tous ces éléments limitent donc les preuves d'efficacité de l'eskétamine, et il est important que les cliniciens soient avisés du fait qu'en vie réelle, l'efficacité ne sera peut-être pas aussi importante que celle retrouvée dans les essais cliniques.

Partie 3. Qualité du « reporting » des événements indésirables de l'esketamine intranasale dans les essais cliniques en utilisant les critères CONSORT pour la notification des effets indésirables : une revue systématique

Article écrit en collaboration avec le Dr Adeline Jullien, le Pr Antoine Yroni, le Pr Philippe Cestac et le Dr François Montastruc. Il a été soumis le 22/08/2022 à Psychological Medicine (Impact Factor : 10,6), actuellement en cours de révision par les pairs.

1. Introduction

L'eskétamine est un antagoniste non sélectif et non compétitif du récepteur NMDA au glutamate. Depuis mars 2019, l'eskétamine est approuvée par la FDA pour les adultes présentant un épisode dépressif caractérisé résistant [91]. L'eskétamine a également été approuvée en novembre 2019 par l'EMA dans le traitement de la dépression résistante [82]. Pour les deux approbations, les critères d'efficacité étaient basés sur trois essais cliniques de phase 3 (TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 et TRANSFORM-3) et un essai de maintenance (SUSTAIN-1). Parmi eux, seul TRANSFORM-2 a présenté des résultats statistiquement significatifs. En tenant compte des données actuellement disponibles, le NICE a décidé, pour la troisième fois, de ne pas recommander l'utilisation de l'eskétamine dans la dépression résistante [92]. Les incertitudes concernant ce médicament sont également partagées par certains auteurs [88,89,90].

En 2022, la balance bénéfices/risques de l'eskétamine est encore débattue dans la littérature scientifique notamment à long terme [93,94]. Certaines études suggèrent un manque d'efficacité de l'eskétamine dans la dépression résistante, et les revues sur l'évaluation des risques associés sont encore limitées [95]. Les informations sur les risques des médicaments peuvent être obtenues initialement grâce à des essais contrôlés randomisés. Les événements indésirables rapportés dans ces essais cliniques jouent donc un rôle important dans l'évaluation de la balance bénéfices/risques, d'autant plus si le médicament est récent et que les études en vie réelle sont rares. Ainsi, la manière dont les risques sont rapportés dans les essais cliniques devient essentielle. La déclaration CONSolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT) est un outil qui guide les investigateurs pour améliorer la transparence et la qualité des publications [96]. En 2004, cet outil a été adapté aux risques avec la liste de CONSORT for harms [97], pour évaluer la qualité de la notification des événements indésirables dans les essais cliniques. Une

précédente revue systématique d'essais cliniques, évaluant les psychotropes dans les troubles dépressifs, a mis en évidence des insuffisances et des incohérences dans la notification des événements indésirables [98].

Compte tenu des résultats déjà publiés sur les antidépresseurs et pour soutenir l'utilisation croissante de l'eskétamine dans la dépression résistante, il est nécessaire d'évaluer la qualité de la notification des événements indésirables dans les essais cliniques évaluant l'eskétamine dans la dépression. Par conséquent, l'objectif de cette revue était d'évaluer la façon dont les événements indésirables étaient rapportés dans tous les essais cliniques publiés étudiant l'eskétamine intranasale dans la dépression. Il visait également à comparer les événements indésirables publiés dans ces essais à ceux rapportés dans les registres ClinicalTrial.gov.

2. Méthode

2.1. Protocole et enregistrement

Le protocole de cette revue systématique a été rédigé en accord avec les recommandations Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) [99]. La présente revue a été rapportée conformément à la déclaration PRISMA. Le protocole a été enregistré dans la base internationale PROSPERO sous le numéro CRD42022329991 (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=329991).

2.2. Critères d'éligibilité et sélection des études

L'objectif étant d'étudier les données notifiées, la recherche ne s'est basée que sur les données publiées. Pour être éligibles, les essais cliniques devaient étudier l'efficacité ou la sécurité de l'utilisation d'eskétamine intranasal dans la dépression chez l'homme. Afin d'avoir une exposition la plus proche de l'utilisation réelle, l'eskétamine devait être administrée depuis plus de 7 jours. La présence d'un groupe contrôle n'était pas nécessaire mais s'il était présent, n'importe quel comparateur pouvait être accepté. La recherche a été effectuée via la base de données Medline et les registres ClinicalTrial.gov. Pour la base de données Medline, la recherche a été effectuée via PubMed avec les mots-clés suivants : « [eskétamine AND (depression OR major depressive disorder OR depressive disorder)] ». Toutes les références ont ensuite été extraites. Pour la base de données ClinicalTrial.gov Registers, la recherche a été effectuée à l'aide des critères suivants : « condition disease [depression], other term [eskétamine], status [terminated] and study results [with results] ». Après avoir supprimé les doublons des deux sources, nous avons effectué une première sélection sur le titre. Ensuite, une

sélection sur les résumés a été effectuée pour vérifier quelles publications étaient éligibles. Pour ces deux premières étapes, tous les titres ou résumés mentionnant une indication autre que les troubles dépressifs, ou une méthodologie autre qu'un essai clinique ont été exclus. Enfin, une dernière sélection sur le texte intégral a été effectuée pour déterminer quelles études seraient incluses. Pour cela, les essais devaient répondre aux critères d'éligibilité mentionnés ci-dessus, y compris ceux qui concernaient l'indication et la voie d'administration.

2.3. Processus de récupération des données

Toutes les données ont été extraites manuellement des registres ClinicalTrial.gov, des articles trouvés dans Medline et téléchargés à partir des sites de revues respectifs. Pour chaque essai, nous avons extrait manuellement :

- les caractéristiques générales : date de publication, nom de l'essai, phase de développement clinique, nombre de centres, nombre de groupes, type de procédures (aveugle, ouverte), nombre de participants randomisés, critère de jugement principal, critères d'inclusion et d'exclusion, financement, et affiliation du premier auteur ;
- les informations sur les événements indésirables signalés et classés selon la classification medDRA, si disponibles pour les deux sources et pour chaque groupe : le nombre de patients ayant subis au moins un événement indésirable, le nombre de patients sortant de l'essai en raison d'événements indésirables, le seuil de notification des événements indésirables. Toutes les informations disponibles sur la façon de repérer et notifier les événements indésirables dans les articles publiés ont également été examinées.

2.4. Evaluation du risque de biais

Le risque de biais a été évalué à l'aide de l'outil de risque de biais Cochrane « risk-of-bias tool for randomized trials second version (RoB-2) » pour chaque étude incluse [100]. Cet outil est une méthode standardisée qui permet d'évaluer les biais potentiels dans les essais cliniques randomisés. Il regroupe un ensemble de biais : biais liés au processus de randomisation, biais liés aux déviations par rapport aux interventions prévues, biais liés aux résultats manquants, biais liés à la mesure des résultats et biais liés à la sélection des résultats rapportés. Un jugement proposé sur le risque de biais découlant de chaque domaine est généré par un algorithme, qui caractérise le risque de biais comme étant « faible » ou « élevé » ou pouvant exprimer « certaines préoccupations ». Pour les études non randomisées, le risque de biais a été évalué à l'aide de l'outil ROBINS-I (Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions) [101]. De

même, l’outil ROBINS-I est structuré par un ensemble fixe de domaines de biais, et est composé de questions qui évaluent le risque de biais. Sur la base des réponses aux questions, les jugements pour chaque domaine de biais et le risque global de biais pouvaient être classés comme « faible », « modéré », « sérieux » ou « critique ».

2.5. Qualité de la notification des préjudices

Les données de notification des préjudices de tous les essais inclus ont été évaluées de manière indépendante par deux auteurs à l'aide de l'échelle CONSORT Extension of Harms 2004, une liste de contrôle en 10 points [97]. En cas de désaccord, un troisième auteur (AJ) était consulté. Pour permettre une meilleure évaluation, une liste de 21 points (Tableau 5) a été exploitée, basée sur la liste mentionnée précédemment et déjà utilisée par certains auteurs [102,103]. Chaque élément de la liste a été noté individuellement et pondéré avec une importance égale, selon les recommandations CONSORT. Chaque point de la liste a obtenu un score de 1 s’il était correctement rapporté et un score de 0 s’il était mal rapporté ou s’il n’était pas rapporté. Le score total a été calculé en additionnant tous les scores individuels et a été appelé Total Harm Reporting Score (THRS). Le THRS était alors classé en 4 catégories selon le nombre de points : Haute qualité (17-21 points) ; Moyenne Qualité (12-16 points) ; Faible qualité (7-11 points) ; Très faible qualité (0-6 points) [104].

Tableau 5 : Critères qualités des notifications d'après Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Extension for Harm et taux d'adhérence aux critères

Section of Paper	CONSORT Harm Recommendations	Detailed Items	Compliance of Trials, n
Title and abstract	If the study collected data on harms and benefits, the title or abstract should state so	1. Adverse events mentioned in title or abstract	9 (90%)
Introduction	If the trial addresses both harms and benefits, the introduction should state so	2. Information on adverse events mentioned in the introduction	1 (10%)
		3a. Definitions of AEs mentioned	0 (0%)
Methods	Include a list of AEs with definitions for each (with attention, when relevant, to grading, expected vs. unexpected events, references to standardized and validated definitions, and description of new definitions)	3b. If article mentioned all or selected sample of AE	10 (100%)
		3c. If article mentioned the use of a validated instrument to report adverse event severity	10 (100%)
		4a. Describe the mode of data collection (e.g., diaries, phone interviews, face-to-face interviews)	0 (0%)
	Clarify how harms-related information was collected (mode of data collection, timing, attribution methods, intensity of ascertainment, and harms-related monitoring and stopping rules, if pertinent)	4b. Stated the timing of collection of AE data	9 (90%)
		4c. Description of how AE were attributed to trial drugs	0 (0%)
		4d. Described the plan for monitoring for harms and rules for stopping the trial because of harms	0 (0%)
Describe plans for presenting and analyzing information on harms (including coding, handling of recurrent events, specification of timing issues, handling of continuous measures, and any statistical analyses)	5a. Described the methods for presenting and/or analyzing adverse events	1 (10%)	
	5b. Description of approach for the handling of recurrent AEs	0 (0%)	
Describe for each arm the participant withdrawals that are due to harm and the experience with the allocated treatment	6a. Reported withdrawals because of AE in each arm	10 (100%)	
	6b. Reported deaths and serious AEs	9 (90%)	
Results	Provide denominators for describing harms	7a. Provided denominators for adverse events	10 (100%)
		7b. Provided definitions used for analysis set (intention to treat, per protocol, safety data available, unclear)	9 (90%)
	Present the absolute risk of each adverse event (specifying type, grade, and seriousness per arm), and present appropriate metrics for recurrent events, continuous variables, and scale variables, whenever pertinent	8a. Reported results separately for each treatment arm	10 (100%)
		8b. Severity and grading of AEs	1 (10%)
Describe any subgroup analysis and exploratory analysis for harms	8c. Provided both number of adverse events and number of patients with adverse events	5 (50%)	
	9. Described subgroup analysis and exploratory analysis for harms	10 (100%)	
Discussion	Provide a balanced discussion of benefits and harms with emphasis on study limitations, generalisability and other sources of information non harms	10a. Provided a balanced view that puts	0 (0%)
		10b. Included limitations of study with respect to harms (e.g., lack of power, short duration of exposure, inconclusive findings, post hoc analysis, generalisability of AE info as dependent on clinical setting)	1 (10%)

AE : Adverse Events

2.6. Analyse des évènements indésirables

Les analyses descriptives des évènements indésirables sont présentées sous forme de proportions pour les variables qualitatives. Pour déterminer si les évènements indésirables signalés dans les articles publiés sont similaires à ceux décrits dans les registres de ClinicalTrial.gov, les évènements indésirables graves et les évènements indésirables non graves ont été analysés séparément. La comparaison a été faite essai par essai en analysant séparément les évènements indésirables survenus lors de la phase d'induction de l'eskétamine (de la semaine 1 à la semaine 4), ceux survenus lors de la phase d'entretien (à partir de la semaine 5) et ceux survenus à l'arrêt du médicament (phase de suivi). Aucune modification n'a été apportée au protocole initialement déposé.

3. Résultats

3.1. Sélection des études

A partir de la stratégie de recherche et de sélection, 436 références ont été identifiées. Après sélection, 10 essais (numérotés de ID1 à ID10) étaient éligibles et ont été inclus dans cette revue avec un total de 2 597 sujets (Figure 13) [83,84,85,86,87,105,106,107,108,109].

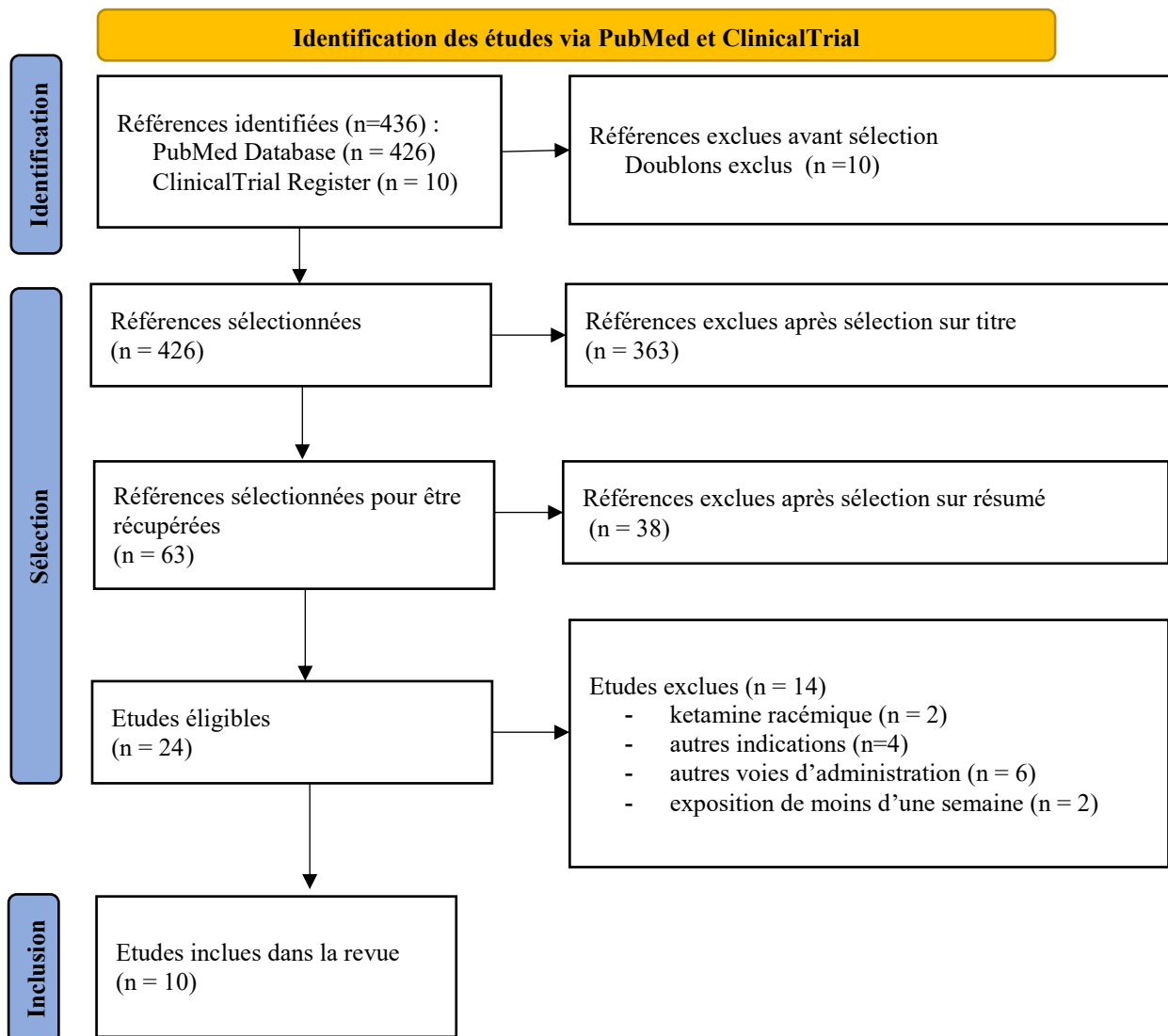


Figure 13 : Diagramme de sélection des essais cliniques selon les recommandations Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)

3.2. Caractéristiques des études

Un résumé des caractéristiques des études incluses est disponible dans le [Tableau 6](#). Les essais cliniques ont été publiés entre 2019 et 2021. Parmi les 10 études, 9 étaient des essais cliniques randomisés contrôlés par placebo en double aveugle et en groupe parallèle, et 1 (étude ID5, NCT02497287) était un essai clinique non-randomisé en ouvert. Cette dernière étude était la seule spécialement conçue pour évaluer la sécurité de l'exposition à long terme des sujets sous eskétamine. Tous les essais cliniques randomisés avaient deux groupes : [eskétamine + antidépresseur (ESK)] ou [placebo + antidépresseur (PBO)]. La majorité des études (7/10) étaient des essais de phase 3, et les participants étaient âgés de 18 à 64 ans pour 9 études, seulement une étude incluait des sujets âgés de plus de 64 ans (étude ID3, NCT02422186). Les

10 essais cliniques sélectionnés ont été réalisés en plusieurs phases et l'affiliation de l'auteur principal était le fournisseur actuel de l'eskétamine.

3.3. Risque de biais

Le risque de biais a été analysé à l'aide de l'outil Rob2 pour 9 essais (Figure 14). L'essai ID5 n'a pas pu être évalué à l'aide de l'outil Rob2 ou de l'outil ROBIN-I car il n'était pas randomisé et ne comportait pas de groupe comparateur. Les 9 essais évalués ont été classés comme des essais présentant des "préoccupations". Pour chacun d'entre eux, le domaine 2 "déviations par rapport aux interventions prévues" était responsable de ce résultat. En effet, il a été considéré qu'il était possible pour les participants et les investigateurs de connaître l'intervention assignée pendant l'étude en raison des effets indésirables de l'esketamine (en particulier les troubles dissociatifs). Pour les essais ID6 à ID9 (NCT03039192, NCT03097133, NCT02133001, NCT01998958), le domaine 4 "Mesure du résultat" a été considéré comme présentant des "préoccupations". De même, les évaluateurs du score MADRS ont pu connaître l'intervention assignée en raison des effets indésirables de l'eskétamine. Dans les autres essais, les évaluations MADRS ont été effectuées par téléphone par des évaluateurs indépendants en aveugle.

<u>Study ID</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
1	+	!	+	+	+	!
2	+	!	+	+	+	!
3	+	!	+	+	+	!
4	+	!	+	+	+	!
6	+	!	+	!	+	!
7	+	!	+	!	+	!
8	+	!	+	!	+	!
9	+	!	+	!	+	!
10	+	!	+	+	+	!

Figure 14 : Résumé de l'évaluation des risques de biais de chaque essai clinique à partir de l'outil RoB-2

D1 : Processus de randomisation, D2 : Déviations par rapport aux interventions prévues, D3 : Données manquantes sur les résultats, D4 : Mesure du résultat, D5 : Sélection des résultats rapportés.

Tableau 6 : Caractéristiques générales des études incluses

Etude ID	Auteur principal, affiliation, date de publication	Acronyme	Méthodologie de l'essai	Objectif principal	Phases (durée)	Nombre de patients randomisés	Résultats principaux
1 NCT02417064	Maggie Fedgchin Janssen (2019)	TRANSFORM 1	Phase 3, Double aveugle, groupe parallèle, RCT	Changement du score MADRS à J28	Induction (4 semaines) Suivi (24 semaines)	ESK 56mg: 117 ESK 84mg: 116 PBO: 113	ESK 56mg: -19,0 ESK 84mg: -18,8 PBO: -14,8 p=0,088
2 NCT02418585	Vanina Popova Janssen (2019)	TRANSFORM 2	Phase 3, Double aveugle, groupe parallèle, RCT	Changement du score MADRS à J28	Induction (4 semaines) Suivi (24 semaines)	ESK: 114 PBO: 109	ESK: -21,4 PBO: -17 p=0,020
3 NCT02422186	Rachel Ochs-Ross Janssen (2019)	TRANSFORM 3	Phase 3, Double aveugle, groupe parallèle, RCT	Changement du score MADRS à J28	Induction (4 semaines) Suivi (2 semaines)	ESK: 72 PBO: 66	ESK: -10,0 PBO: -6,3 p=0,059
4 NCT02493868	Ella J Daly Janssen (2019)	SUSTAIN 1	Phase 3, Double aveugle, groupe parallèle, RCT	Temps de rechute chez les patient en rémission	Induction (4 semaines) Optimisation (12 semaines) Maintenance (variable) Suivi (2 semaines)	ESK: 152 PBO: 145	25 ^{ième} percentile ESK: 153,0j 25 ^{ième} percentile PBO: 33,3j p=0,003
5 NCT02497287	Ewa Wajs Janssen (2020)	SUSTAIN 2	Phase 3, essais clinique en ouvert	Survenue des événements indésirables liés au traitement	Induction (4 semaines) Optimisation/Maintenance (48 semaines) Suivi (4 semaines)	ESK: 802	Les événements indésirables liés au traitement ont été signalés chez 723/802 patients.
6 NCT03039192	Dong-Jing Fu Janssen (2020)	ASPIRE 1	Phase 3, Double aveugle, groupe parallèle, RCT	Changement du score MADRS à J1	Induction (4 semaines) Suivi 9 semaines)	ESK: 114 PBO: 112	ESK: -16,4 PBO: -12,8 p=0,006
7 NCT03097133	Dawn F Ionescu Janssen (2021)	ASPIRE 2	Phase 3, Double aveugle, groupe parallèle, RCT	Changement du score MADRS à J1	Induction (4 semaines) Suivi (9 semaines)	ESK: 115 PBO: 115	ESK: -15,7 PBO: -12,4 p=0,006
8 NCT02133001	Carla M Canuso Janssen (2018)	-	Phase 2, Double aveugle, groupe parallèle, RCT	Changement du score MADRS à 4h	Induction (4 semaines) Suivi (8 semaines)	ESK: 35 PBO: 31	ESK: -13,4 PBO: -9,1 p=0,015

9 NCT01998958	Ella J Daly Janssen (2017)	SYNAPSE	Phase 2, Double aveugle, groupe parallèle , RCT	Changement du score MADRS à J8 (pour chaque période)	- Induction période 1 (1 semaine) - Induction période 2 (1 semaine) - Phase ouvert optionnelle (8,5 semaines) - Suivi (8 semaines)	ESK: 34 PBO: 33	ESK 84mg: période 1: -15.3 PBO: period 1: -4,9 p<0.001 ESK 84mg: période 2: -11.4 PBO: period 2: -4,5 p=0,03
10 NCT02918318	Nagahide Takahashi Janssen (2021)	-	Phase 2b, Double aveugle, groupe parallèle , RCT	Changement du score MADRS à J28	- Induction (4semaines) - Posttraitement (24 semaines) - Phase d'induction optionnelle ouverte (4 semaines) - Suivi (4 semaines)	ESK:122 PBO: 80	ESK 28mg: -15,2 ESK 56mg: -14,5 ESK 84mg: -15,1 PBO: 15,3 non significatif

RCT : Randomized Clinical Trial, MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, ESK : esketamine + antidépresseur, PBO : Placebo + antidépresseur

3.4. Adhésion aux recommandations CONSORT

Le THRS médian était de 10 avec un minimum de 9 et un maximum de 14 (Tableau 7). Selon la classification énoncée ci-dessus, tous les essais ont été qualifiés comme étant de « faible qualité » sauf l'essai ID5 (NCT02497287) qui a été qualifié comme étant de « qualité moyenne ». Les taux d'adhérence pour chaque item de l'échelle CONSORT for harms sont rapportés dans le Tableau 5. Plusieurs items manquaient dans chacun des 10 essais cliniques : 3a (definition of adverse events), 4a (mode of data collection), 4c (description of how adverse events were attributed to trial drugs), 4d (description of the plan for monitoring for harms and rules for stopping the trial because of harms), 5b (description of approach for the handling of recurrent adverse events) et 10a (provided a balanced view that puts benefits and harms into perspective in discussion). L'item 8b (Severity and grading of adverse events) n'a été satisfait que dans l'essai ID10 (NCT02918318). En effet, pour l'item 8b, tous les autres essais cliniques spécifiaient simplement « La plupart des événements indésirables étaient d'intensité légère ou modérée », ce qui a été jugé trop imprécis par les auteurs. L'item 8c (Provided both number of adverse events and number of patients with adverse events) était plus variable d'un essai à l'autre.

Tableau 7 : Résultats des Total Harm Reporting Score pour chaque item de l'échelle CONSORT for Harms

CONSORT item	Study ID									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
3a	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3b	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3c	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4a	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4b	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
4c	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5a	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
5b	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6a	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6b	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
7a	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7b	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
8a	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8b	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
8c	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10a	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10b	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
THRS	10	10	10	9	14	10	10	11	10	11
Conclusion	Faible qualité	Faible qualité	Faible qualité	Faible qualité	Moyenne qualité	Faible qualité	Faible qualité	Faible qualité	Faible qualité	Faible qualité

3.5. Analyse des événements indésirables

Dans les registres ClinicalTrial.gov, il a été relevé 9 464 événements indésirables notifiés (contre 5 859 dans les articles publiés) dont 179 événements indésirables « graves » (contre 130 dans les articles publiés). Le seuil de notification des événements indésirables était de 5 % dans tous les enregistrements disponibles sur les registres ClinicalTrial.gov, alors qu'il était parfois de 10 % dans les articles publiés pour les études ID5 (NCT02497287), ID8 (NCT02133001) et ID9 (NCT01998958). Lorsqu'il est mentionné, le nombre de patients avec au moins un événement indésirable était généralement différent entre les registres ClinicalTrial.gov et les articles publiés, ainsi que les événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement. Dans 7 essais sur 10, les événements indésirables « non graves » et les événements indésirables « graves » des phases de suivi n'étaient pas décrits dans les articles publiés alors que ces mêmes phases étaient mentionnées dans la partie décrivant les syndromes de sevrage. A l'inverse, pour les essais ID6 (NCT03039192) et ID7 (NCT03097133), les registres ClinicalTrial.gov ne mentionnaient pas les événements indésirables de la phase de suivi (Tableau 8). L'essai ID9 (NCT01998958) a été conçu avec 2 panels de patients ; seules les informations sur le premier

panel étaient disponibles dans l'article publié. En se basant sur la synthèse du total des événements indésirables (calculés en ajoutant les événements indésirables non mentionnés dans les articles publiés à ceux du registre ClinicalTrial.gov et inversement), 39,0% des événements indésirables non graves n'étaient pas notifiés dans les articles publiés ainsi que 42,5% des événements indésirables graves (Tableau 9). A l'inverse, 1,4% des événements indésirables non graves et 20% des événements indésirables graves n'étaient pas notifiés dans le registre ClinicalTrial.gov.

Tableau 8 : Résumé des Evènements Indésirables notifiés dans les articles publiés et le registre ClinicalTrial.gov pour chaque essai clinique par phase

ID	Phases	N patients		Patients avec au moins 1 EI		EI conduisant à l'arrêt du traitement		Nombre total d'EI graves		Seuil de notification des EI		Nombre total d'EI non graves	
		AP	CTR	AP	CTR	AP	CTR	AP	CTR	AP	CTR	AP	CTR
1	induction	344	346	-	249	19	10	2	2	5%	5%	838	838
	suivi	-	168	-	5	-	0	-	6	-	5%	-	26
2	induction	223	224	-	143	9	10	2	3	5%	5%	441	447
	suivi	-	86	-	8	-	0	-	1	-	5%	-	20
3	induction	137	137	90	66	6	7	5	6	5%	5%	147	147
	suivi	15	15	-	2	-	0	-	0	≥2	5%	11	3
4	induction	-	437	-	306	-	22	7	15	-	5%	-	1017
	optimisation	-	541	-	319	-	5	-	13	-	5%	-	818
	maintenance	297	351	-	196	7	5	0	6	5%	5%	478	531
	suivi	-	545	-	15	-	0	-	4	-	5%	-	17
5	induction	779	779	653	587	53	52	13	20	10%	5%	1192	1621
	maintenance	603	603	516	454	23	25	11	45	10%	5%	874	1261
	suivi	-	357	-	24	-	3	-	7	-	5%	-	30
6	induction	225	225	-	157	10	3	12	12	5%	5%	365	365
	suivi	192	-	-	-	-	-	24	-	5%	-	57	-
7	induction	227	227	-	172	12	1	14	14	5%	5%	629	628
	suivi	183	-	108	-	-	-	23	-	5%	-	69	-
8	induction	66	55	58	55	6	6	4	4	10%	5%	125	222
	suivi	49	49	30	17	-	0	6	6	10%	5%	10	29
9	induction, période 1&2	89	108	60	(68)	4	3	-	1	10%	0%	134	424
	open label	57	96	-	84	-	1	-	1	-	0%	58	311
	suivi	-	98	-	22	-	0	-	3	-	0%	-	36
10	induction	202	202	84	145	10	10	3	3	5%	5%	431	445
	post-traitement	-	68	-	23	-	0	-	0	-	5%	-	32
	phase induction ouverte optionnelle	-	48	-	47	-	1	-	1	-	5%	-	171
	suivi	-	180	-	19	-	4	4	6	-	5%	-	25

AP : Article Publié, CTR : ClinicalTrial Register

Tableau 9 : Nombre d'évènements indésirables non notifiés dans le registre ClinicalTrial.gov et dans les articles publiés

	Nombre total d'EI non graves notifiés	Nombre total d'EI manquants^a	Nombre total d'EI graves notifiés	Nombre total d'EI graves manquants^b
CTR	9,464	135/9599 (1.4%)	179	47/226 (20.8%)
AP	5,859	3,740/9599 (39.0%)	130	96/226 (42.5%)
Synthèse^c	9,599	-	226	-

CTR : ClinicalTrial.gov Registers, AP : article publié, EI : évènements indésirables.

a, Nombre d'EI non graves (et en pourcentage) non mentionnés dans les sources étudiées par rapport au nombre total d'EI.

b, Nombre d'EI graves (et en pourcentage) non mentionnés dans les sources étudiées par rapport au nombre total d'EI.

c, La synthèse est calculée en ajoutant le nombre d'EI non rapportés dans les articles publiés à ceux notifiés dans le registre CLinicalTrial.gov et vice et versa.

La majorité des évènements indésirables « graves » non mentionnés dans les articles publiés (90/96) concernaient des patients des groupes ESK (Tableau 10). La plupart (73/96) de ces évènements indésirables « graves » sont survenus dans les phases d'exposition directe à l'eskétamine ou au placebo (phases d'induction, d'optimisation ou d'entretien). Parmi les évènements indésirables « graves » non notifiés dans les articles publiés et retrouvés chez les patients du groupe ESK, on retrouve principalement des évènements indésirables psychiatriques (troubles dépressifs ou anxieux, crises suicidaires) mais aussi cardiovasculaires (hémorragie cérébrale, insuffisance cardiaque aiguë, crise hypertensive), ou encore des symptômes rénaux et urinaires (néphrolithiase, néphrite tubulo-interstitielle).

Tableau 10 : Résumé des événements indésirables graves non notifiés dans les articles publiés d'après la classification MedDRA par phase et par groupe de traitement

	ESK group - all phases except follow-up	PBO group - all phases except follow-up	ESK group – follow-up phases	PBO group – follow-up phases
SOC	LLT (n)	LLT (n)	LLT (n)	LLT (n)
Psychiatric disorders	Depression (6) Major depression (2) Depression suicidal (1) Suicide attempt (1) Completed suicide (1) Anxiety (2) Panic attack (1) Delusion (1) Delirium (1) Intentional self-injury (1) Alcohol abuse (1)	Depression (1) Feeling of despair (1)	Depression (9) Suicide attempt (1) Completed suicide (1) Anxiety (1) Mania (1) Confusional state (1) Insomnia (1)	Suicidal ideation (1)
Infections and infestations	Pneumonia (1) Sepsis (1) Bronchitis (1) Urinary tract infection (1) Pyelonephritis (1) Pyelonephritis acute (1) Dengue fever (1) Hepatitis B (1)			
Gastrointestinal disorders	Pancreatitis (1) Anal fissure (1) Colitis microscopic (1) Anal incontinence (1) Large intestinal obstruction (1) Haemorrhoids (1) Oesophageal ulcer (1)	Oesophagitis (1)		
Injury, poisoning and procedural complications	Procedural pain (1) Overdose (1) Toxicity to various agents (1) Poisoning (1) Fibula fracture (1) Foot fracture (1) Costochondral separation (1)	Clavicle fracture (1)		
Nervous system disorders	Headache (2) Migraine (1) Paraesthesia (1) Psychomotor hyperactivity (1)		Cerebral haemorrhage (1)	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in extremity (1) Arthralgia (1) Osteoarthritis (1) Synovial cyst (1) Back pain (1)		Intervertebral disc protrusion (1)	

Renal and urinary disorders	Nephrolithiasis (1) Tubulointerstitial nephritis (1) Vesical fistula (1) Stress urinary incontinence (1)			
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Ectopic Pregnancy (2) Abortion spontaneous (1)			
Cardiac disorders	Sinus tachycardia (1) Cardiac failure acute (1)		Atrioventricular block second degree (1)	
Vascular disorders	Hypertensive crisis (1) Orthostatic hypotension (1)			
General disorders	Chest pain (1) Pyrexia (1)		Chest pain (1) General physical health deterioration (1)	
Reproductive system and breast disorders	Menorrhagia (1)			
Neoplasms benign, malignant and unspecified	Ovarian cancer (1)		Neoplasm malignant (1) Uterine leiomyoma (1)	
Hepatobiliary disorders	Cholecystitis acute (1)			
Investigation	Transaminases increased (1)			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Acute respiratory failure (1)			
Ear and labyrinth disorders		Vertigo positional (1)		
Total number	68	5	22	1

ESK : esketamine + antidepressant, PBO: placebo + antidepressant, SOC: System Organ Classes, LLT: Lowest Level Term

Discussion

Cette revue systématique a été menée pour évaluer et résumer la qualité des notifications des événements indésirables dans les essais cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'eskétamine intranasale dans les troubles dépressifs. Tous les essais cliniques inclus ont montré que cette qualité était faible. En comparant les événements indésirables rapportés dans ClinicalTrial.gov, il a été relevé des divergences. Plus de deux cinquièmes des événements graves et un cinquième des événements non graves n'ont pas été signalés dans les essais cliniques publiés. Parmi les événements graves de l'eskétamine non rapportés, des symptômes psychiatriques, cardiovasculaires, rénaux et urinaires ont été retrouvés principalement. Ces événements ont déjà fait l'objet de questionnements [90,95].

Même si 9 essais sur 10 avaient pour objectif principal de démontrer l'efficacité de l'eskétamine, on peut s'attendre à ce que les articles publiés dans des revues scientifiques incluent un minimum d'informations pour évaluer la balance bénéfices/risques du médicament. Il convient de noter que 6 des 10 essais (ID1, 2, 3, 8, 9, 10) mentionnaient les termes « Efficacité et sécurité » dans le titre de l'article publié et ont été classés comme étant de « Faible qualité » dans notre revue concernant la qualité de notifications des événements indésirables. Les recommandations CONSORT for harms sur les événements indésirables ont été émises pour aider à identifier les informations clés qui doivent être présentes dans une publication pour signaler correctement les événements indésirables détectés. Ici, nous avons montré que les données disponibles sur l'eskétamine dans les articles publiés sont souvent de mauvaise qualité en ce qui concerne le signalement des événements indésirables. Cela concorde avec ce que certains auteurs ont déjà mentionné au sujet des antidépresseurs conventionnels mais aussi dans le champ des troubles dépressifs [98,110,111]. Fait important, aucun des articles ne décrit comment les événements indésirables ont été attribués au médicament. Cependant, certains articles ont déclaré qu'ils ne signalaient que les événements indésirables pour lesquels un lien avec le médicament avait été établi alors même qu'ils ne mentionnent pas comment l'imputabilité du médicament a été estimée.

La deuxième partie de l'étude portant sur la comparaison des informations des articles publiés et des registres ClinicalTrial.gov a montré qu'un grand nombre d'événements indésirables n'étaient pas notifiés, principalement dans les articles publiés. De manière générale, cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les données sur les événements indésirables dans les articles publiés ne faisaient référence qu'à une seule phase (le plus souvent l'induction) et n'apportaient aucune information complémentaire sur les événements indésirables retrouvés dans les autres phases de l'essai. Il est à noter que dans certains articles, les auteurs ont donné des informations d'efficacité sur les phases d'optimisation (ID4), ou sur les phases en ouvert (ID9) sans donner de données sur les événements indésirables dans ces mêmes périodes. De même, les essais ID1-5 ont fourni des données sur les syndromes de sevrage lors de la phase de suivi sans mentionner les événements indésirables retrouvés lors de cette même phase. Selon l'échelle CONSORT for harms, l'étude ID5 avait le THRS le plus élevé. Ceci est encourageant car l'objectif principal de cette étude était d'étudier les données de sécurité après une exposition plus longue au médicament. Le seuil de fréquence pour la déclaration des événements indésirables était généralement de 5 % sauf pour les essais ID5, 8, et 9, où le seuil était de 10 %. Cela peut avoir contribué à la différence observée en termes de nombre d'événements

indésirables signalés, cependant, on peut s'interroger sur le choix de ce seuil. En effet, il fallait que 78 patients dans la phase d'induction de l'essai ID5 ressentent l'évènement indésirable pour qu'il soit mentionné dans l'article. Tout cela limite le partage d'informations concernant les évènements indésirables rares qui sont déjà peu détectés dans les essais cliniques.

Nous avons inclus tous les essais cliniques publiés, tous menés par le même laboratoire pharmaceutique. Le mode de notification des données relatives aux évènements indésirables était donc très proche entre les différents essais. Concernant les limites, notons que notre recherche était basée sur seulement deux bases de données Medline et ClinicalTrial.gov.

Cette revue confirme donc que les articles publiés ne fournissent pas encore suffisamment d'informations pour évaluer les risques dans les essais cliniques. Ces résultats sont retrouvés malgré la présence de lignes directrices telles que les recommandations CONSORT. Afin d'améliorer ces résultats, les auteurs et les éditeurs devraient utiliser l'extension CONSORT for harms plus fréquemment. Cette préconisation s'applique tout particulièrement aux médicaments récents, ou du moins leur utilisation dans de nouvelles indications. Par exemple, le manque de qualité dans les notifications des évènements indésirables a pu être constaté durant la pandémie de coronavirus avec plusieurs médicaments [103,104]. A noter qu'une mise à jour de l'échelle est prévue pour 2022. Enfin, une partie importante des évènements indésirables rapportés dans les registres ClinicalTrial.gov n'est pas décrite dans les articles publiés. Ces résultats peu satisfaisants confirment que les études post-commercialisation des évènements indésirables en vie réelle à partir des données de pharmacovigilance et de pharmacoépidémiologie sont cruciales.

Partie 4. Eskétamine au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse

1. Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

1.1. Présentation

D'après les recommandations de 2017 de la HAS, la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) regroupe « des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science » [112]. Elle doit se dérouler à un rythme clairement établi et repose sur différents membres :

- un coordinateur : dont le rôle est d'établir la liste des patients dont les dossiers feront l'objet d'une analyse. Il doit avertir les autres membres et le médecin référent des patients.
- un secrétariat qui assure la traçabilité systématique de toutes les décisions prises, des références scientifiques utilisées, des essais thérapeutiques proposés au patient et du nom du professionnel qui doit assurer le suivi de la décision.

Au cours de la RCP, chaque patient est présenté et sa prise en charge est définie collectivement. Un avis qui reprend la date, la proposition thérapeutique et/ou les alternatives possibles, les noms et la qualification des participants doit être systématiquement émis. Il doit être tracé dans le dossier du patient.

Une RCP « Dépression Résistante et Psychopharmacologie » a été mise en place en décembre 2020 au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. Son objectif est de discuter des bénéfices et des risques attendus d'une exposition à l'eskétamine pour chaque patient.

La RCP est au minimum composée d'un psychiatre spécialiste (responsable de la RCP), d'un pharmacien et d'un psychopharmacologue.

1.2. Déroulement

La RCP se déroule comme suit :

- Résumé de la situation clinique par le psychiatre référent du patient avec un rappel sur l'historique médical, les antécédents somatiques et psychiatriques, l'historique médicamenteux et les pharmacorésistances puis sur l'historique de l'épisode dépressif actuel.
- Discussion de la RCP avec une réflexion sur les alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses possibles, une discussion sur le bénéfice attendu et sur les risques (cardio-vasculaire, suicidaire, urinaire, abus, mésusage et dépendance) d'un traitement par eskétamine.
- Proposition de la RCP : les membres de la RCP donnent un avis, en précisant s'il y a des alternatives thérapeutiques possibles ou bien la date d'initiation de l'eskétamine avec le nouvel antidépresseur associé.

Le compte-rendu de la RCP est ensuite archivé dans le dossier patient informatisé. Tous les documents relatifs à l'organisation et à la trame de la RCP sont disponibles en Annexes 2, 3, 4 et 5.

1.3. Caractéristiques générales des patients éligibles

Au vu des avis de la HAS sur l'eskétamine intranasale, des données disponibles et du manque de recul sur son utilisation au long cours, la mise en place d'un traitement par eskétamine au CHU de Toulouse est limitée aux patients pour lesquels l'épisode dépressif caractérisé est résistant et pour lesquels on observe une résistance à l'ECT (ou un refus, ou une contre-indication), après avis favorable de la RCP.

2. Cohorte du CHU de Toulouse

Les données présentées ici sont issues du suivi des patients étant ou ayant été traités par eskétamine intranasale entre le 01/01/2020 et le 30/06/2022. Ce suivi est réalisé dans le cadre d'une recherche rétrospective et prospective, monocentrique, portée par le CHU Toulouse prévoyant le recueil de données à partir des dossiers médicaux, ne rentrant pas dans le cadre de la loi Jardé comme définie par l'article R1121-1 et ne nécessitant pas l'avis d'un Comité de Protection des Personnes. Cette recherche est enregistrée au registre interne du CHU sous la référence RnIPH 2022-85.

Pour le suivi des administrations, on définira les phases de traitement suivantes en fonction du rythme des inhalations :

- **induction** : 2 inhalations par semaine ;
- **entretien** : 1 inhalation par semaine ;
- **consolidation** : 1 inhalation toute les 2 semaines.

Pour chaque patient, l'initiation du traitement (qui débute par une phase d'induction de 4 semaines) se déroule en hospitalisation complète dans le service de psychiatrie spécialisé dans la prise en charge de la dépression résistante. Pour la suite des inhalations, les patients sont admis en hôpital de jour sur un secteur de médecine traditionnelle. Une mesure tensionnelle est réalisée avant, 40 minutes et 1 heure après chaque inhalation. Le score MADRS est évalué fréquemment (sans rythme précis) pour mesurer l'efficacité du traitement.

Au total, 7 patients (numérotés ID1 à 7) ont été exposés à l'eskétamine. Parmi eux, 6 ont reçu un avis favorable de la RCP et 1 patient (ID1) a débuté pendant la phase d'ATU lorsque la RCP n'était pas encore mise en place. Les caractéristiques générales des patients sont résumées dans le Tableau 11. La majorité (6/7) des patients sont des femmes. L'âge des patients s'étend de 26 à 78 ans à l'initiation du traitement avec un âge médian de 51 ans et un âge moyen de 48,7 ans. Il est à noter que trois patients (ID1, 4 et 6) sont en surpoids. Ils ont reçu au cours de l'épisode dépressif actuel entre 3 et 13 (en moyenne 6,3) médicaments antidépresseurs différents sans efficacité durable. Tous ont eu un traitement potentialisé par un ou plusieurs antipsychotiques (quétiapine, aripiprazole, olanzapine) et/ou du lithium et/ou de la lamotrigine. Des séances d'ECT ont été réalisées pour 5 patients sur 7 et se sont avérées inefficaces. Le patient ID6 a été contraindiqué à l'ECT par les neurologues suite à une crise convulsive après la première séance d'ECT. Le patient ID7 a refusé une nouvelle exposition à l'ECT à cause des effets indésirables cognitifs qu'il a pu ressentir. Le patient ID5 a refusé les ECT par crainte des effets indésirables cognitifs.

Tableau 11 : Caractéristiques générales des patients de la cohorte

ID Patient	Age	Sexe	IMC	Antécédents	Echec AD	Echec IMI	Potentialisation	ECT	MADRS initiation	Date RCP	Date initiation
1	51	F	35,4	HTA	9	2	oui	oui	34	-	28/01/2020
2	34	F	20,7		6	1	oui	oui	26	17/12/2020	29/12/2020
3	42	F	26,1		4	1	oui	oui	20	17/03/2021	13/04/2021
4	56	F	34,2	Hypothyroïdie	4	2	oui	oui	30	15/06/2021	06/07/2021
5	54	H	24,9	Syndrome apnée du sommeil	13	2	oui	refus		19/10/2021	22/10/2021
6	26	F	50,1	Convulsion post ECT	3	2	oui	oui		19/04/2022	31/05/2022
7	78	F	23,4		5	3	oui	oui	23	19/04/2022	21/06/2022

ID : identification, Age : âge à l'initiation, IMC : indice de masse corporelle, échec AD : nombre de traitements antidépresseurs inefficaces au cours de l'épisode dépressif actuel, Echec IMI : nombre de traitements imipraminiques inefficaces au cours de l'épisode dépressif actuel, ECT : électroconvulsivothérapie, HTA : hypertension artérielle.

2.1. Suivi des patients et exposition à l'eskétamine

Parmi les 7 patients qui ont débuté le traitement, 5 sont encore suivis au CHU. Le patient ID3 a changé de centre de suivi (après 21 jours d'induction), les dernières données datent du 20/05/2022 et indiquent seulement que le patient est encore exposé à l'eskétamine. Le patient ID5 a arrêté le traitement après 4 semaines d'induction pour inefficacité. Les durées d'exposition au 30/06/2022 sont résumées dans le Tableau 12. A l'exception des patients ID3 (pour lequel nous n'avons pas d'information après la 3^e semaine d'induction) et ID7, tous les patients ont démarré le traitement à 56 mg/séance puis la posologie a très rapidement été augmentée à 84 mg/séance. Le patient ID7 étant âgé, l'initiation s'est faite à une posologie de 28mg/séance et le traitement a été augmenté à 56mg/séance dès la deuxième séance.

Tableau 12 : Durées d'exposition à l'eskétamine et état du traitement pour chaque patient de la cohorte jusqu'au 30/06/2022.

ID patient	Etat du traitement	Durées d'exposition en semaines	Séances avant passage à 84mg
1	En cours	127	8
2	En cours	76	9
3*	En cours	58	Non connues
4	En cours	52	13
5	Arrêt	4	5
6	En cours	4	5
7	En cours	2	-

**les dernières informations au sujet du patient ID3 datent du 20/05/2022, aucune donnée sur la posologie actuelle.*

2.2. Suivi de l'efficacité du traitement

La majorité des données sur le score MADRS concerne les patients ID 1, 2 et 4. Le patient ID3 n'a été suivi que 21 jours au cours desquels le score MADRS est passé de 20 à 9. Pour le patient ID5, aucune efficacité clinique n'a pu être objectivée après 4 semaines d'induction. Pour les patients ID6 et ID7, il n'y a pas de mesure du MADRS car ils ont débuté le traitement respectivement depuis 4 et 2 semaines.

Pour le patient ID1, la Figure 15 représente l'évolution du score MADRS en fonction de la durée de traitement et du rythme d'administration. Nous observons une réponse initiale rapide à l'eskétamine avec une chute du MADRS de 41 à 15 en 87 jours. Après une première réponse clinique satisfaisante, une première tentative d'espacement de dose (passage à 1 inhalation de

84mg toutes les 3 semaines) a été proposée au patient, mais la symptomatologie dépressive a alors commencé à monter en intensité ce qui a nécessité un retour à un rythme de 2 inhalations par mois. Ainsi, chaque tentative d'espacement de dose a échoué et a été marquée par une recrudescence de la symptomatologie dépressive. Un retour à un rythme d'induction, c'est-à-dire deux inhalations par semaine, a été nécessaire après 600 jours d'exposition pour continuer à obtenir une réponse clinique satisfaisante. Depuis, la patiente n'a pas changé de rythme d'inhalation. Le suivi a été marqué par une tentative de suicide par Intoxication Médicamenteuse Volontaire (IMV)².

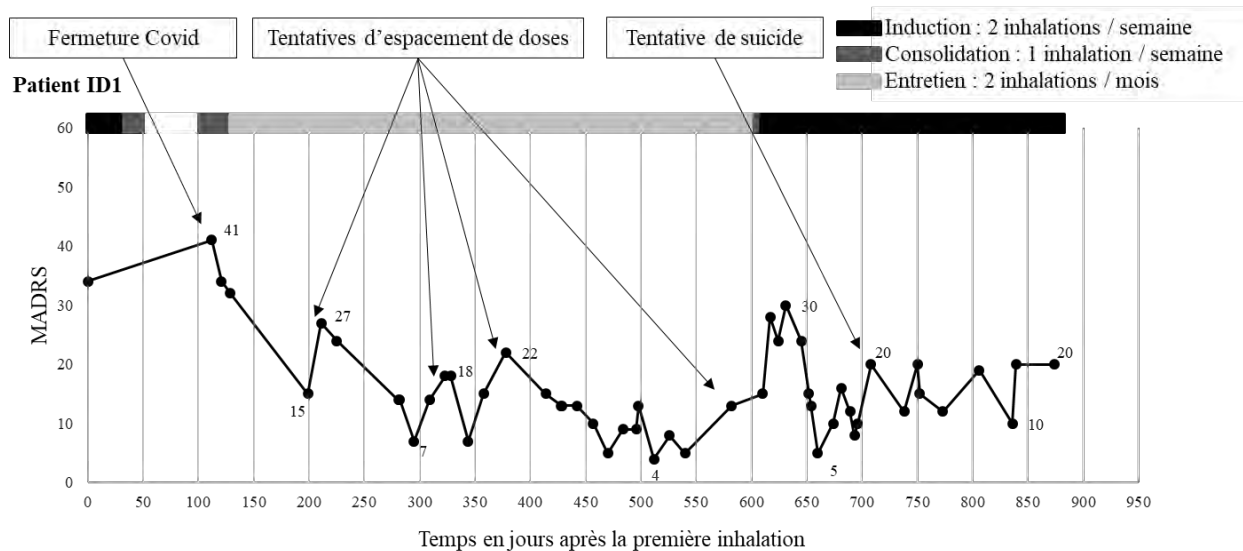


Figure 15 : Evolution du MADRS en fonction du temps et du rythme d'administration pour le patient ID1

Pour le patient ID2, le début du traitement a été marqué par une baisse très rapide du score MADRS, passage de 26 à 12 en 30 jours puis de 12 à 6 en 18 jours (Figure 16). Une tentative de suicide³ est à noter, survenant 1 heure après une inhalation et nécessitant une hospitalisation. Le patient avait débuté le traitement par eskétamine depuis 69 jours. Après cet épisode, l'efficacité du traitement s'est maintenue ce qui a motivé un espacement de dose vers un rythme d'entretien pendant plus de 110 jours, puis le patient a décidé d'arrêter le traitement, sans espacement ou réduction posologique. Une recrudescence de la symptomatologie dépressive et un début de rechute après 45 jours d'arrêt ont nécessité la reprise du traitement par eskétamine. Le rythme a cependant été rapidement espacé à 2 inhalations par mois puis 1 inhalation par mois voir tous les 2 mois. Malgré la continuité du traitement, le patient a rechuté récemment, ce qui a nécessité un retour vers un rythme d'entretien. On note, qu'après 400 jours

² Voir la partie 4, paragraphe 2.3

³ Voir la partie 4, paragraphe 2.3

de traitement, un carcinome de la langue a été retrouvé chez le patient et a nécessité une prise en charge chirurgicale. Ce diagnostic a été concomitant avec la dernière hausse du score MADRS.

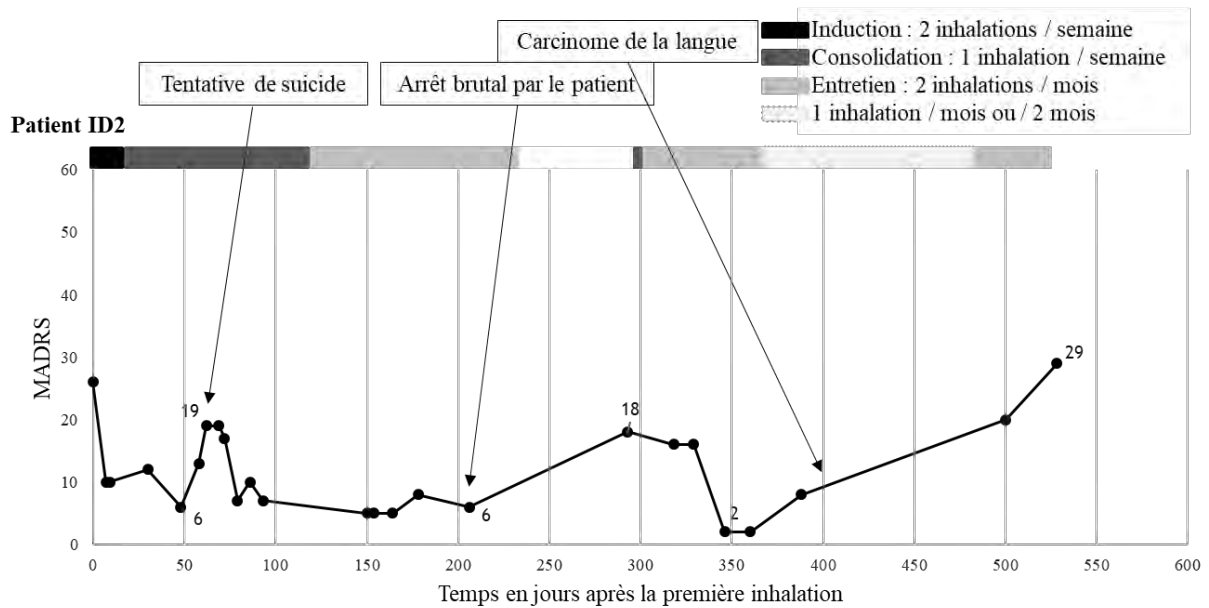


Figure 16 : Evolution du MADRS en fonction du temps et du rythme d'administration pour le patient ID2

Pour le patient ID4, le début du traitement a aussi été marqué par une réponse rapide avec un passage du score MADRS de 30 à 20 en 10 jours (Figure 17). Une première rechute, après 75 jours de traitement, a nécessité un retour pendant 1 mois à un rythme d'induction avant de retrouver un rythme de consolidation. Une deuxième rechute, 160 jours après la première rechute, a nécessité un retour pendant 2 mois à un rythme d'induction. Depuis, le patient semble stabilisé à un rythme de consolidation, c'est-à-dire à 1 inhalation par semaine.

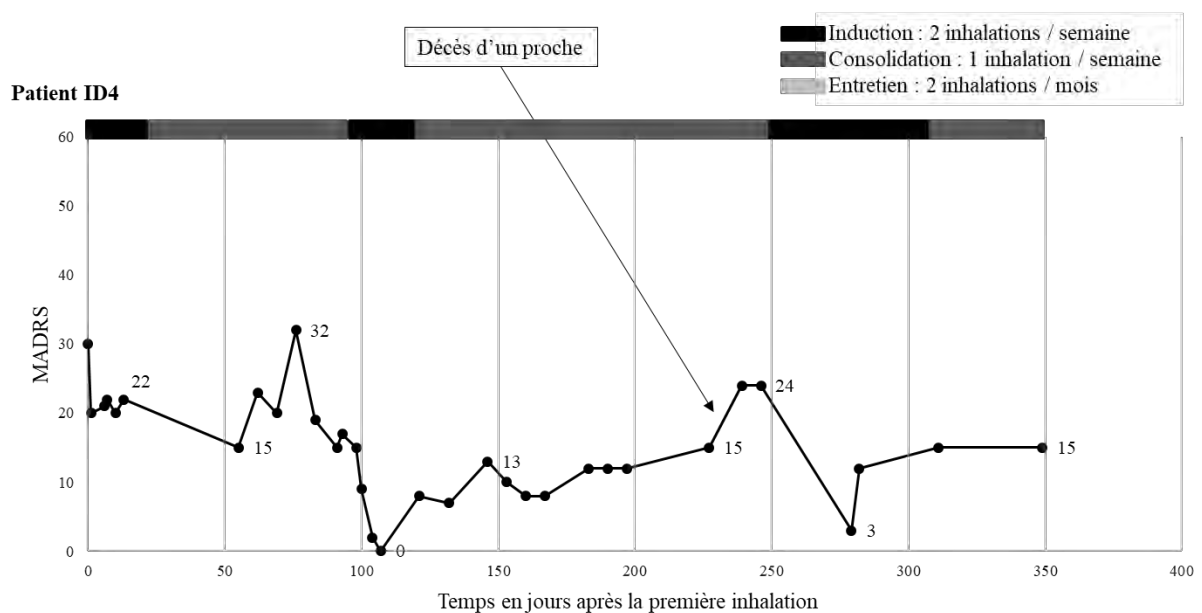


Figure 17 : Evolution du MADRS en fonction du temps et du rythme d'administration pour le patient ID4

2.3. Suivi des effets indésirables

Certains des effets indésirables fréquents, retrouvés dans les essais cliniques et donc attendus, ont été observés chez les patients suivis au CHU de Toulouse. Les effets indésirables fréquemment retrouvés sont les sensations vertigineuses, les troubles dissociatifs, les nausées, la vision floue et l'augmentation tensionnelle.

Certains effets indésirables graves ont également été notifiés, à savoir :

- Pour le patient ID1 : une augmentation durable de la tension après les premières inhalations a nécessité l'introduction d'un troisième antihypertenseur (hydrochlorothiazide) au long cours. Au vu des propriétés pharmacologiques de l'eskétagamine, l'imputabilité du médicament est ici fortement retenue. Les antécédents d'hypertension du patient font de lui un sujet particulièrement sensible aux effets indésirables tensionnels.
- Pour le patient ID1 : une tentative de suicide par IMV (50mg de diazepam et 35 mg d'alimémazine) a nécessité un passage aux urgences. L'évènement a eu lieu 5 jours après une inhalation. Au vu de la chronologie et du scénario, la tentative semble ici plus facilement imputable à la pathologie qu'au médicament. Cet évènement est survenu après 730 jours d'exposition à l'eskétagamine.

- Pour le patient ID2 : une tentative de suicide par défénéstration, 1h après l'inhalation, probablement sur un raptus anxieux, a nécessité une hospitalisation d'une nuit. Il n'y avait pas de risque suicidaire majeur identifié à ce moment-là et la chronologie est particulièrement en faveur du rôle du médicament. En effet, un épisode dissociatif marquant et/ou un épisode anxieux majeur induit par l'eskétamine a pu favoriser le passage à l'acte du patient. L'évolution a été par la suite favorable. Cet effet indésirable est survenu après 79 jours d'exposition à l'eskétamine.
- Pour le patient ID2 : apparition de troubles mnésiques évoqués 230 jours après le début du traitement. Un bilan neuropsychologique est prévu pour écarter toute autre cause.
- Pour le patient ID2 : carcinome épidermoïde infiltrant de la langue dont le rôle du médicament peut difficilement être considéré ici. Le délai de ce type de maladie est particulièrement long, la voie d'administration est certes en faveur du rôle du médicament mais ce type d'effet n'a pas été rapporté dans la littérature avec l'eskétamine ni même avec la kétamine. Cet événement est survenu après 350 jours d'exposition à l'eskétamine.
- Pour le patient ID7 : pic tensionnel majeur, 40 minutes après l'inhalation (passage de 140/75 mmHg à 190/75 mmHg). Les arguments chronologiques et les propriétés pharmacologiques de l'eskétamine sont en faveur d'une imputabilité certaine du médicament. Cet effet indésirable est survenu lors de sa deuxième exposition à l'eskétamine.
- Pour les patients ID1 et ID4 : baisses récurrentes de l'humeur au cours de la soirée post-inhalation d'eskétamine, soit entre 8 et 10h suivant la prise. Aucune donnée dans la littérature ou dans les bases de pharmacovigilance n'a été retrouvée à ce sujet. Cependant, un éventuel effet rebond peut être questionné.

2.4. Discussion à propos de l'utilisation en vie réelle

A propos des patients ID1, 2, 3 et 4, l'efficacité du traitement par eskétamine a été initialement très rapide, permettant une diminution majeure du retentissement clinique de la maladie. Pour le patient ID6, les premières inhalations semblent efficaces mais le délai est encore assez court. Aucune amélioration n'a été retrouvée chez le patient ID5, le traitement a donc été arrêté. Il semble aussi qu'en cas de rechutes, un rapprochement des inhalations permet d'agir efficacement sur la symptomatologie dépressive.

En revanche, la durée de traitement pour les 4 premiers patients dépasse largement les durées d'exposition retrouvées dans les essais cliniques. Pour le patient ID1, chaque tentative d'espacement de dose s'est soldée par une rechute dépressive. Le patient ID2, pourtant en rémission stable durant une centaine de jours, a tenté d'arrêter le traitement par eskétamine mais a rechuté 1 mois plus tard. Le patient ID4 a toujours eu recours à un rythme d'une inhalation par semaine, avec deux retours en phase d'induction. Ces données ont fait l'objet d'une publication « *How to deprescribe esketamine in resistant depression ? A point of view after first clinical uses* » dans le journal *Epidemiology and Psychiatric science* [80] (voir annexe 1). Aucune recommandation sur la conduite à tenir en cas d'arrêt de l'eskétamine (en termes de réduction de doses et d'espacement des inhalations) ni de recommandation robuste sur la durée de traitement ne sont connues à ce jour. Dans les épisodes dépressifs, le maintien d'un antidépresseur conventionnel peut se poursuivre sur plusieurs années s'il est efficace, d'autant plus si le patient est à risque de rechutes. Cependant, ce raisonnement appliqué à l'eskétamine, paraît plus inquiétant du fait de son profil d'effets indésirables cardiovasculaires et des risques d'abus, de mésusage et de dépendance bien connus avec la kétamine.

Parmi les effets indésirables graves, les élévations tensionnelles sont certes attendues, mais peuvent être préoccupantes si on les confronte à la durée de traitement et à la fréquence des inhalations (notamment chez le patient ID1). Le raptus suicidaire retrouvé chez le patient ID2 est particulièrement marquant du fait de son délai d'apparition. Plusieurs auteurs ont déjà alerté sur ce risque [113]. La surveillance du patient par un professionnel de santé pendant les inhalations est donc capitale, et dans l'idéal, le professionnel devrait être formé à la prise en charge des crises suicidaires ou anxieuses.

Partie 5. Impact économique de l'eskétagamine

Pour rappel, l'eskétagamine Spravato® est un médicament stupéfiant à réserve hospitalière. Sa prescription est réservée aux spécialistes et services de psychiatrie. La HAS a évalué le SMR de ce médicament comme faible dans l'indication « en association à un IRS ou un IRSNa, chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des EDC caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'ECT ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé ». Le SMR a été jugé insuffisant dans les autres indications de l'AMM.

Dans ce contexte, le Spravato® :

- a été inscrit sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, ce qui autorise son achat et son utilisation dans les établissements publics de santé ;
- n'a pas été inscrit sur la liste des médicaments financés en sus des prestations d'hospitalisation ;
- ne fera pas l'objet de fixation d'un prix par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et n'est pas éligible à une analyse médico-économique en France.

Le prix du médicament est donc librement fixé par le fournisseur et son financement uniquement intra-hospitalier, dans les services de psychiatrie. C'est donc du point de vue de l'établissement que notre analyse sera majoritairement développée dans les parties suivantes.

1. Introduction aux analyses médico-économiques

1.1. Principes généraux

Les analyses médico-économiques visent à analyser de manière comparative, deux stratégies (thérapeutiques, diagnostiques...) sur la base de leurs coûts et de leurs résultats de santé. Il existe plusieurs types d'analyses différentes. Le Tableau 13 en présente quelques exemples [114].

Tableau 13 : Tableau comparatif de différents types d'analyses médico-économiques

Types d'analyses	Effets de santé mesurés	Unités des résultats	Exemples
Minimisation de coûts	Aucun (effets considérés identiques) Comparaison des coûts uniquement	Unité monétaire	Comparaison des coûts d'un traitement antibiotique hospitalier et ambulatoire de l'endocardite infectieuse
Coût-efficacité	Unité de santé : nombre d'années de vie, d'hospitalisations évitées...	Unité monétaire/unité de santé	Comparaison des coûts et de l'efficacité d'un nouveau médicament de la maladie de parkinson au traitement standard
Coût-utilité	Utilité (années de vie ajustées sur la qualité : QALY)	Unité monétaire/QALY	Comparaison des coûts et de la qualité de vie de patients diabétiques après une intervention éducative à celle de patients qui reçoivent le traitement standard.
Coût-bénéfice	Unité de santé convertis en unité monétaire	Unité monétaire	Présentation des résultats du choix d'une stratégie de dépistage du cancer colorectal à une autre sous forme de coûts uniquement

La HAS recommande l'utilisation des analyses coût-efficacité ou des analyses coût-utilité dans la comparaison médico-économique de deux interventions : « L'analyse de référence retient l'analyse coût-utilité et l'analyse coût-efficacité comme méthodes d'évaluation économique. Le choix de la méthode dépend, en premier lieu, de la nature des conséquences sur la santé, attendues ou constatées, de l'intervention évaluée :

- Si la qualité de vie liée à la santé n'est pas une conséquence importante, l'analyse de référence est de type coût-efficacité et le résultat de santé évalué est la durée de vie.
- Si la qualité de vie liée à la santé est une conséquence importante, l'analyse de référence est de type coût-utilité et le résultat de santé évalué est la durée de vie pondérée par une mesure de la qualité de vie. L'analyse coût-utilité est systématiquement accompagnée d'une analyse coût-efficacité fondée sur l'évaluation de la durée de vie » [115].

Ce type d'analyse est également recommandé par le NICE (National Institute for Clinical Excellence ou Institut national pour l'excellence clinique) : « cost-effectiveness (specifically cost-utility) analysis is the preferred form of economic evaluation » [116].

Ce type d'analyse consiste à inclure trois types de données (données d'efficacité, de qualité de vie et données de coût) dans un modèle mathématique. Dans notre cas, c'est un modèle de Markov qui est utilisé, c'est-à-dire qu'il considère que l'information utile pour prédire le futur est entièrement connue dans l'état présent du processus et donne ainsi une probabilité de transition pour chaque changement d'état (Figure 18).

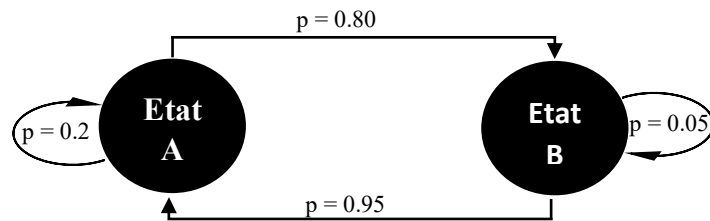


Figure 18 : Schéma d'une chaîne de Markov.

p: probabilité. Dans l'état A, le sujet à 80% de chance de se retrouver dans l'état B et 20% de chance de rester dans l'état A.

Ici, le modèle doit simuler différents scénarios pour chaque patient, par exemple, un passage d'un état dépressif à un état de rémission, basé sur différentes probabilités de transition (qui proviennent des données d'efficacité) et ce sur une période de temps donnée.

1.2. Indicateurs des analyses coût-utilité

1.2.1. Les années de vie ajustées sur la qualité : QALY

Les « années de vie ajustées sur la qualité » ou QALY (de l'anglais Quality-Adjusted Life Year) est un indicateur visant à estimer la qualité de la vie. C'est le produit de l'espérance de vie d'un patient (années de vie) par une mesure du bien-être du patient (qualité de vie). Un QALY place donc une notion de qualité de vie sur une période de temps en année. Une année passée en parfaite santé correspond à un QALY de 1, toute année passée dans un état de santé plus limité correspondra à un QALY inférieur à 1. La valeur minimale d'un QALY est généralement de 0 (correspondant au décès du patient), mais peut cependant être inférieure à 0 si l'on considère son état de santé comme étant moins préférable que le décès.

Exemple : le nombre de QALY d'un patient vivant pendant 4 ans avec une utilité correspondant à un état de qualité de vie estimée à 0,75 est de $4 \times 0,75 = 3$ QALY.

D'après la HAS, « les scores d'utilité pondérant les années de vie sont estimés à partir d'une approche multi-attribut, qui comprend le recueil des états de santé auprès des patients à l'aide d'un questionnaire générique et la valorisation de ces états de santé par les préférences de la population générale. » Il existe plusieurs questionnaires différents : QWB (1976), 15D score

(1989), EQ-5D-3L(1995), HUI3 (2002), SF-6D (2002), AQoL-8D (2009), EQ-5D-5L (2009). Celui recommandé par la HAS ainsi que par le NICE est le questionnaire EQ-5D-5L créé par le EuroQol Group en 2009 [117]. Il évalue la qualité de vie en parcourant 5 dimensions : mobilité, autonomie, activités courantes (travail, entretien domestique, loisirs...), douleur/inconfort, anxiété/dépression avec pour chaque domaine, 5 niveaux d'états différents. Il en découle 3125 combinaisons de réponses possibles. Ce questionnaire (Annexe 6) associe aussi une mesure basée sur une échelle visuelle analogique. L'ensemble du résultat est alors converti en un état de santé chiffré entre 0 et 1 (où 0 serait la mort et 1 un état de santé parfait). Les résultats des analyses médico-économiques s'expriment ensuite généralement sous la forme d'un ratio différentiel coût-résultat.

1.2.2. *Le ratio différentiel coût-résultat : ICER*

Le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) ou ICER de l'anglais Incremental Cost-Effectiveness Ratio est le rapport de la différence de coût entre deux interventions par la différence de leurs effets.

$$ICER = \frac{(C_1 - C_0)}{(E_1 - E_0)}$$

Où C_1 et E_1 sont respectivement le coût et l'effet (généralement mesuré en QALY) de l'intervention à laquelle on s'intéresse. Et C_0 et E_0 sont respectivement le coût et l'effet de l'intervention de contrôle.

L'ICER indique donc les coûts additionnels nécessaires pour obtenir une unité d'efficacité supplémentaire avec la stratégie évaluée par rapport à la stratégie de référence.

La question essentielle reste alors de déterminer à partir de quel seuil un pays doit considérer une intervention comme coût-efficace. Ce seuil varie logiquement en fonction de chaque pays (de sa richesse, de son système, de l'offre de soin...) mais aussi en fonction de la pathologie.

A ce sujet, la France n'a à ce jour jamais fixé de seuil explicite précis : « En France, aucune valeur de référence n'est à ce jour spécifiée. Ainsi, il est possible de déterminer le coût du gain en santé produit par une innovation mais il n'est pas possible de dire si ce coût est acceptable pour la collectivité. Si la HAS n'est pas légitime pour édicter seule cette valeur, elle est en situation de fournir les éléments qui permettront à terme d'initier un débat démocratique sur ce sujet et à engager un travail de recherche et d'analyse documentaire » [118]. Une publication de 2020 a estimé un seuil acceptable d'ICER en France entre 147 093 € et 201 398 € par QALY

[119]. Bien qu'il ne suffise pas à lui seul pour décider du remboursement d'un médicament, l'ICER reste un élément à prendre en compte dans cette décision.

Le Tableau 14 montre les seuils d'ICER approuvés explicitement ou implicitement par différents pays. A noter que d'après le seuil estimé par l'étude précédemment citée, la France aurait le seuil le plus élevé.

Tableau 14 : Seuils des ICER considérés comme coût-efficace dans différents pays

Pays	Seuils ICER (/QALY)	Conversion en euros [120]
Explicite		
Royaume-Unis [116]	£ 20 000 - £ 30 000	23 287 € - 34 931 €
Implicite		
USA [121]	\$ 50 000 – \$ 150 000	47 515 € - 142 545 €
Canada [122]	CAN\$ 31 000 - CAN\$ 137 000	22 983 € - 108 986 €
Pays-Bas [123]	80 000 €	80 000 €
Australie [124]	AUS\$ 69 900	46 662 €
Nouvelle-Zélande [124]	NZ\$ 20 000	11 880 €
Suède [125]	500 000 SEK	46 856 €

2. Revue de la littérature

2.1. Méthode

2.1.1. Critères d'éligibilité

Au vu des recommandations publiées par la HAS et le NICE, nous avons cherché à identifier dans la littérature les analyses médico-économiques type coût-efficacité/utilité visant à évaluer l'impact économique de l'esketamine par voie intranasale dans l'épisode dépressif caractérisé résistant.

2.1.2. Sélection des analyses médico-économiques

Nous avons recherché les publications dans la base PubMed avec la fonction de recherche suivante : [(esketamine) AND (cost utility OR cost effectiveness)]. Tous les résultats ont ensuite été extraits et analysés comme suit : une première sélection sur le titre puis sur les résumés visait à exclure toutes les publications qui n'étaient explicitement pas des analyses économiques (essais cliniques, modèles économiques...) ou qui n'étudiaient pas l'esketamine dans la dépression (par exemple, exclusion des publications sur la kétamine racémique). Enfin nous avons inclus les publications restantes, après une dernière sélection sur le texte complet.

2.1.3. Processus de récupération des données

Toutes les données ont été manuellement extraites à partir des articles publiés ou des rapports associés. Nous avons extrait les informations suivantes :

- Caractéristiques générales : titre et date de publication, auteur principal et affiliation, type d'évaluation économique, modèle mathématique, population cible, intervention étudiée et comparateur, perspectives et horizon temporel de l'analyse.
- Sources de données : références des analyses incluses pour alimenter le modèle statistique à savoir les données d'efficacité des interventions, les données d'utilité et les données de coûts.
- Résultats

2.2. Résultats

2.2.1. Sélection des analyses médico-économiques

Nous avons identifié 18 travaux publiés entre 2019 et 2022 à partir de la requête PubMed. Après sélection sur les titres et les résumés, 5 analyses médico-économiques ont dûes être évaluées. Une publication a été exclue car n'était pas une analyse coût-efficacité ou coût-utilité [126]. Finalement, 4 analyses coût-utilité publiées entre 2019 et 2021 ont été incluses dans la revue (Figure 19) [127,128,129,130].

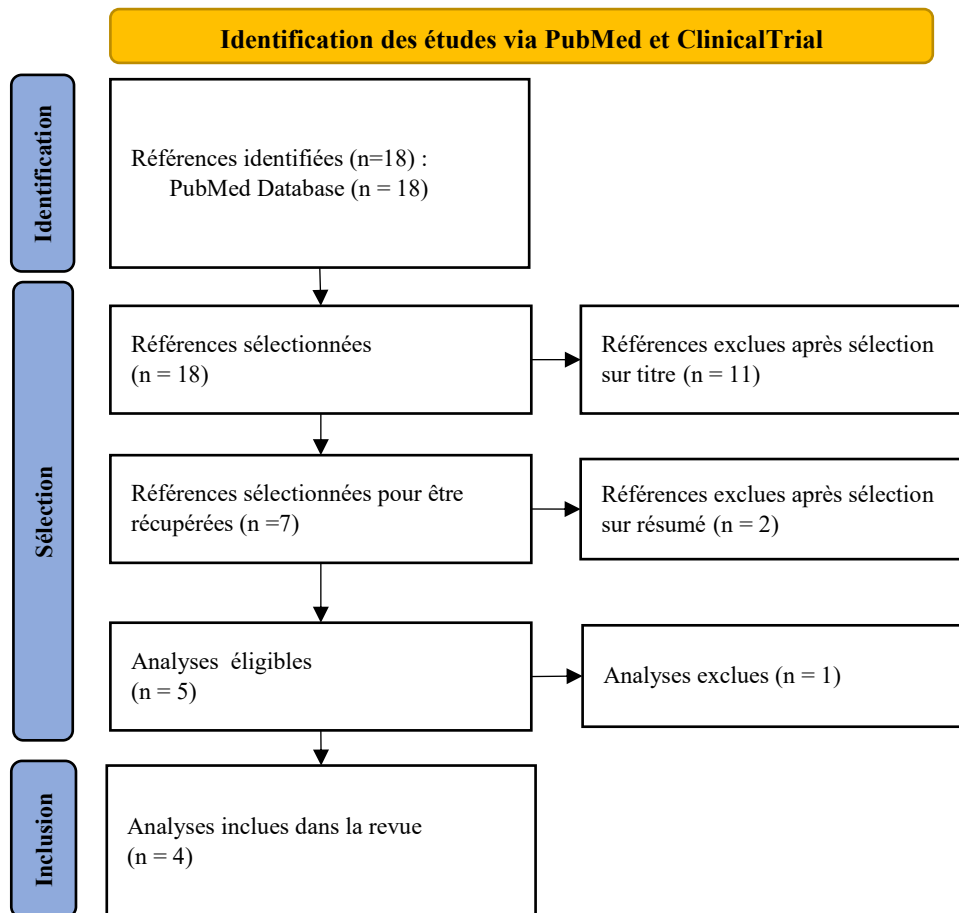


Figure 19 : Diagramme du processus de sélection des analyses médico-économiques selon les recommandations Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)

La première publication était une analyse coût-utilité de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) qui consistait en une ré-analyse d'un rapport économique (confidentiel) remis par le fournisseur de l'eskétamine. Elle a donc gardé les mêmes données mais a corrigé certains points que les experts de la CADTH avaient jugé bon de réévaluer vis-à-vis de ce qu'avait proposé le fournisseur. Les travaux de Ross *et al.* et de Atlas *et al.* étaient des analyses coût-utilité qui comparaient l'eskétamine associée à un antidépresseur, à un traitement par antidépresseur conventionnel seul. La publication de Degerlund Maldi *et al.* était une analyse coût-utilité qui comparait l'ECT à un traitement par eskétamine associé à un antidépresseur. Notons que pour ce dernier cas, le comparateur est le traitement par eskétamine. Aussi cette analyse comparait 2 modèles, l'un dans lequel l'ECT n'était pas maintenu dans le temps (dit « modèle principal ») et l'autre où elle l'était de manière hebdomadaire (dit « modèle de maintenance »).

2.2.2. Résultats

Les caractéristiques générales des analyses médico-économiques, les données d'utilité, d'efficacité et de coûts ainsi que les résultats retrouvés par les différents auteurs sont résumés dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Résumé des données générales, des sources de données et des principaux résultats des analyses médico-économiques incluses

PRESENTATION				
Titre de la publication	Pharmacoeconomic Report Esketamine hydrochloride (SPRAVATO)	Cost-effectiveness of esketamine nasal spray for patient with treatment-resistant depression in US	Esketamine for the Treatment of Treatment-Resistant Depression: Effectiveness and Value - Final Evidence Report	Cost-utility analysis of esketamine and ECT in adults with treatment-resistant depression
Auteur principal	CADTH	Eric L. Ross (<i>McLean Hospital, USA</i>)	Steven J. Atlas (<i>Harvard medical School, USA</i>)	Kinza Degerlund Maldi (<i>Umeå University, Sweden</i>)
Date de publication	Avril 2021	Octobre 2020	Juin 2019	Décembre 2021
Type d'évaluation économique	Coût-utilité	Coût-utilité	Coût-utilité / coût-efficacité	Coût-utilité
DONNEES GENERALES				
Modèle mathématique	Markov	Modèle développé par les auteurs, cycle de 1 mois	Markov, cycle de 3 mois	Markov, cycle de 30 j
Population cible	Patients adultes avec troubles dépressif majeur résistant	Patients adultes avec troubles dépressif majeur résistant	Patients adultes avec troubles dépressif majeur résistant	Patients adultes avec troubles dépressif majeur résistant
Intervention étudiée	<u>Esketamine</u> associée à un nouvel antidépresseur par voie orale	<u>Esketamine</u> associée à un nouvel antidépresseur par voie orale suivi d'un autre antidépresseur +/- psychothérapie si échec	<u>Esketamine</u> associée à un nouvel antidépresseur par voie orale	ECT associée à un nouvel antidépresseur par voie orale
Comparateur	Nouvel antidépresseur par voie orale	Nouvel antidépresseur par voie orale suivi d'un autre antidépresseur +/- psychothérapie si échec	Nouvel antidépresseur par voie orale	<u>Esketamine</u> associée à un nouvel antidépresseur par voie orale
Perspective	Système de santé	Système de santé et sociétal	Sociétal	Système de santé et sociétal
Horizon temporel	5 ans	5 ans	Vie entière	35 ans
Patients inclus dans le modèle	Age moyen	46 ans	40,5 ans	46 ans
	Proportion femmes	61.9%	64,2%	67%
	MADRS initial	37,1	Non précisé	37.4
				Non précisé

SOURCES DE DONNEES					
Utilité	Pathologie	Données confidentielles issues de TRANSFORM-2	Dépression/absence de réponse : 0,58 Réponse : 0,72 Rémission : 0,85 [131]	Dépression sévère : 0,50 Dépression légère à modérée : 0,68 Absence de dépression : 0,86 [132,133]	Dépression : 0,57 Rémission : 0,81 [134]
	Effets indésirables	Pris en compte (pour une durée de 1 jour)	-	-	-
Efficacité	Groupe étudié	TRANSFORM-2, SUSTAIN-1	TRANSFORM-1/2/3, SUSTAIN-1/2	TRANSFORM-1/2, SUSTAIN-1/2	[135], [136], STAR*D
	Groupe comparateur	STAR*D	STAR*D	STAR*D	TRANSFORM-1, SUSTAIN-1
Coût	Traitement étudié	Esketamine : \$273 par dispositif soit 1 ^{ère} année : \$30 019 puis : \$24 625/an surveillance \$18,5/patient	Esketamine : \$240/dispositif soit 1 ^{ère} année : \$24 261 puis \$20 388/an inhalation : \$71/visite surveillance \$8/patient	Esketamine : \$295/dispositif Visite médicale de 2h à chaque inhalation	ECT : £558/session [137] : 8 sessions d'ECT en 1 mois (modèle principal) 8 sessions le premier mois puis 1 per semaine (modèle maintenance)
	Traitement comparateur	Antidépresseur : Pris en compte dans le coût de la prise en charge médicale de l'épisode dépressif	Antidépresseur : Pris en compte dans le coût de la prise en charge médicale de l'épisode dépressif	Antidépresseur : Initial (3 ^{ème} ligne) : \$3 909/an 1 ^{er} changement : \$4 480/ans 2 ^{ème} changement : \$5 162/an 3 ^{ème} changement : \$5 572/an [138]	Esketamine : £163/dispositif (≈ \$200)
	Coût médical induit par la prise en charge de l'épisode dépressif	Dépression/absence de réponse : \$9 796/an Réponse : \$8 375/an Rémission/guérison : \$5 163/an [139] Effets indésirables : \$77,20/visite	\$12 047 à \$18 667 par an pour 2 à >6 lignes de traitement [140]	Traitement initial (3 ^{ème} ligne) : \$11 155/an 1 ^{er} changement : \$12 888/an 2 ^{ème} changement : \$13 717/an 3 ^{ème} changement : \$14 344/an [138]	coûts indirects du traitement de la dépression résistante : ≈£22 124/an [141,142]
	Coût sociétal	-	\$26/heure perdue : - absence de réponse 8,4h/semaine - réponse: 4,2h/semaine - rémission: 1,5h/semaine [143,144] chaque inhalation dure 3h (année de recueil des coûts : 2015)	Dépression légère : \$8662/an Dépression modérée : \$12 223/an Dépression sévère : \$16 376/an [145] (année de recueil des coûts : 2013)	- 54% de chômage et 13% de temps partiel si dépression - 23% de chômage si rémission [141] et salaire moyen temps plein : £2340, salaire moyen temps partiel : £680 [146] (année de recueil des coûts : 2019)

RESULTATS				
Résultats ICER_{système santé} (/QALY)	\$125 376	\$242 496	-	MP : £6 969 MM : £38 922
Analyses sensibilités variations ICER_{système santé} (/QALY)	\$114 885 - \$208 999	≈\$175 000 - ≈\$375 000	-	MP: ECT supérieur - £18 768 MM : £34 052 - £86 383
Résultats ICER_{sociétal} (/QALY)	-	\$237 111	\$198 000	MP : ECT supérieur MM : £ 27 070
Analyses sensibilités variations ICER_{sociétal} (/QALY)	-	\$182 770 - ≈ \$400 000	\$114 885 - \$208 999	MP : ECT supérieur - £7 9589 MM : £25 691 - £41 660
Seuils de référence (/QALY)	\$50 000 - \$100 000	\$50 000 - \$150 000	\$50 000 - \$150 000	£20 000 - £30 000
Probabilités d'être coûte- efficace pour chaque seuil d'ICER (/QALY)	1% seuil \$50 000 31% seuil \$100 000	<1% seuil \$50 000 (toutes perspectives) <1% seuil \$100 000 (toutes perspectives) 2,1% seuil \$150 000 (système santé) 4,2% seuil \$150 000 (sociétal)	0% seuil \$50 000 1% seuil \$100 000 15% seuil \$150 000	-
Réduction de prix nécessaire pour chaque seuil d'ICER (/QALY)	60% seuil \$50 00 20% seuil \$100 000	≈80% seuil \$50 000 (toutes perspectives) ≈60% seuil \$100 000 (toutes perspectives) 40% seuil \$150 000 (toutes perspectives)	78% seuil \$50 000 51% seuil \$100 000 25% seuil \$150 000	-

MP : modèle principal où les séances d'ECT ne sont pas maintenues dans le temps, MM : modèle maintenance où les séances d'ECT sont maintenues dans le temps.

2.3. Discussion

2.3.1. Choix des interventions comparées

Nous pouvons discuter dans un premier temps du choix des interventions comparées. 3 des analyses ont choisi de comparer l'esketamine (associé à un nouvel antidépresseur) à un nouvel antidépresseur seul. Ce choix semble à première vue justifié au vu des données disponibles car, à ce jour, seul des essais cliniques comparant ces deux stratégies ont été publiés. Cependant, l'esketamine de par son indication se place dans les traitements de la résistance, au même titre que l'ECT. C'est d'ailleurs dans cette indication que les autorisations de mise sur le marché ont été obtenues en Europe, aux USA et au Canada [81,82,147]. Degerlund Maldi *et al.* ont choisi de comparer l'ECT à l'esketamine. Cependant, aucun essai clinique est disponible pour comparer directement l'esketamine à l'ECT. Le choix de l'ECT comme comparateur impacte probablement l'ICER final car c'est une technique plus coûteuse qu'un antidépresseur seul mais aussi de grande efficacité de sorte qu'il paraît peu évident de prédire le résultat final [34]. Degerlund Maldi *et al.* ont montré avec les résultats des analyses de sensibilité que l'ECT était coût-efficace par rapport à l'esketamine associé à un nouvel antidépresseur dans le modèle principal et dans celui de maintenance. Il aurait aussi été possible de choisir comme comparateur, l'association d'un antidépresseur avec une stratégie de potentialisation (antidépresseur associé au lithium ou à la quétaine par exemple), association largement utilisée en troisième ligne de traitement.

2.3.2. Choix de l'horizon temporel

L'horizon temporel du modèle correspond à la durée de simulation de la prise en charge des patients par le modèle. Les travaux de la CADTH et de Ross *et al.* ont choisi un horizon de 5 ans. Ross *et al.* justifie ce choix en expliquant que les données à leur disposition ne permettaient pas d'extrapoler à plus long terme. Atlas *et al.* ont choisi la vie entière et Degerlund Maldi *et al.* ont considéré un horizon à 35 ans, faisant l'hypothèse que les patients entraient dans leur modèle à un âge de 45 ans (âge en effet retrouvé dans la majorité des patients inclus dans les essais cliniques de l'esketamine). Le modèle considère donc un patient jusqu'à l'âge de 80 ans au maximum, ce qui doit se rapprocher de la durée de vie des patients en dépression, car l'espérance de vie des patients dans cette population est réduite [148]. Bien qu'un épisode dépressif dure en moyenne moins d'1 an, s'il est sévère il peut durer plus longtemps et dans 15 à 20% des cas la maladie peut se chroniciser et avoir des conséquences sur un temps bien plus important [149,150]. Dans une analyse de sensibilité de la CADTH, en augmentant l'horizon temporel à 20 ans, l'ICER était abaissé à \$110 942 (contre \$125 376 pour un horizon à 5 ans).

Pour autant, le manque de données sur plus de 2 ans avec l'eskétagamine est très limitant. Les données d'efficacité de l'eskétagamine à plus long terme proviennent des deux essais, SUSTAIN-1 (où certains patients ont été exposés 90 semaines) et SUSTAIN-2 (52 semaines d'exposition), ce qui limite le nombre de patients, SUSTAIN-2 n'étant pas un essai d'efficacité. Il n'y a pas de données non plus sur le maintien de l'efficacité de l'eskétagamine après plusieurs années de traitement, surtout dans une population classiquement résistante. Le manque de données concerne aussi l'impact de l'eskétagamine sur la morbi-mortalité à long terme, la durée de traitement et la posologie en cas d'efficacité. Sur ce dernier point, nous avons déjà montré qu'en vie réelle cette durée de traitement peut se prolonger au-delà de 2 ans et à des rythmes d'inhalation parfois très rapprochés [80]. Ces derniers éléments limitent donc l'extrapolation des données actuelles à plus de 5 ans. La CADTH préconise même de limiter l'analyse à 1 an entraînant alors une augmentation de l'ICER à \$208 949.

2.3.3. Données d'utilité

Les données dites d'utilité font parties avec les données de coût des deux types de données à inclure dans le modèle mathématique de l'analyse économique. Les données d'utilité étaient pour les 4 analyses exprimées en QALY, elles provenaient de différentes cohortes sources. Pour l'analyse de la CADTH, la cohorte n'était autre que la population de l'essai clinique TRANSFORM-2 (pour laquelle les données d'utilité sont confidentielles). L'analyse de Ross *et al.* s'est basée sur les résultats d'une cohorte française suivie en vie réelle [131]. Pour les analyses de Atlas *et al.* et de Degerlund Maldi *et al.*, les cohortes sources étaient respectivement américaines et suédoises [132,134]. Ainsi pour les travaux de Ross *et al.*, de Atlas *et al.* et de Degerlund Maldi *et al.*, les valeurs de QALY variaient de 0,5 à 0,87 suivant l'état clinique du patient (absence de réponse, réponse au traitement ou rémission). La publication de la CADTH appliquait une réduction de la valeur du QALY supplémentaire en fonction des effets indésirables ressentis par les patients. Malgré cela, les valeurs en termes de QALY suivant l'état clinique du patient étaient très proches dans les 4 analyses étudiées. Pour toutes les cohortes sources, c'est le questionnaire EQ-5D, questionnaire de référence d'après la HAS et le NICE, qui avait été utilisé. Cependant, l'évaluation des QALY par ce type d'échelle en santé mentale a déjà été critiquée, relevant le fait que le système EQ-5D n'est pas assez sensible pour détecter les changements de fonctionnement et de qualité de vie ressentis dans les populations atteintes de maladies mentales. Ces critiques sont plus souvent évoquées pour les maladies psychotiques. Par exemple, dans une population schizophrène, des auteurs ont montré que ce questionnaire était peu sensible pour détecter les améliorations liées aux changements sociaux et au bien être

psychologique notamment à propos des l'efficacité des traitements sur les symptômes positifs de la schizophrénie connus pour fortement limiter la qualité de vie [151]. En général, les mesures de qualité de vie n'étaient pas bien corrélées aux symptômes et résultats évalués par le clinicien [152]. D'autres publications rapportent que le questionnaire pouvait être adapté aux maladies mentales plus communes comme la dépression modérée, notamment parce que ce questionnaire comporte une partie spécifiquement dédiée à la dépression et l'anxiété [152,153].

2.3.4. Données d'efficacité

Les données d'efficacité sont traduites dans le modèle mathématique par des probabilités de transition d'un état clinique vers un autre à chaque cycle. Elles sont en ce sens fondamentales car elles déterminent l'état clinique du patient et donc la manière dont il est traité et sa qualité de vie. Elles provenaient, pour la stratégie eskétamine associée à un nouvel antidépresseur, des essais cliniques TRANSFORM-1, 2 et 3 (critère d'efficacité principal : variation du score MADRS à 28 jours) ainsi que de SUSTAIN-1 (critère d'efficacité principal : temps de rechute chez les patients en rémission) et de SUTAIN-2. L'essai SUSTAIN-2 présente certes des résultats sur un plus long terme mais n'a pas pour critère de jugement principal un critère d'efficacité, cet essai n'a pas de groupe comparateur et les patients ne sont pas en aveugle. L'analyse de la CADTH ne choisit d'ailleurs que l'essai TRANSFORM-1 (pour rappel ce choix est celui du fournisseur actuel de l'eskétamine), qui parmi les 3 essais d'efficacité à 1 mois est le seul à obtenir un résultat statistiquement significatif. L'essai TRANSFORM-3, spécifiquement conduit chez les personnes âgées a été exclu, il n'avait pas montré d'efficacité. De notre point de vue, cette exclusion peut être compréhensible car la HAS ne recommande pas l'utilisation de l'eskétamine chez les plus de 65 ans. Cependant, dans une analyse de sensibilité où il était exclu, l'analyse de Ross *et al.* n'a pas montré d'amélioration majeure de l'intervention « eskétamine associée à un antidépresseur » en terme de coût-utilité par rapport à un antidépresseur seul. Les données relatives aux limites de ces essais cliniques ont déjà été discutées⁴. Pour les données relatives à l'efficacité du traitement antidépresseur, l'étude STAR*D a été utilisée comme essai source dans les 4 analyses [154]. Cet essai constitue à ce jour une référence pour ce type d'évaluation car il a été conçu pour évaluer l'efficacité des lignes successives d'antidépresseurs sur plus de 2500 sujets qui suivaient un algorithme pharmacologique en ambulatoire. Le critère principal d'efficacité de STAR*D était le taux de rémission. Quant aux données relatives à l'efficacité de l'ECT, les auteurs ont choisi deux études incluant un faible nombre de patients. Le premier incluant 46 patients suivis pendant 6

⁴ Voir partie 2, paragraphe 6.6

mois avec pour critère de jugement principal la variation du score HAM-D à 15 jours, le second incluant 56 patients suivis pendant 1 an avec pour critère de jugement principal le taux de rechute [135,136].

2.3.5. Données de coût

Les données de coût sont la deuxième donnée nécessaire à inclure dans le modèle mathématique. Elles sont évidemment capitales puisque c'est sur ce type de données que la conclusion économique se basera. Elles dépendent notamment des perspectives de chaque analyse. Les auteurs ont utilisé deux types de perspectives (Figure 20):

- Perspective restreinte au système de santé qui prend en compte 2 éléments : le coût direct du traitement (dispositifs d'eskétamine, antidépresseurs ou séances d'ECT, surveillance lors des inhalations pour l'eskétamine avec visites médicales associées...) et les coûts induits par la prise en charge médicale de l'épisode dépressif en général (visites médicales, passages aux urgences... retrouvés en temps normal chez ces patients)
- Perspective dite sociétale qui rajoute aux coûts précédemment décrits, les coûts générés par la perte de productivité induite par la maladie pour la société.

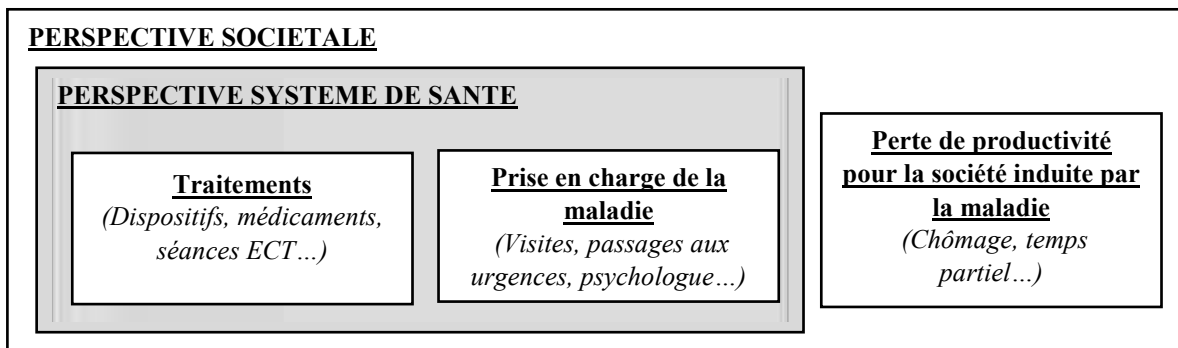


Figure 20 : Schéma des différentes perspectives utilisées par les auteurs des articles inclus dans la revue

Les perspectives des analyses diffèrent suivant les auteurs. Dans le cas des travaux menés par la CADTH, l'analyse est limitée au système de santé. Pour la publication de Atlas *et al.*, elle se limite au secteur sociétal. Pour les publications de Ross *et al.* et de Degerlund Maldi *et al.*, l'analyse porte sur les deux types de perspectives.

A propos de la perspective système de santé, pour le coût direct du traitement par eskétamine, les différentes analyses appliquaient un coût variable des dispositifs d'eskétamine (allant de \$200 à \$295), elles prenaient aussi en compte les coûts induits par les visites médicales et la surveillance médicale pendant les inhalations. La part la plus importante du prix

reposait sur le coût d'achat des dispositifs, ce qui donnait une importance toute particulière au rythme des inhalations et aux posologies utilisées (donc au nombre de dispositifs). Pour cela, les analyses se basaient essentiellement sur les données du RCP pour le schéma posologique d'induction. Mais aussi sur les données issues des essais : TRANSFORM-2 et de SUSTAIN-1 (CADTH et Ross *et al.*), TRANSFORM-1 et SUSTAIN-1 (Degerlund Maldi *et al.*) et enfin TRANSFORM-2 et SUSTAIN-2 (Atlas *et al.*). L'extrapolation de ces données en vie réelle peut être questionnée. En effet, aucun de ces essais dans leur conception n'a permis un retour à un rythme d'administration rapproché, c'est-à-dire à 2 inhalations par semaine (comme en phase d'induction), en cas de manque d'efficacité. Notre expérience clinique a montré qu'il était souvent nécessaire de revenir à un rythme d'inhalation rapproché et que 100% des patients avaient une posologie de 84 mg par inhalation. Dans une étude publiée en 2021, les patients répondeurs étaient suivis pendant 20 semaines après l'arrêt de l'eskétagamine, au cours desquels il était possible pour les patients d'être de nouveau exposés à une phase d'induction de 4 semaines en cas de rechutes [109]. Parmi les 68 patients entrés dans cette phase de suivi, 47 (soit 69%) ont eu recours à une nouvelle phase d'induction. En ce qui concerne la surveillance durant les inhalations d'eskétagamine, les auteurs ont considéré qu'une infirmière pouvait surveiller 2 (CADTH) voire 4 (Ross *et al.*) patients. Ceci est théoriquement acceptable, mais en pratique clinique cela nécessite d'avoir un nombre suffisamment important de patients pour grouper les séances d'inhalation, ce qui n'est pour l'instant pas le cas dans la plupart des centres hospitaliers. La prise en compte des effets indésirables de l'eskétagamine dans ces analyses, autant sur leur impact en termes de qualité de vie qu'en termes financier, n'était presque pas abordée dans les 4 analyses médico-économiques. Seule l'analyse de la CADTH considérait les effets indésirables, mais ils avaient un impact minime car considérés comme spontanément résolutifs en 1 jour. Leur nature et leur fréquence étaient d'ailleurs basées sur les données des essais TRANSFORM-2 et SUSTAIN-1 qui ne sont pas des essais de sécurité et pour lesquelles nous avons déjà montré que la qualité du rapport des effets indésirables n'était pas optimale.

Pour le coût des séances d'ECT, il a été évalué à £558 par séance par Degerlund Maldi *et al.* à partir des données du NICE [137].

A propos du coût de la prise en charge médicale de l'épisode dépressif en général, dans la publication de la CADTH, il variait suivant l'état clinique du patient (absence de réponse, réponse ou rémission) et pour les travaux de Ross *et al.* et de Atlas *et al.*, il variait en fonction du nombre de lignes de traitement successives. Pour l'analyse de Degerlund Maldi *et al.*, il était fixe (≈£22 124/an), basé sur une étude de cohorte de patients atteints de dépression résistante

[141]. Pour les 4 analyses, ce coût général de prise en charge médicale de l'épisode dépressif variait de \$9 796 à £22 124 (environ \$27 115) par an.

A propos de la perspective sociétale, les auteurs ont utilisé des méthodes différentes afin d'évaluer la perte de productivité générée par la maladie, elle-même plus ou moins limitée par l'efficacité du traitement. L'analyse de Ross *et al.* se basait sur une perte de productivité estimée par un nombre d'heures perdues par semaine, dépendant de l'état clinique du patient. L'analyse de Atlas *et al.* attribuait un coût annuel en fonction de l'état clinique du patient et l'analyse de Degerlund Maldi *et al.* se basait sur un taux de chômage et de travail à temps partiel, différent suivant l'état clinique du patient, auquel était associé le salaire moyen de la population d'étude.

2.3.6. Résultats

En plus des 3 sources de données à inclure dans le modèle mathématique discuté plus haut, la construction du modèle peut nécessiter de faire des suppositions plus ou moins justifiées. Par exemple, il peut être supposé que le traitement d'un patient par eskétamine n'affecte pas directement la mortalité. Ces suppositions peuvent avoir un impact notable : les travaux de la CADTH reprenait simplement les données soumises par le fournisseur de l'eskétamine en modifiant les suppositions établies par ce dernier ; les résultats étaient alors très différents avec un ICER de \$43 202 par QALY lors de l'analyse du fournisseur contre \$125 376 après l'analyse de la CADTH.

Outre cette problématique, les résultats en terme d'ICER étaient variables suivant les analyses : la CADTH, Ross *et al.* et Atlas *et al.* s'accordaient sur le fait qu'il était nécessaire de diminuer le prix unitaire d'un dispositif l'eskétamine de 20 à 60% pour que la stratégie eskétamine associée à un nouvel antidépresseur soit coût-efficace à un seuil de \$100 000 par QALY par rapport à un antidépresseur seul (toutes perspectives confondues). De plus, sans réduction de prix, pour la CADTH et Ross *et al.*, la probabilité pour que l'esketamine associée à un antidépresseur soit coût-efficace pour un seuil de \$100 000 par QALY était respectivement de 31% et de moins de 1% par rapport à un traitement par antidépresseur conventionnel seul dans une perspective restreinte au système de santé. Dans une perspective sociétale, Ross *et al.* et Atlas *et al.* retrouvaient une probabilité respectivement de moins de 1% et de 1% pour que l'esketamine associée à un nouvel antidépresseur soit coût-efficace à ce même seuil de \$100 000 par QALY. Ainsi, malgré les limites propres à chaque analyse et aux sources de données parfois différentes, les conclusions générales de ces 3 publications allaient dans le même sens. Bien qu'une analyse médico-économique seule ne suffit pas à décider du remboursement d'un

médicament, la CADTH n'est pas favorable au remboursement de l'eskétamine dans cette indication [155].

Dans l'analyse de Degerlund Maldi *et al.*, pour laquelle le traitement étudié était l'ECT et le traitement comparateur était l'esketamine associée à un nouvel antidépresseur, dans une perspective restreinte au système de santé, l'ICER pour le modèle principal (ECT non maintenu dans le temps) était de £6 969 par QALY et pour le modèle maintenance (ECT maintenu dans le temps) de £38 922 par QALY. Le seuil de coût-efficacité fixé par le NICE étant de £20 000 - £30 000 par QALY, l'ECT était donc considérée comme coût-efficace pour le modèle principal par rapport à l'eskétamine. L'ICER dépassait cependant ce seuil dans le cas où l'ECT était maintenue. Dans une perspective sociétale, l'ICER pour le modèle principal était en faveur de l'ECT (plus efficace à moindre coût) et pour le modèle maintenance de £27 070 par QALY. Les auteurs montraient donc que l'ECT était coût-efficace par rapport à l'eskétamine associée à un antidépresseur aux seuils communément fixés par le NICE. Ils recommandaient l'utilisation de l'ECT plutôt que l'eskétamine lorsque le choix devait se poser.

2.4. Conclusion

Nous n'avons pas retrouvé d'analyse coût-efficacité française, il peut donc être intéressant de voir si ces 4 travaux peuvent apporter une réponse à la problématique française. L'eskétamine en France est indiquée :

- en association à un IRS ou un IRSNa, 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 ;
- en coadministration avec un antidépresseur oral, chez les patients présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, comme traitement aigu à court terme pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique.

Les indications retrouvées dans les 4 analyses sont donc concordantes avec la première indication retenue en France. Cependant, suite à l'avis de la HAS, le remboursement du médicament limite son utilisation aux personnes de moins de 65 ans en cas d'échec ou de refus de l'ECT. Ce dernier point rejoint les conclusions de Degerlund Maldi *et al.* Cependant en France, les ECT sont parfois prolongées mensuellement après la phase initiale ce qui rejoint le modèle dit de maintenance de l'analyse, alors l'ICER se voit augmenté par rapport au modèle principal mais reste très proche du seuil fixé par le NICE et inférieur à celui estimé en France.

A propos des caractéristiques démographiques des populations incluses dans les modèles, elles étaient relativement proches entre les différentes analyses, une moyenne d'âge allant de 40,5 à 46 ans et une proportion de femmes allant de 61,9 à 67%. Dans les quatre analyses, les populations étaient des adultes avec trouble dépressif majeur caractérisé résistant. En France, d'après une étude d'épidémiologique de 2019, l'âge moyen des sujets souffrant d'un épisode dépressif caractérisé résistant était de 47,4 ans avec une proportion de femmes de 52,7% [156]. L'âge moyen semble comparable mais la proportion de femmes légèrement inférieure.

A propos des données de qualité pour les 4 analyses, les valeurs attribuées aux différents stades cliniques de la dépression étaient proches. En sachant qu'une des cohortes sources était française, ces données semblent adaptées à la France. Pour les données d'efficacité, elles proviennent des seuls essais cliniques publiés à ce jour. A propos des données de coût, le coût d'achat du dispositif semble comparable ; en France le prix unitaire hors taxe d'un dispositif d'eskétamine s'élève à 200€. Il est donc du même ordre que celui retrouvé dans les 4 analyses (allant de \$200 à \$295). Le coût général de la prise en charge de la maladie pourrait en revanche être différent. Il varie déjà fortement entre les 4 estimations utilisées dans les publications incluses dans la revue. Pour le coût des séances d'ECT, estimé à £558 par séance (environ 660 €), en France, d'après une étude sur le PMSI en 2018, le coût d'une séance s'élève à 620 €, valeur très proche de l'estimation britannique [157].

En France, le financement de la psychiatrie est particulier car basé sur un système de dotation et non sur un système de tarification à l'activité. Ce système ne permet pas de financer efficacement l'innovation car les procédures ou les médicaments coûteux impacteront directement la dotation sans autre possibilité de prise en charge à l'échelle d'un centre hospitalier. L'eskétamine n'étant pas inscrit sur la liste en sus des Groupements Homogènes de Séjour (GHS), ni sur la liste des rétrocessions, ni sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux, le prix est librement fixé par le laboratoire sans négociation auprès du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). Dans ce cas, le laboratoire a alors une responsabilité certaine vis-à-vis de l'accès à son produit. Même si en France il n'existe pas de seuil d'ICER pour considérer une intervention coût-efficace vis-à-vis d'une autre, les 4 analyses coût-utilité étudiées ici ont montré soit qu'une réduction de prix était nécessaire, soit une supériorité de l'ECT aux seuils fréquemment acceptés dans les pays anglo-saxons. A noter que pour l'ECT, l'accessibilité reste aujourd'hui limitée en France [158].

Pour conclure, notre revue a retrouvé 4 analyses coût-efficacité sur l'eskétamine par voie intranasale dans la dépression résistante. Bien que ces 4 publications reposent sur des

données fragiles (surtout sur le long terme) elles s'accordent sur le fait que l'eskétamine à son prix actuel, associée à un médicament antidépresseur ne semble pas coût-efficace. Les différents éléments utilisés dans la construction des modèles de ces analyses pourraient être appliqués en France. Nous verrons par la suite l'impact du coût d'achat de l'eskétamine sur le coût des séjours d'hospitalisation.

3. Analyse des coûts de santé des patients pris en charge au CHU de Toulouse

3.1. Introduction

A ce jour en France, le secteur de Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO) est financé par un système de tarification à l'activité (T2A). A chaque Groupe Homogène de Malade (GHM) correspond un ou plusieurs tarifs : c'est le Groupe Homogène de Séjour (GHS). Ainsi pour chaque GHS, l'assurance maladie reverse à l'établissement un montant précis. En plus de ce système, le secteur MCO dispose d'une liste dite « en sus » des GHS, qui permet de prendre en charge certains médicaments onéreux. Ce système permet de financer les innovations médicamenteuses coûteuses.

Pour le secteur de la psychiatrie publique, le financement est différent car basé sur un principe de dotation. Chaque année, chaque centre reçoit un montant précis qui doit permettre de financer la totalité de l'activité de psychiatrie pendant 1 an. Pour exemple au CHU de Toulouse, en 2019 ce montant était de 22 000 739 €, en 2020 de 24 000 756 € et il était estimé à 23 000 000 € pour l'année 2021. La dernière réforme, applicable depuis le 01/01/2022, modifie la manière de calculer et d'allouer les différents financements aux établissements de santé mentale en répartissant « l'objectif de dépenses d'assurance maladie afférent aux activités de psychiatrie » entre 8 dotations [159]. Cette réforme permet d'éclaircir la méthode de calcul du montant des dotations et de répartir plus justement les ressources entre les différents territoires dont il a déjà été montré que la répartition était inégale selon l'ancien modèle [160]. Les financements seront ajustés sur des indicateurs déterminés en amont et seront évolutifs. Cette réforme favorise aussi l'innovation, la qualité et la réalisation d'activités nouvelles, adaptées aux demandes de la région. Cependant, elle ne prévoit pas de faciliter le financement des médicaments onéreux, ces derniers impactant directement le budget de la dotation. Cette problématique va s'appliquer par exemple aux traitements contre l'hépatite C, mais aussi à l'eskétamine [161].

Au CHU de Toulouse, l'initiation d'un traitement par eskétamine (phase d'induction initiale) se fait par un psychiatre dans le cadre d'une hospitalisation complète de psychiatrie. Son coût est donc imputé à la dotation globale de la psychiatrie. Après la phase d'induction, les patients poursuivent les inhalations dans un hôpital de jour (HDJ) du secteur MCO. Bien que les administrations se déroulent en secteur MCO, la prescription et le suivi du patient à chaque venue sont réalisés par un psychiatre. A l'échelle de l'institution, ces administrations sont

financées dans le cadre de la T2A pour lequel l'établissement reçoit un financement direct de l'assurance maladie, en revanche, l'achat des dispositifs d'eskétamine revient toujours au pôle de psychiatrie. Notons que seul un établissement qui possède dans sa structure les deux secteurs (psychiatrie et MCO) peut obtenir ce type de recette. En pratique, un établissement purement psychiatrique ne le pourrait pas.

En résumé, le pôle psychiatrie finance les hospitalisations en psychiatrie (notamment phase d'initiation) et le coût d'achat des dispositifs. Ce budget impacte directement la dotation globale du pôle psychiatrie. Le pôle MCO qui accueille les patients dans le cadre de leurs inhalations en HDJ perçoit les recettes qui proviennent du GHS.

Nous cherchons ici à évaluer l'impact économique de l'eskétamine pour chaque patient traité au CHU depuis le référencement de l'eskétamine sur l'établissement.

3.2. Méthode

3.1.1. Evaluation du coût d'achat de l'eskétamine

Depuis 2020, le laboratoire qui commercialise l'eskétamine facture chaque dispositif de 28 mg à 200 € (prix unitaire hors taxe). C'est ce prix qui a été considéré dans notre analyse. Depuis la mise en place de la RCP, le suivi a permis de calculer le nombre exact de dispositifs consommés par année et par patient en fonction de la posologie et du rythme des inhalations de chacun. Les données utilisées pour cette analyse proviennent du suivi de notre cohorte de patients et s'étend pour ce travail du 01/01/2020 au 30/06/2022.

3.1.2. Evaluation du montant d'un séjour en hospitalisation complète ou partiel de psychiatrie

Au vu du système de financement de la psychiatrie en France, il est très compliqué de connaître avec précision le coût d'une journée d'hospitalisation en psychiatrie, et encore plus difficile de connaître ce coût pour les patients hospitalisés pour dépression. Nous utiliserons les estimations issues des données de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) de 2019. A noter, le montant d'une journée d'hospitalisation en psychiatrie sera considéré, à l'échelle de l'institution comme une recette. En effet, l'hôpital reçoit une dotation globale (donc une recette) qui permet de financer les soins psychiatriques.

3.1.3. Evaluation des recettes d'une hospitalisation de jour sur un secteur de MCO

Les séjours en HDJ des patients venus pour recevoir l'eskétamine après leur phase d'initiation ont été codés à partir du GHS 9616 du GHM 28Z17Z : « Chimiothérapie pour

affection non tumorale, en séances » et s'élevaient respectivement à 335,81 €, 369,46 € et 372,09 € pour les années 2020, 2021 et 2022. Pour plus de précisions, les recettes exactes perçus dans ce cadre par l'établissement nous ont été transmises par le Département d'Information Médicale (DIM).

3.3. Résultats

3.1.4. Montant d'un séjour en hospitalisation complète ou partiel de psychiatrie

D'après les données de l'ATIH de 2019, le montant d'une journée d'hospitalisation en psychiatrie, tout statut juridique confondu (publique ou privé), est de 359 €. Cette estimation est basée sur les données de 154 établissements hospitaliers [162]. Elle se rapproche d'une autre estimation retrouvée dans la littérature s'élevant à 353,21 € [163]. D'après ces mêmes données de l'ATIH, dans un CHU, ce montant en 2019 est estimé à 469 €, tout type de séjour (partiel/complet) et population (enfant/adulte) confondus. Cette dernière estimation est basée sur 16 établissements (soit un peu plus de la moitié des CHU en France). Le CHU de Toulouse n'a pas participé à cette estimation. A Toulouse en 2021, la dotation globale de psychiatrie du CHU était estimée à 23 000 000 € et l'ensemble des hospitalisations de psychiatrie cumulait 46 651 journées. Soit un total de 493 € par journée d'hospitalisation. Montant relativement proche de celui obtenu via les données de l'ATIH. Toujours à partir des données de l'ATIH de 2019, l'estimation de ce montant au CHU peut être plus affinée, ainsi une journée d'hospitalisation adulte au CHU en temps complet s'élève à 437 € (estimation faite à partir de 16 établissements) et une hospitalisation adulte au CHU en temps partiel s'élève 278 € (estimation faite à partir de 12 établissements). Ce sont ces deux dernières valeurs que nous avons considérées pour la suite de nos analyses. Ces données sont résumées en Annexe 7.

3.1.5. Coût d'achat de l'esketamine et impact sur la dotation globale

Entre le 01/01/2020 et le 30/06/2022, 7 patients (nommés patients ID1 à ID7) ont été traités par eskétamine. Au total, 714 dispositifs ont été utilisés pour un coût de 142 800 €. Parmi eux, 599, soit 119 800 €, ont été administrés en HDJ. Ce coût est directement supporté par le pôle psychiatrie sur le montant de sa dotation. Le Tableau 16 résume la répartition des consommations d'eskétamine par patient et par an.

Tableau 16 : Répartition des consommations et des coûts d'achat des flacons d'eskétamine par patient et par an.

	ID	1	2	3	4	5	6	7	Total
2020	Nombre de dispositifs	79	4	-	-	-	-	-	83
	Coût (€)	15 800	800	-	-	-	-	-	16 600
2021	Nombre de dispositifs	120	89	14	86	19	-	-	328
	Coût (€)	24 000	17 800	2 800	17 200	3 800	-	-	65 600
2022*	Nombre de dispositifs	150	21	0	108	0	19	5	303
	Coût (€)	30 000	4 200	0	21 600	0	3 800	1 000	60 600
Total	Nombre de dispositifs	349	114	14	194	19	19	5	714
	Coût (€)	69 800	22 800	2 800	38 800	3 800	3 800	1 000 €	142 800

**Pour 2022, les données ne concernent que les 6 premiers mois de l'année*

A propos de l'impact de ce coût sur la dotation ; pour l'année 2020, le montant total de la dotation attribué au secteur psychiatrie était de 24 000 756 €, pour l'année 2021, nous ne disposons que d'une estimation de 23 000 000 €. Le coût brut des flacons d'eskétamine revenait donc pour l'année 2020 à 0,07% de la dotation globale et à 0,28% pour l'année 2021 (Tableau 17). Pour cette dernière année, ce coût était supporté à 90% par seulement 3 patients (ID1, 2 et 4).

Tableau 17 : Impact du coût d'achat des dispositifs d'eskétamine sur le montant total de la dotation globale de psychiatrie pour les années 2020 et 2021

Année	2020	2021
Montant de la dotation	24 000 756 €	Environ 23 000 000 €
Coût d'achat eskétamine	16 600 €	65 600 €
Pourcentage de la dotation consommée par l'achat de l'eskétamine	0,07 %	0,28 %

Pour les 6 premiers mois de 2022, la consommation pour ces patients avait tendance à être supérieure, sauf pour le patient ID2. Ainsi pour l'année 2021, le coût seul de l'achat des dispositifs d'eskétamine par patient était presque de 0,1% de la dotation globale. Ainsi, pour 50 patients traités, 5% du montant total de la dotation globale du pôle serait nécessaire pour financer les flacons d'eskétamine. Cette valeur ne prend pas en compte le montant des hospitalisations, ou celui du personnel associé à la prise en charge d'un patient par eskétamine.

Si l'on observe la répartition de la consommation d'eskétamine par patient, le patient ID1 consommait à lui seul 49% des flacons d'eskétamine. Cela s'explique par le fait que ce patient est le premier à avoir débuté le traitement mais aussi par la posologie et le rythme des inhalations élevés avec lequel il était traité.⁵ Le patient ID3 avait changé de centre pour son suivi, le patient 5 avait arrêté le traitement suite à un manque d'efficacité et les patients 6 et 7 avaient débuté le traitement tout juste avant la fin de notre suivi. Ces éléments expliquent que 92% des consommations d'eskétamine étaient réparties entre 3 patients seulement (Figure 21).

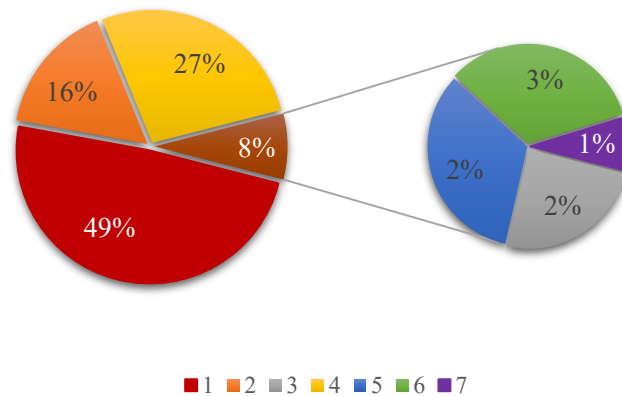


Figure 21 : Répartition (en %) de la consommation totale des flacons d'eskétamine par patient ID

3.1.6. Impact du coût d'achat de l'eskétamine sur les recettes liées à la prise en charge de l'eskétamine pour un séjour d'induction et pour une séance d'HDJ du point de vue de l'institution.

Nous avons vu que les recettes perçues pour une journée d'hospitalisation adulte en temps complet en psychiatrie s'élevaient pour l'institution à 437 €. C'est en hospitalisation complète de psychiatrie que se déroulent très majoritairement les inhalations d'eskétamine de la phase d'induction, à un rythme de 2 prises par semaine et une posologie allant de 56 à 84 mg par prise. Si l'on considère que toute cette phase se fait à une posologie de 56 mg pour 28 jours d'induction, la recette s'élève à 12 236 €, la dépense liée au coût d'achat de l'eskétamine s'élève à 3 200 €. Dans ce cas, 26% de la recette est utilisée pour l'achat de l'eskétamine.

Suite à la phase d'induction, les inhalations se déroulent en HDJ de MCO. La recette liée à la T2A suite à une séance d'inhalation d'eskétamine dans ce cadre s'élève en 2022 à 372,09 €. Parmi ces 372,09 €, seulement 57 € sont attribués normalement au poste médicament. Dans la

⁵ Voir partie 4, paragraphe 2.1

partie relative à la consommation de l'eskétamine au CHU de Toulouse⁶, nous avons montré que la totalité des patients traités avait bénéficié d'une dose de 84 mg par prise (3 dispositifs) après la phase d'induction soit un coût d'achat par prise de 600 €. Ici, le coût d'achat de l'eskétamine dépasse de 227.91 € la recette perçue par l'institution. Ce montant est donc à considérer comme un reste à charge pour l'hôpital à chaque administration d'eskétamine en HDJ de MCO.

Dans les deux situations décrites ci-dessus, si nous appliquons une réduction de 40 puis de 60% sur le coût unitaire d'achat d'un flacon d'eskétamine, ce dernier passe donc de 200 € à 120 € puis 80 €. Pour 28 jours de phase d'induction à 56 mg par prise, la proportion de la recette utilisée dans l'achat de l'eskétamine se voit abaissée à respectivement 16 et 10%. Dans le cadre des HDJ de MCO, il n'y a plus de reste à charge pour l'établissement et la recette s'élève respectivement à 12,09 et 132,09 €.

Le Tableau 18 suivant résume les raisonnements décrits ci-dessus. Il ajoute aussi la situation dans laquelle l'HDJ ne se déroulerait non pas en MCO mais sur un secteur de psychiatrie. Dans ce cas, la recette pour l'institution s'élève à 278 € et le dépassement de recette lié à l'achat d'eskétamine à 322 €.

⁶ Voir partie 4, paragraphe 2.1

Tableau 18 : Proportion des recettes générées par la prise en charge d'un patient dans le coût d'achat des dispositifs d'eskétamine pour une phase d'induction, 1 journée en HDJ de MCO, 1 journée en HDJ de psychiatrie ; sans réduction ou en appliquant 40 et 60% de réduction sur le coût d'achat des dispositifs

	Induction de 28 jours	1 hospitalisation HDJ MCO	1 hospitalisation HDJ psychiatrie
Nombre de dispositifs d'eskétamine	16	3	3
Recettes pour l'institution	12 236 €	372.09 €	278 €
Absence de réduction	Coût d'achat de l'eskétamine	3 200 €	600 €
	% de la recette dépensée dans l'achat d'eskétamine	26%	161%
	Dépassement de recette	-	227.91 €
Réduction de 40%	Coût d'achat de l'eskétamine	1920 €	360 €
	% de la recette dépensée dans l'achat d'eskétamine	16%	97%
	Dépassement de recette	0 €	82 €
Réduction de 60%	Coût d'achat de l'eskétamine	1280 €	240 €
	% de la recette dépensée dans l'achat d'eskétamine	10%	67%
	Dépassement de recette	-	-

HDJ : Hôpital De Jour, MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique

3.1.7. Impact du coût d'achat de l'eskétamine sur les recettes liées à la prise en charge de l'eskétamine appliquée aux données réelles du CHU de Toulouse du point de vue de l'institution.

Nous avons vu plus haut que le coût d'achat total des dispositifs était de 142 800 € pour la période d'évaluation de notre analyse. Le Tableau 19 résume les données relatives aux coûts d'achat de l'eskétamine, aux recettes générées par les hospitalisations complètes de psychiatrie et les recettes liées aux HDJ de MCO pour les années 2020, 2021 et pour les 6 premiers mois de 2022.

Tableau 19 : Estimation des recettes et du coût d'achat de l'eskétamine dans le cadre de la prise en charge par eskétamine (avec HDJ en MCO) des patients du CHU de Toulouse, pour l'institution par année et en appliquant une réduction du prix du dispositif d'eskétamine de 40 et 60%.

	2020	2021	2022*	Total	Réductions prix dispositifs	
					40%	60%
Dispositifs	83	328	303	714	714	714
Coût d'achat	16 600 €	65 600 €	60 600 €	142 800 €	85 680 €	57 120 €
Hospitalisations complètes	42	100	43	184	184	184
Recettes (dotation)	18 354 €	43 700 €	18 791 €	80 845 €	86 408 €	86 408 €
HDJ (MCO)	19	91	92	202	202	202
Recettes (T2A)	6 408 €	31 907 €	29 894 €	68 209 €	68 209 €	68 209 €
Différence recette/coût d'achat	8 162 €	10 007 €	-11 915 €	6 254 €	63 374 €	91 934 €
% de la recette dépensée dans l'achat d'eskétamine	67,0%	86,8%	124,4%	95,8%	57,5%	38,3%

*Pour 2022, les données ne concernent que les 6 premiers mois
 HDJ : Hôpital de Jour, MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique

Au total, 95,8% des recettes perçues via les différentes hospitalisations ont été dépensées dans l'achat des dispositifs d'eskétamine. Pour les 6 premiers mois de 2022, le coût d'achat dépasse même les recettes, en effet le nombre d'administration en HDJ est supérieur au nombre de journées en hospitalisation complète.

Si on applique une réduction de prix du dispositif d'eskétamine de 40 ou 60%, le pourcentage de recette de l'institution dépensée dans l'achat d'eskétamine se voit réduit à respectivement 57,5% et 38,3%.

Si nous analysons les mêmes données dans le cas où les administrations d'HDJ se déroulent cette fois-ci en psychiatrie et non pas en MCO ; pour le total des années 2020, 2021 et des 6 premiers mois de 2022, le coût d'achat des dispositifs d'eskétamine dépasse de 5 799 € les recettes perçues par l'institution. Tous les résultats sont présentés dans le Tableau 20.

Tableau 20 : Estimation des recettes et du coût d'achat de l'eskétamine dans le cadre de la prise en charge par eskétamine (avec HDJ en psychiatrie) des patients du CHU de Toulouse, pour l'institution par année et en appliquant une réduction du prix du dispositif d'eskétamine de 40 et 60%.

	2020	2021	2022*	Total	Réductions prix dispositifs	
					40%	60%
Dispositifs	83	328	303	714	714	714
Coût d'achat	16 600 €	65 600 €	60 600 €	142 800 €	85 680 €	57 120 €
Hospitalisations complètes	42	100	43	184	184	184
Recettes (dotation)	18 354 €	43 700 €	18 791 €	80 845 €	86 408 €	86 408 €
HDJ (psychiatrie)	19	91	92	202	202	202
Recettes (dotation)	5 282 €	25 298 €	25 576 €	56 156 €	56 156 €	56 156 €
Différence recette/coût d'achat	7 036 €	3 398 €	-16 233 €	-5 799 €	51 321 €	79 881 €
% de la recette dépensée dans l'achat d'eskétamine	70,2%	95,1%	136,6%	104,2%	62.5%	41.7%

*Pour 2022, les données ne concernent que les 6 premiers mois
 HDJ : Hôpital de Jour, MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique

3.4. Discussion

L'objectif de ces analyses était d'évaluer l'impact économique des patients traités par eskétamine au CHU de Toulouse, en mettant en parallèle le coût d'achat des dispositifs et les recettes perçues par l'institution à partir de la prise en charge de ces patients. Nous avons montré, que pour les années 2020, 2021 et pour les 6 premiers mois de 2022, 95,8% du montant généré par les recettes liées à la prise en charge des patients par eskétamine était dépensé dans l'achat des dispositifs d'eskétamine, le restant de la recette paraît donc insuffisant pour payer le reste de la prise en charge, générant alors un reste à charge pour l'institution. Dans le cas où une réduction de 40 et 60% était appliquée au coût d'achat des dispositifs, la proportion du montant généré par les recettes liées à la prise en charge des patients par eskétamine était abaissée à respectivement 58 et 38%. Ce dernier point rejoint les conclusions évoquées par certains auteurs cités dans la revue bibliographique précédente.

Cette analyse des coûts comporte de nombreuses limites. La première réside dans le faible nombre de patients dans le groupe traité par eskétamine limité à 4 patients, les résultats sont soumis à une variabilité interindividuelle majeure. Par exemple, le patient ID1 étant traité

depuis plus de deux ans avec un rythme d'administration très important (qui dépasse largement les durées de traitement retrouvées dans les essais cliniques, dans la littérature ou dans une étude de cohorte parisienne), consommait à lui seul 49% de l'eskétagamine [164].

A propos de la part de la dotation globale utilisée par les journées d'hospitalisation complète de psychiatrie, les données sont basées sur les données de 2019, dernières données disponibles de l'ATIH. En 2019, le coût global d'une journée de psychiatrie était de 359 €, en 2018 il était de 347 € et en 2017 de 340 €. Ce montant semble donc augmenter chaque année, pour nos patients il aurait probablement dû être supérieur. De plus, cette estimation de coût est très peu précise, car elle englobe la prise en charge de tous les patients en psychiatrie. Nous avons choisi de nous focaliser sur les données obtenues en CHU pour se rapprocher un peu plus de la réalité. Cependant, cette estimation ne fait pas la différence entre la prise en charge d'un patient atteint de trouble dépressif, schizophrénique ou bipolaire par exemple. Ce coût peut aussi prendre en compte la prise en charge somatique de patients hospitalisés en psychiatrie, et certaines prises en charge peuvent être particulièrement coûteuses (médicament anti-hépatite C...).

A propos de l'estimation des coûts d'achat et des recettes perçues lors d'une phase d'induction de 28 jours, nous avons estimé que le dosage de chacune des administrations était de 56 mg. En pratique, la posologie est souvent augmentée à 84 mg par prise, augmentant alors la part de recette utilisée dans l'achat des dispositifs [80].

Malgré les nombreuses limites, nous constatons que les recettes générées par la prise en charge des patients par eskétagamine ne suffisent pas à couvrir les dépenses liées à l'achat des dispositifs. Dans le cas où les inhalations auraient lieu en HDJ de psychiatrie, les recettes seraient inférieures au coût d'achat des dispositifs et il en résulterait même un reste à charge pour l'institution (ici estimé à près de 5 800 € sans prendre en compte les autres dépenses liées à la prise en charge du patient). Ceci est lié en majorité aux inhalations en HDJ car le prix du médicament dépasse (peu importe la posologie, 56 ou de 84 mg) les recettes perçues par le GHS associé. Pour rappel le GHS est calculé pour couvrir les dépenses de l'institution dans le cadre d'une prise en charge, ici, une chimiothérapie dans le cadre d'une affection non tumorale. Dans ce GHS, il est prévu un montant de 57 € pour les dépenses liées au médicament, ici l'eskétagamine seule déséquilibre cette part et dépasse le montant même du GHS. L'impossibilité de financer l'achat d'eskétagamine en sus du GHS révèle à quel point son coût dépasse les 57 € prévus pour financer les médicaments dans ce GHS. D'ailleurs, en considérant toute la cohorte, le montant total des recettes du GHS (68 209 €) reste inférieur au coût d'achat des dispositifs administrés dans ce cadre (119 800 €). Bien que ces recettes perçues par l'institution limitent l'impact

économique de l'eskétagamine, elles ne permettent pas de financer le médicament et la prise en charge associée. Dans le cas où l'on applique les réductions de prix, pour une séance d'inhalation à 84 mg, le coût brut des dispositifs d'eskétagamine revient donc à 360 € (réduction de 40%) ou à 240 € (réduction de 60%). Dans les deux cas, ce montant dépasse le budget de 57 € prévu pour les médicaments.

Dans le cas de la prise en charge des spécialités en MCO, d'après l'article R162-37-2 du code de la sécurité sociale, plusieurs conditions doivent être réunies pour qu'une spécialité puisse être prise en charge en sus des prestations d'hospitalisation :

- La spécialité, dans la ou les indications considérées, est susceptible d'être administrée majoritairement au cours d'hospitalisation ;
- Le niveau de service médical rendu de la spécialité dans la ou les indications considérées est majeur ou important ;
- Le niveau d'amélioration du service médical rendu de la spécialité dans la ou les indications considérées est important, modéré ou mineur. Il peut être absent lorsque les comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste dans la ou les indications considérées ;
- Un rapport supérieur à 30 % entre, d'une part, le coût moyen estimé du traitement dans l'indication thérapeutique considérée par hospitalisation et, d'autre part, les tarifs de la majorité des prestations dans lesquelles la spécialité est susceptible d'être administrée dans l'indication considérée.

Pour l'eskétagamine, les conditions de SMR ne sont pas réunies. Mais dans le cas où elles le seraient, il est intéressant de s'intéresser à la notion de coût évoquée dans le texte de loi. Le coût du traitement en HDJ peut être estimé ici à 600 € par séance. Le tarif du GHS 2022 étant de 372,09 €, 30% de ce montant équivaut à 111,6 €. Le coût actuel d'achat d'un seul dispositif serait suffisamment important (200€) pour justifier de son inscription sur la liste en sus. Notons, que même après une réduction de 40% (coût d'un dispositif : 120 €), le médicament remplirait tout de même le critère. Ce dernier point fait écho aux problématiques liées au financement de la psychiatrie en dotation globale et à l'absence d'un équivalent de la liste en sus pour ce secteur [160].

En conclusion, le prix d'un dispositif d'eskétagamine semble trop important par rapport aux recettes générées par la prise en charge associée du point de vue de l'institution. Une

réduction du prix d'au moins 40% du flacon d'eskétamine, comme l'a déjà suggéré certaines analyses coût-utilité, permettrai de rééquilibrer la balance recette/dépense.

Partie 6. Conclusion et Perspectives

L'eskétamine est indiquée depuis 2019 dans l'épisode dépressif caractérisé résistant. Son efficacité dans la dépression serait médiée par ses propriétés antagonistes des récepteurs NMDA au glutamate. Cependant, ses autres propriétés pharmacologiques peuvent être l'origine d'effets indésirables graves. Notre étude a montré une faible qualité de notification des événements indésirables dans les essais cliniques publiés au travers des articles scientifiques. De plus, 40% des événements indésirables graves n'étaient pas rapportés dans ces articles alors qu'ils étaient mentionnés dans le registre ClinicalTrials.gov. Ceux-ci, associés à des données d'efficacité limitées et controversées, permettent de rappeler que la balance bénéfices/risques de ce médicament reste à ce jour à évaluer. Afin de poursuivre notre étude, une analyse des effets indésirables rapportés dans la base mondiale de pharmacovigilance est à prévoir. Au vu de l'utilisation de l'eskétamine en vie réelle, les durées d'exposition, les comorbidités des patients et les effets indésirables cardiovasculaires sont à cibler car ils ne peuvent être détectés dans les essais cliniques. Ce travail pourrait aussi être complété par un projet de recherche plus poussé, basé sur l'analyse des effets indésirables de l'eskétamine à partir des bases de données de l'assurance maladie.

Dans ce cadre, une RCP « Dépression Résistante et Psychopharmacologie » a été mise en place au CHU de Toulouse. Elle permet d'encadrer la prescription, la délivrance et l'administration de l'eskétamine. Pour chaque patient, les risques et les bénéfices attendus sont discutés de manière collégiale pour accorder à ce dernier une prise en charge optimale. Depuis son référencement au CHU de Toulouse, 7 patients ont débuté le traitement. L'efficacité et la tolérance sont variables pour chacun d'entre eux mais la principale préoccupation est la durée d'exposition des patients pouvant dépasser 2 ans pour certains. Ce point précis a déjà fait l'objet d'une publication pour laquelle les prises en charge sont discutées car elles dépassent le cadre des données et des conditions des essais cliniques. La poursuite des travaux sur l'eskétamine et sa déprescription devront aboutir à une stratégie de déprescription ainsi qu'une conduite à tenir dans la gestion des rechutes. En effet, à ce jour aucune recommandation existe à ce sujet. Le suivi des patients va perdurer à la suite de ce travail, ce qui permettra d'avoir une cohorte locale plus importante pour discuter de l'utilisation de l'eskétamine en vie réelle.

D'un point de vue économique, un dispositif d'eskétamine est facturé 200 euros par le laboratoire fournisseur. Le financement de la psychiatrie étant basé sur un système de dotation, la mise en place d'un traitement beaucoup plus onéreux que les médicaments antidépresseurs

conventionnels peut avoir un impact majeur sur le système de santé. Dans la littérature, les analyses coût-utilité publiées s'accordent sur le fait que le prix d'un dispositif d'eskétagamine est trop important. Pour que la prise en charge par eskétagamine soit considérée coût-efficace, les différents auteurs estiment qu'une réduction de 20 à 60% du prix du dispositif est nécessaire. Au CHU, à partir d'une analyse de coût limitée par le nombre de patients inclus, nous avons montré que 95,8% des recettes générées par la prise en charge des patients traités par eskétagamine était dépensé dans l'achat des dispositifs eux-mêmes. Cependant, en appliquant une réduction de 40 à 60% sur le prix unitaire des dispositifs, la proportion des recettes dépensée dans l'achat d'eskétagamine à l'échelle du CHU tend à s'équilibrer. En revanche, en l'absence d'une prise en charge des inhalations d'eskétagamine en HDJ sur un secteur de MCO, l'impact économique de l'eskétagamine devient encore plus préoccupant. Ceci interroge sur le financement de l'eskétagamine dans les établissements qui ne disposent pas d'une activité de MCO, comme les établissements de santé mentale. Ce problème ouvre la réflexion vers le nombre limité de prise en charge que ces établissements pourraient financer.

Ce travail alerte donc sur le manque de recul en termes d'évaluation de la balance bénéfiques/risques de l'eskétagamine dans la dépression résistante. Ceci permet de rappeler aux prescripteurs et aux cliniciens de considérer ce traitement pour leurs patients qu'après une évaluation complète des risques et des bénéfices attendus ainsi que des alternatives disponibles. Le coût de l'eskétagamine est probablement trop important pour permettre au plus grand nombre de patients d'accéder à cette prise en charge, du moins avec le fonctionnement actuel de financement de la psychiatrie en France. La mise en place d'une RCP peut être une solution à considérer dans tous les établissements de santé pour encadrer au mieux les initiations d'eskétagamine.

Références

1. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5 Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.
2. Lemperière T, Féline A, Adès J, Hardy P, Rouillon F. Psychiatrie de l'adulte. 2nd ed. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2006.
3. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM). Dépression, mieux la comprendre pour la guérir durablement. [En ligne].; 2017 [consulté le 26 Août 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/depression/#comprendre-la-d%C3%A9pression>.
4. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *European Neuropsychopharmacology*. 1999; 9(1-2): 83-91 p.
5. Charpeaud T, Genty JB, 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'AFPNB et de la fondation FondaMental. *L'Encéphale*. 2017; 43(4): S1-S24 p.
6. Montgomery S, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979; 134: 382-389 p.
7. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23(1): 56-62 p.
8. Rush A, Giles D, Schlessner M, Fulton C, Weissenburger J, Burns C. The Inventory for Depressive Symptomatology (IDS): preliminary findings. *Psychiatry Res*. 1986; 18(1): 65-87 p.
9. Rush A, Trivedi M, Ibrahim H, Carmody T, Arnow B, Klein D, et al. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(5): 573-583 p.
10. Beck A, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961; 4: 561-571 p.
11. Sheehan D, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. *J. Clin Psychiatry*. 1998; 59(Suppl 20): 22-33 p.
12. Robins L, Wing J, Wittchen H, Helzer J, Babor T, Burke J, et al. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45(12): 1069-1077 p.
13. Staikowsky F, Chastang F, Pujalte D. Urgences psychiatriques liées aux actes suicidaires en 2008. Incidence et pronostic. *Réanimation*. 2008; 17: 783-789 p.
14. Leroux I, Ducouso-Lacaze A. La dépression en héritage. *Le Divan familial*. 2015; 34: 161-175 p.
15. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatric Clinics of North America*. 2012; 35(1): 51-71 p.
16. Lacasse JR, Jonathan L. Serotonin and Depression: A Disconnect between the Advertisements and the Scientific Literature. *PLOS Medicine*. 2015; 2(12): e392 p.

17. Moncrieff J, Cooper R, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz M. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular psychiatry*. 2022; Advance online publication.
18. Beck A, Rush A, Shaw B, Emery G. *Cognitive Therapy of Depression* New York: The Guilford Press; 1979.
19. Constantin M. *Prise en charge de la dépression résistante par Esketamine [Thèse]*. 2020..
20. Guilbert P, Gautier A. *Baromètre santé 2005 : premiers résultats*. Saint-Denis;; 2006.
21. Chan Chee C, Gourier-Fréry C, Guignard R, Beck F. État des lieux de la surveillance de la santé mentale en France. *Santé Publique*. 2011; 23(6): 13-29 p.
22. Léon C, Chan Chee C, du Roscoät E. La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du Baromètre santé 2017. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. 2018;(32-33): 636-644 p.
23. Chan Chee C, Beck F, Sapinho D, Guilbert P. *La dépression en France : enquête Anadep 2005* Saint-Denis: Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES); 2009.
24. OMS. Organisation mondiale de la Santé. [En ligne].; 2021 [consulté le 18 février 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
25. Weinberger AH, Gbedemah M, Martinez AM, Nash D, Galea S, Goodwin RD. Trends in depression prevalence in the USA from 2005 to 2015: widening disparities in vulnerable groups. *Psychological Medicine*. 2018; 48(8): 1308-1315 p.
26. Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie (AFBPN). *Prise en charge des troubles dépressifs résistants : recommandations françaises formalisées par des experts de l'AFBPN et de la fondation FondaMental*. *L'Encéphale*. 2017; 43(3): S1-S24 p.
27. CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian journal of psychiatry*. 2016; 61(9): 540-560 p.
28. American Psychiatric Association (APA). *Practice guidelines for the traitement of patients with major depressive disorder*. 3rd ed.; 2010.
29. National Collaborating Centre for Mental Health. *Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition)* Leicester: British Psychological Society; 2010.
30. Cipriani A, Furukawa T, Salanti G, Chaimani A, Atkinson L, Ogawa Y, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2018; 16(4): 420-429 p.
31. Ministère des solidarités et de la santé. *Base de données publique des médicaments*. [En ligne].; 2022 [consulté le 22 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.
32. Taylor D, Barnes T, Young A. *The Maudsley, Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 14th ed. Wiley-Blackwell , editor. Hoboken; 2021.
33. Gauthier C, Abdel-Ahad P, Gaillard R. *Recommandations pour switcher et arrêter les antidépresseurs*. *Encephale*. 2018; 44(4): 379-386 p.

34. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003 Mars 8; 361(9360): 799-808 p.
35. Augereau L. Indications et modalités d'utilisation de la sismothérapie en psychiatrie. *Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance - CRIM Rennes*. 2000;(90).
36. Rachid F, Sentissi O. Traitement de la dépression résistante. Sécurité et efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne. *Rev Med Suisse*. 2014; 0(448): 2055-2060 p.
37. Rachid F, Bertschy G. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a critical appraisal of the last 10 years. *Neurophysiol Clin*. 2006; 36(3): 157-183 p.
38. Haute Autorité de Santé (HAS). Stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement de la dépression de l'adulte. [En ligne].; 2022 [consulté le 26 Août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211966/en/stimulation-magnetique-transcraniene-dans-le-traitement-de-la-depression-pharmacoresistante-de-l-adulte-note-de-cadrage.
39. Pavlova E, Menshikova A, Semenov R, Bocharnikova E, Gotovtseva G, Druzhkova T, et al. Transcranial direct current stimulation of 20- and 30-minutes combined with sertraline for the treatment of depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2018; 82: 31-38 p.
40. Le Daré B, Pelletier R, Morel I, Gicquel T. Histoire de la kétamine : une molécule ancienne qui a toujours la cote. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2022; 80(1): 1-8 p.
41. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological Review*. 2018; 70(3): 621-660 p.
42. Réus GZ, Abelaira HM, Tuon T, Titus SE, Ignácio ZM, Rodrigues AL, et al. Glutamatergic NMDA Receptor as Therapeutic Target for Depression. *Advances in protein chemistry and structural biology*. 2015; 103: 169-202 p.
43. Stahl MS. *Stahl's Essential psychopharmacology*. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2013.
44. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular psychiatry*. 2018; 23(4): 801-811 p.
45. Pacheco DdF, Romero TR, Duarte ID. Central antinociception induced by ketamine is mediated by endogenous opioids and μ - and δ -opioid receptors. *Brain research*. 2014; 1562: 69-75 p.
46. Mikkelsen S, Ilkjaer S, Brennum J, Borgbjerg FM, Dahl JB. The effect of naloxone on ketamine-induced effects on hyperalgesia and ketamine-induced side effects in humans. *Anesthesiology*. 1999; 90(6): 1539-1545 p.
47. Williams NR, Heifets BD, Blasey C, Sudheimer K, Pannu J, Pankow H, et al. Attenuation of Antidepressant Effects of Ketamine by Opioid Receptor Antagonism. *The American journal of psychiatry*. 2018; 175(12): 1205-1215 p.
48. Fava M, Memisoglu A, Thase ME, Bodkin JA, Trivedi MH, de Somer M, et al. Opioid Modulation With Buprenorphine/Samidorphane as Adjunctive Treatment for Inadequate Response to Antidepressants: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *The American Journal of Psychiatry*. 2016; 173(5): 499-508 p.

49. Yamamoto S, Ohba H, Nishiyama S, Harada N, Kakiuchi T, Tsukada H, et al. Subanesthetic doses of ketamine transiently decrease serotonin transporter activity: a PET study in conscious monkeys. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38(13): 2666-2674 p.
50. Seeman P, Ko F, Tallerico T. Dopamine receptor contribution to the action of PCP, LSD and ketamine psychotomimetics. *Molecular psychiatry*. 2005; 10(9): 877-883 p.
51. Kapur S, Seeman P. NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D(2) and serotonin 5-HT(2) receptors-implications for models of schizophrenia. *Molecular psychiatry*. 2002; 7(8): 837-844 p.
52. Can A, Zanos P, Moaddel R, Kang HJ, Dossou KS, Wainer IW, et al. Effects of Ketamine and Ketamine Metabolites on Evoked Striatal Dopamine Release, Dopamine Receptors, and Monoamine Transporters. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2016; 359(1): 159-170 p.
53. Malinovsky JM, Servin F, Cozian A, Lepage JY, Pinaud M. Ketamine and norketamine plasma concentrations after i.v., nasal and rectal administration in children. *British Journal of Anaesthesia*. 1996; 77(2): 203-207 p.
54. Weber F, Wulf H, Gruber M, Biallas R. S-ketamine and s-norketamine plasma concentrations after nasal and i.v. administration in anesthetized children. *Paediatric anaesthesia*. 2004; 14(12): 983-988 p.
55. Food and Drug Administration (FDA). FDA Online Label Repository. [En ligne].; 2019 [consulté le 25 février 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211243lbl.pdf.
56. McIntyre R, Rosenblat J, Nemeroff C, Sanacora G, Murrough J, Berk M, et al. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry*. 2021; 178(5): 383-399 p.
57. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - esketamine Spravato®. Ministère des solidarités et de la santé; 2019.
58. Rao LK, Flaker AM, Friedel CC, Kharasch ED. Role of Cytochrome P4502B6 Polymorphisms in Ketamine Metabolism and Clearance. *Anesthesiology*. 2016; 125(6): 1103-1112 p.
59. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Fleck MP, Yatham LN, Lam RW. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychological Medicine*. 2014; 45(4): 693-704 p.
60. White PF, Schüttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. *British Journal of Anaesthesia*. 1985; 57(2): 197-203 p.
61. Schüttler J, Stanski DR, White PF, Trevor AJ, Horai Y, Verotta D, et al. Pharmacodynamic modeling of the EEG effects of ketamine and its enantiomers in man. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 1987; 15(3): 241-253 p.
62. Himmelseher S, Pfenninger E. The clinical use of S-(+)-ketamine--a determination of its place. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1998; 32(12): 764-770 p.

63. Comité de Lutte Contre la Douleur - CHU Toulouse. Protocole d'utilisation de la kétamine 10 mg/mL dans le cadre de la prise en charge de la douleur médicale, chirurgicale ou traumatique. 2016.
64. Oye I, Paulsen O, Maurset A. Effects of ketamine on sensory perception: evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1992; 260(3): 1209-1213 p.
65. Mathisen LC, Skjelbred P, Skoglund LA, Oye I. Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. *Pain*. 1995; 61(2): 215-220 p.
66. Berman R, Cappiello A, Anand A, Oren D, Heninger G, Charney D, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*. 2000; 47(4): 351-354 p.
67. Abbar M, Demattei C, El-Hage W, Llorca P, Samalin L, Demaricourt P, et al. Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2022; 376: e067194 p.
68. De Kock M, Loix S, Lavand'homme P. Ketamine and peripheral inflammation. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2013; 19(6): 403-410 p.
69. Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25(4): 455-467 p.
70. Geisslinger G, Hering W, Thomann P, Knoll R, Kamp HD, Brune K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. *British Journal of Anaesthesia*. 1993; 70(6): 666-671 p.
71. Weiner AL, Vieira L, McKay CA, Bayer MJ. Ketamine abusers presenting to the emergency department: a case series. *The Journal of Emergency Medicine*. 2000; 18(4): 447-451 p.
72. Ng J, Lui LMW, Rosenblat JD, Teopiz KM, Lipsitz O, Cha DS, et al. Ketamine-induced urological toxicity: potential mechanisms and translation for adults with mood disorders receiving ketamine treatment. *Psychopharmacology*. 2021; 238(4): 917-926 p.
73. Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Inscription sur la liste des stupéfiants des préparations injectables à base de kétamine à compter du 24 avril 2017. Point d'Information. 2017; 25-26 p.
74. Commission de la Transparence - HAS. HAS santé. [En ligne].; 2020 [consulté le 24 février 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18432_SPRAVATO_PIC_INS_AvisDef_CT18432_EPI673.pdf.
75. Commission de la Transparence - HAS. HAS santé. [En ligne].; 2021 [consulté le 17 février 2022]. Disponible sur: https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19265_SPRAVATO_PIC_EI_AvisDef_CT19265.pdf.
76. Groupe de Travail SFPT - Réseau PIC. Psych'actus n°4. ; 2022.
77. Kasper S, Cubała WJ, Fagiolini A, Ramos-Quiroga JA, Souery D, Young AH. Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine nasal spray therapy: Basic science, evidence-based knowledge and expert guidance. *The world journal of biological psychiatry*. 2021; 22(6): 468-482 p.

78. Janssen. Guide à destination des professionnels de santé - Initiation et suivi d'un traitement par SPRAVATO®. 2020 mars..
79. Nash AI, Borenstein S, O'Hara M, Zhang Q, Barbreau S, Mulhern Haughey S, et al. Treatment-resistant depression: expert consensus identified real-world experience and individualized care as considerations for novel treatments in major depressive disorder. National Network of Depression Centers Virtual Meeting. 2021.
80. Taillefer de Laportalière T, Yrondi A, Jullien A, Cestac P, Montastruc F. How to deprescribe esketamine in resistant depression? A point of view after first clinical uses. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2022; 31: E4 p.
81. Food and Drug Administration (FDA). Briefing Information for the February 12, 2019 Joint Meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (DSaRM). [En ligne].; 2019 [consulté le 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM630970.pdf>.
82. European Medical Agency (EMA). Assesment report Spravato. [En ligne].; 2019 [consulté le 22 Juillet 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spravato-epar-public-assessment-report_en.pdf.
83. Fedgchin M, Trivedi M, Daly E, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019 Octobre 1; 22(10): 616-630 p.
84. Popova V, DETMCKLR, Lim P, Mazzucco C, Hough D, Thase M, Shelton R, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2019 Juin 1; 176(6): 428-438 p.
85. Ochs-Ross R, Daly E, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison R, 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*. 2020 Février 28; 28(2): 121-141 p.
86. Daly E, Trivedi M, 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*. 2019 Septembre 1; 76(9): 893-903 p.
87. Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly E, 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*. 2020 Avril 28; 81(3): 19m12891 p.
88. Turner E. Esketamine for treatment-resistant depression: seven concerns about efficacy and FDA approval. *Lancet Psychiatry*. 2019 décembre; 6(12): 977-979 p.
89. Cristea I, Naudet F. US Food and Drug Administration approval of esketamine and brexanolone. *Lancet Psychiatry*. 2019 Décembre; 6(12): 975-977 p.
90. Horowitz M, Moncrieff J. Are we repeating mistakes of the past? A review of the evidence for esketamine. *Br J Psychiatry*. 2021 novembre; 219(5): 614-617 p.

91. Administration FaD. Briefing Information for the February 12, 2019 Joint Meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC) and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee (DSaRM). [En ligne].; 2019 [consulté le 22 Juillet 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdviso>.
92. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Esketamine for treating treatment-resistant depression. [En ligne].; 2022 [consulté le 22 Juillet 2022]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/consultations/839/1/recommendations#recommendations>.
93. Capuzzi E, Caldiroli A, Capellazzi M, Tagliabue I, Marcatili M, Colmegna F, et al. Long-Term Efficacy of Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(17): 9338 p.
94. Kryst J, Kawalec P, Pilec A. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the treatment of major depressive disorder. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2020; 21(1): 9-20 p.
95. Gastaldon C, Raschi E, Kane J, Barbui C, Schoretsanitis G. Post-Marketing Safety Concerns with Esketamine: A Disproportionality Analysis of Spontaneous Reports Submitted to the FDA Adverse Event Reporting System. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2021; 90(1): 41-48 p.
96. Schulz K, Altman D, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *British medical journal*. 2010; 340: c332 p.
97. Ioannidis J, Evans S, Gøtzsche P, O'Neill R, Altman D, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Annals of internal medicine*. 2004; 141(10): 781-788 p.
98. Meister R, von Wolff A, Mohr H, Nestoriuc Y, Härter M, Hölzel L, et al. Adverse event methods were heterogeneous and insufficiently reported in randomized trials on persistent depressive disorder. *Journal of clinical epidemiology*. 2016; 71: 97-108 p.
99. Zorzela L, Loke Y, Ioannidis J, Golder S, Santaguida P, Altman D, et al. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. *British Medical Journal*. 2016; 352: i157 p.
100. JAC S, Savović J, Page M, Elbers R, Blencowe N, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *British Medical Journal*. 2019; 366: 14898 p.
101. Sterne J, Hernán M, Reeves B, Savović J, Berkman N, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *British Medical Journal*. 2016; 355: i4919 p.
102. Yuniar C, Pratiwi B, Ihsan A, Laksono B, Risfayanti I, Fathadina A, et al. Adverse Events Reporting Quality of Randomized Controlled Trials of COVID-19 Vaccine Using the CONSORT Criteria for Reporting Harms: A Systematic Review. *Vaccines*. ; 10(2): 313 p.
103. Mazhar F, Hadi M, Kow C, Marran A, Merchant H, Hasan S. Use of hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: How good is the quality of

- randomized controlled trials? *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020; 101: 107-120 p.
104. Kow C, Aldeyab M, Hasan S. Quality of adverse event reporting in clinical trials of remdesivir in patients with COVID-19. 2021. *European journal of clinical pharmacology*; 77(3): 435-437 p.
 105. Fu D, ID, 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). *The Journal of clinical psychiatry*. 2020; 81(3): 19m13191 p.
 106. Ionescu D, Fu D, 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). *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2021; 24(1): 22-31 p.
 107. Canuso C, Singh J, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *The American journal of psychiatry*. 2018; 157(7): 620-630 p.
 108. Daly E, Singh J, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton R, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*. 2018; 75(2): 139-148 p.
 109. Takahashi N, Yamada A, Shiraishi A, Shimizu H, Goto R, Tominaga Y. Efficacy and safety of fixed doses of intranasal Esketamine as an add-on therapy to Oral antidepressants in Japanese patients with treatment-resistant depression: a phase 2b randomized clinical study. *BMC Psychiatry*. 2021 Octovre 25; 21(1): 526 p.
 110. Ioannidis J, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA*. 2001; 285(4): 437-443 p.
 111. Papanikolaou P, Churchill R, Wahlbeck K, Ioannidis J. Safety reporting in randomized trials of mental health interventions. *The American journal of psychiatry*. 2004; 161(9): 1692–1697 p.
 112. Haute Autorité de Santé (HAS). Réunion de concertation pluridisciplinaire. [En ligne].; 2017 [consulté le 26 Août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf.
 113. Prescrire. Eskétamine (Spravato^o) et dépression avec risque suicidaire élevé. *Rev Prescrire*. 2022; 42(461): 170-171 p.
 114. Auer R, Rodondi N, Cornuz J, Wasserfallen J, Aujesky D. Etudes coût-efficacité : ce que devraient retenir les médecins. *Rev Med Suisse*. 2009; 227(5): 2402-2408 p.
 115. Haute Autorité de Santé (HAS). choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. [En ligne].; 2020 [consulté le 30 Juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide_methodologique_evaluation_economique_has_2020_vf.pdf.

116. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal 2013. [En ligne].; 2013 [consulté le 30 Juin 2022]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword>.
117. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Position statement on use of the EQ-5D-5L value set for England (updated October 2019). [En ligne].; 2019 [consulté le 30 Juin 2022]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/technology-appraisal-guidance/eq-5d-5l>.
118. Haute Autorité de Santé (HAS). L'évaluation médico-économique des médicaments et dispositifs médicaux. [En ligne].; 2014 [consulté le 30 Juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/dossier_presse_evaluation_medico_eco.pdf.
119. Téhard B, Detournay B, Borget I, Roze S, De Pourville G. Value of a QALY for France: A New Approach to Propose Acceptable Reference Values. *Value Health*. 2020 Août; 23(8).
120. Journal officiel de l'Union européenne. Taux de change applicables au 1er juillet 2022. [En ligne].; 2022 [consulté le 30 Juin 2022]. Disponible sur: <http://www.editions-ed.fr/images/taux-de-change.pdf>.
121. Anderson J, Heidenreich P, Barnett P, Creager M, Fonarow G, Gibbons R, et al. ACC/AHA statement on cost/value methodology in clinical practice guidelines and performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Juin 3; 63(21): 2304-2322 p.
122. Rocchi A, Menon D, Verma S, Miller E. The role of economic evidence in Canadian oncology reimbursement decision-making: to lambda and beyond. *Value Health*. 2008 Juillet-Août; 11(4): 771-783 p.
123. Bobinac A, Van Exel N, Rutten F, Brouwer W. Willingness to pay for a quality-adjusted life-year: the individual perspective. *Value Health*. 2010 Décembre; 13(8): 1046-1055 p.
124. Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé. Valeurs seuils pour le rapport coût-efficacité en soins de santé KCE reports 100B - Revue de la littérature. [En ligne].; 2018 [consulté le 30 Juin 2022]. Disponible sur: <https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-12/d20081027395.pdf>.
125. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Linertová R, et al. On the Estimation of the Cost-Effectiveness Threshold: Why, What, How? *Value Health*. 2016 Juillet-Août; 19(5): 558-566 p.
126. Desai U, Kirson N, Guglielmo A, Le H, Spittle T, Tseng-Tham J, et al. Cost-per-remitter with esketamine nasal spray versus standard of care for treatment-resistant depression. *J Comp Eff Res*. 2021; 10(5): 393-407 p.
127. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pharmacoeconomic Report: Esketamine Hydrochloride (Spravato): (Janssen Inc.). Ottawa.; 2021.
128. Ross E, Soeteman D. Cost-Effectiveness of Esketamine Nasal Spray for Patients With Treatment-Resistant Depression in the United States. *Psychiatr Serv*. 2020 Octobre 1; 71(10): 988-997 p.
129. Institute for Clinical and Economic Review. Esketamine for the Treatment of Treatment-Resistant Depression: Effectiveness and Value. ; 2019.

130. Degerlund Maldi K, Asellus P, Myléus A, Norström F. Cost-utility analysis of esketamine and electroconvulsive therapy in adults with treatment-resistant depression. *BMC Psychiatry*. 2021 Décembre; 21(1): 610 p.
131. Sapin C, Fantino B, Nowicki M, Kind P. Usefulness of EQ-5D in assessing health status in primary care patients with major depressive disorder. *Health Qual Life Outcomes*. 2004; 5(2): 20 p.
132. Sullivan P, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006; 26(4): 410-420 p.
133. Janicak P, Dunner D, Aaronson S, Carpenter L, Boyadjis T, Brock D, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of quality of life outcome measures in clinical practice. *CNS Spectr*. 2013; 18(6): 322-332 p.
134. Sobocki P, Ekman M, Agren H, Runeson B, Jönsson B. The mission is remission: health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression. *Int J Clin Pract*. 2006; 60(7): 791-798 p.
135. Eranti S, Mogg A, Pluck G, Landau S, Purvis R, Brown R, et al. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(1): 73-83 p.
136. Nordenskjöld A, von Knorring L, Ljung T, Carlborg A, Brus O, Engström I. Continuation electroconvulsive therapy with pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone for prevention of relapse of depression: a randomized controlled trial. *J ECT*. 2013; 29(2): 86-92 p.
137. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guidance on the use of electroconvulsive therapy. [En ligne].; 2009 [consulté le 6 Avril 2019]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta59>.
138. Russell J, Hawkins K, Ozminkowski R, Orsini L, Crown W, Kennedy S, et al. The cost consequences of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(3): 341-347 p.
139. McIntyre R, Milson B, Power G. Burden of Treatment Resistant Depression (TRD) in patients with major depressive disorder in Ontario using Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) databases: Economic burden and healthcare resource utilization. *J Affect Disord*. 2020; 277: 30-38 p.
140. Bureau of Economic Analysis. Medical care expenditure indices from MEPS. [En ligne].; 2019 [consulté le 5 Septembre 2019]. Disponible sur: https://www.bea.gov/national/health_care_satellite_account.htm.
141. McCrone P, Rost F, Koeser L, Koutoufa I, Stephanou S, Knapp M, et al. The economic cost of treatment-resistant depression in patients referred to a specialist service. *J Ment Health*. 2018; 27(6): 567-573 p.
142. National Health Service (NHS). National Cost Collection for the NHS. [En ligne].; 2020 [consulté le 10 Juin 2020]. Disponible sur: <https://www.england.nhs.uk/national-cost-collection>.
143. Stewart W, Ricci J, Chee E, Hahn S, Morganstein D. Cost of lost productive work time among US workers with depression. *JAMA*. 2003; 289(23): 3135-3144 p.
144. Bureau of Labor Statistics. Current and real (constant 1982–1984 dollars) earnings for all employees on private nonfarm payrolls, seasonally adjusted. [En ligne].; 2019

- [consulté le 6 Septembre 2019]. Disponible sur: <https://www.bls.gov/news.release/realer.t01.htm>.
145. Chow W, Doane M, Sheehan J, Alphas L, Le H. Economic burden among patients with major depressive disorder: An analysis of health care resource use, work productivity, and direct and indirect costs by depression severity. *Am J Manag Care*. 2019; Suppl: 1-3 p.
 146. Office for National Statistics (ONS). Employee earnings in the UK: 2019. [En ligne].; 2019 [consulté le 6 Juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ons.gov.uk/employmentandlabourmarket/peopleinwork/earningsandworkinghours/bulletins/annualsurveyofhoursandearnings/2019>.
 147. Government of Canada. Product information. [En ligne].; 2022 [consulté le 29 Août 2022]. Disponible sur: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=98903#fn1>.
 148. Plana-Ripoll O, Pedersen C, Agerbo E, Holtz Y, Erlangsen A, Canudas-Romo V, et al. A comprehensive analysis of mortality-related health metrics associated with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2019 Novembre; 394(10211): 1827-1835 p.
 149. Spijker J, de Graaf R, Bijl R, Beekman A, Ormel J, Nolen W. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry*. 2002 Septembre;(181): 208-213 p.
 150. Eaton W, Shao H, Nestadt G, Lee H, Bienvenu O, Zandi P. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Mai; 65(5): 513-520 p.
 151. Knapp M, Mangalore R. "The trouble with QALYs." *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2007 octobre-décembre; 16(4): 289-293 p.
 152. Brazier J. Is the EQ-5D fit for purpose in mental health? *Br J Psychiatry*. 2010 Novembre; 197(5): 348-349 p.
 153. Sexton E, Bennett K, Fahey T, Cahir C. Does the EQ-5D capture the effects of physical and mental health status on life satisfaction among older people? A path analysis approach. *Qual Life Res*. 2017 Mai; 26(5): 1177-1186 p.
 154. Gaynes B, Rush A, Trivedi M, Wisniewski S, Balasubramani G, McGrath P, et al. Primary versus specialty care outcomes for depressed outpatients managed with measurement-based care: results from STAR*D. *J Gen Intern Med*. 2008; 23(5): 551-560 p.
 155. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. [En ligne].; 2020 [consulté le 29 Août 2022]. Disponible sur: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0621%20Spravato%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20December%202018%20-%202020_for%20posting.pdf.
 156. Bosco-Levy P, Grelaud A, Blin P, Astruc B, Falissard B, Llorca P, et al. Fréquence de la dépression résistante en France - Étude à partir des données du Système national des données de santé. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2019; 67(4): S199-S200 p.

157. Anceau A, Gaudre-Wattinne E, Deal C, Roset Q, Schmidt A, Sion M, et al. Traitement de la dépression par électroconvulsivothérapie – Données PMSI 2018. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2020; 68(2): S71-S72 p.
158. Lecarpentier P, Gandré C, Coldefy M, Ellini A. Le recours à l'électroconvulsivothérapie en France : des premières données nationales qui soulignent des disparités importantes. *Question d'économie de la santé*. 2022 Avril;(267).
159. Ministère des solidarités et de la santé. Légifrance - Journal Officiel. [En ligne].; 2021 [consulté le 12 septembre 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044126082>.
160. Bailly M, Queuille E, Juillard-Condat J, Paubel P. Analyse comparative du financement des établissements de soins de suite et réadaptation et des établissements publics de santé mentale : application pour les médicaments innovants et onéreux. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2021; 79: 690-699 p.
161. Eyvrard F, Metivier S, Sorli S, Cabrit L, Jullien A, Cestac P. Financement des antiviraux d'action directe de l'hépatite C en psychiatrie. *L'Encephale*. 2021; 47(6): 618-619 p.
162. Agence Technique de L'information sur l'Hospitalisation (ATIH). Agence Technique de L'information sur l'Hospitalisation. [En ligne]. [consulté le 30 06 2022]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/>.
163. Chaiz G, Pitard H, Leprou V, Larroumets P, Lamarsalle L. Schizophrénie, étude des disparités régionales épidémiologiques et économiques (PMSI2015). *Congrès Français de Psychiatrie*, 9ième ed. 2017.
164. Samalin L, Rothärmel M, Mekaoui L, Gaudré-Wattinne E, Codet M, Bouju S, et al. Esketamine nasal spray in patients with treatment-resistant depression: the real-world experience in the French cohort early-access programme. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2022; 17: 1-11 p.

Annexes

Annexe 1 : Taillefer de Laportalère T, Yrondi A, Jullien A, Cestac P, Montastruc F. **How to deprescribe esketamine in resistant depression? A point of view after first clinical uses.** Epidemiology and Psychiatric Sciences. 2022; 31: E4 p

Annexe 2 : Réunion de concertation pluridisciplinaire – **Charte d’organisation**

Annexe 3 : Réunion de concertation pluridisciplinaire – **Compte rendu**

Annexe 4 : Réunion de concertation pluridisciplinaire – **Bilan annuel**

Annexe 5 : Réunion de concertation pluridisciplinaire – **Feuille d’émargement**

Annexe 6 : 2009 EuroQol Group EQ-5D - **Questionnaire sur la santé EQ-5D-5L** version française pour le Canada

Annexe 7 : Estimation des **montants en euros des différents types d’hospitalisation en psychiatrie au CHU** selon les données 2019 de l’ATIH

Annexe 1

Epidemiology and Psychiatric
Sciences

cambridge.org/eps

Letter to the Editor

Cite this article: Taillefer de Laportalère T, Yrondi A, Jullien A, Cestac P, Montastruc F (2022). How to deprescribe esketamine in resistant depression? A point of view after first clinical uses. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* **31**, e4, 1–3. <https://doi.org/10.1017/S204579602100072X>

Received: 21 October 2021


Revised: 18 November 2021

Accepted: 21 November 2021

Author for correspondence:

Tanguy Taillefer de Laportalère, E-mail: tailleferdelaportalere.t@chu-toulouse.fr

How to deprescribe esketamine in resistant depression? A point of view after first clinical uses

T. Taillefer de Laportalère¹ , A. Yrondi^{2,3,4}, A. Jullien⁵, P. Cestac⁵ and F. Montastruc^{1,6}

¹Department of Medical and Clinical Pharmacology, Centre of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology, Toulouse University Hospital (CHU), Faculty of Medicine, Toulouse, France; ²Department of Medical Psychiatry, Toulouse University Hospital (CHU), Faculty of Medicine, Toulouse, France; ³Treatment Resistant Depression Expert Center, FondaMental, Toulouse, France; ⁴ToNIC Toulouse Neuroimaging Center, University Paul Sabatier Toulouse, INSERM, Toulouse, France; ⁵Department of Pharmacy, CHU de Toulouse, Toulouse, France and ⁶Centre d'Investigation Clinique 1436, Team PEPSS « Pharmacologie En Population cohorteS et biobanqueS », Toulouse University Hospital, Toulouse, France

Aims

Esketamine is the S-enantiomer of racemic ketamine. It is a non-selective, non-competitive, antagonist of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, an ionotropic glutamate receptor. In Europe, esketamine is approved for adults with treatment-resistant major depressive disorder. Although the demonstration of the effectiveness of this medication remains uncertain (Cristea and Naudet, 2019; Turner, 2019; Gastaldon *et al.*, 2020), several authors suggest an interest in certain clinical situations of resistant depression (Jauhar and Morrison, 2019; Zimmermann *et al.*, 2020). Among the questions around the use of esketamine, some authors have reported concerns about the duration of esketamine prescription (Swainson *et al.*, 2019). They question the long-term benefit-harm balance and in particular the risk of abuse and dependence, which could limit deprescription. At this time, there are no data to guide the frequency and duration of treatment and how to initiate discontinuation. Here, we report the first experiences with the use of esketamine in a centre specialised in resistant depression in France with the support of a multidisciplinary consultation meeting.

Methods

In order to better monitor patients, a multidisciplinary consultation meeting was set up in November 2020. It brings together a psychiatrist specialised in resistant depression, a clinical pharmacist and a clinical psychopharmacologist. It aims to evaluate the expected benefits and risks before introducing esketamine. In our University Hospital, for each patient, a specific follow-up was set up to monitor the effectiveness of esketamine treatment via the Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). We also monitor adverse drug reactions: blood pressure was measured before, then 40 and 90 min after each administration. During the post-administration follow-up, the patient was systematically asked if there were any dissociative elements or suicidal thoughts. A MADRS score is also established after each administration. Any other adverse drug reaction could be reported directly by the patient. Before each administration of esketamine, we recalled to patients the possibility of reporting any adverse drug reactions. This close follow-up starts at the initiation of the treatment and is continued until its end.

Results

To date, a total of four patients (named patient 1, 2, 3, 4) started esketamine (Table 1). The four patients are women with no history of substance abuse. Before the introduction of esketamine, all patients had already been treated with 4–5 antidepressants (including at least one tricyclic antidepressant) and electroconvulsive therapy sessions without significant lasting clinical improvement and for some patients, with cognitive impairment. About the follow-up of the efficacy of esketamine in our four patients: the mean MADRS score of the patients before initiation of esketamine was 27.5 and all patients take a dose of 84 mg every week for 4 weeks after the induction phase then 84 mg every 2 weeks. For patient 4, MADRS decreased by 15 points after 14 weeks of esketamine treatment, for patient 3 by 11 points after 8 weeks of treatment, for patient 2 by 20 points after 36 weeks of treatment and for patient 1 by 19 points after 87 weeks of treatment. Regarding adverse drug reactions, some have been reported within 1 or 2 h after administration: blood pressure increased, dizziness and

© The Author(s), 2022. Published by Cambridge University Press. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted re-use, distribution and reproduction, provided the original article is properly cited.

CAMBRIDGE
UNIVERSITY PRESS

Table 1. Patient characteristics

		Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Patient characteristics	Age (years)	51	34	42	56
	Gender	F	F	F	F
	BMI (kg/m ²)	35,4	20,7	26,1	34,2
	Comorbidity	HBP	-	-	-
Before esketamine initiation	Initial MADRS	34	26	20	30
	Antidepressants	9	6	4	4
During esketamine exposition	Anxiolytics	3	2	2	1
	Antipsychotics	1	1	2	1
	Mood stabilisers	0	0	0	1
	Associated antidepressants	Amytriptiline Duloxétine	Paroxétine	Sertraline Miansérine	Duloxétine

F, female; BMI, body mass index; HBP, high blood pressure; Initial MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale score before esketamine introduction; Antidepressants, number of antidepressants failures; Anxiolytics, number of anxiolytics associated with esketamine; Antipsychotics, number of antipsychotics associated with esketamine; Mood stabilisers, number of mood stabilisers associated with esketamine.

dissociative effects were spontaneously resolved after 1 h. Two serious adverse effects were reported: an increase in blood pressure (patient 1) requiring the introduction of a long-term antihypertensive drug (hydrochlorothiazide) and a suicidal episode (patient 2). The patient attempted to jump from the third floor, which required hospitalisation in psychiatry. The patient had no somatic consequences of this suicide attempt. This episode occurred 1 h after the administration of esketamine. About the discontinuation of esketamine, only patient 2 has recently attempted an abrupt discontinuation, without a dose reduction, on his own initiative after 9 months of taking it. One month later, she relapsed with an important sadness, feeling of guilt, suicidal thoughts, associated with sleep and appetite disorders, the patient has restarted inhalations of esketamine at a dose of 84 mg every 2 weeks. Patient 1 is still on esketamine after 22 months of exposure, the three attempts to space the doses at 84 mg every 3 weeks have been failed with significant fluctuations in MADRS, appearance of suicidal ideation and psychomotor retardation (after 2–3 weeks following the last administration). Patient 3 changed follow-up centre after 4 weeks but we know that she is still on esketamine, which means 7 months of exposure. Patient 4 is still being followed up after 14 weeks and again requires twice-weekly administrations because the response to esketamine is not high enough.

Conclusion

This clinical experience on four patients allows us to discuss the question of deprescribing esketamine, especially in comparison with the data from clinical trials. First, there is no clear evaluation of the method of discontinuation of esketamine. In the European Summary of Product Characteristics (SPC), there is no information on the dosing schedule for deprescribing. In our experience, it should be noted that one patient managed to stop very quickly without a dosage reduction phase and relapsed 1 month later. Secondly, there is no robust data on prescription duration. The laboratory product information states 'dosing frequency should be individualized to the least frequent dosing to maintain remission/response' without specifying a duration when the SPC states 'after depressive symptoms improve, treatment is recommended for at least 6 months'. These data are based on a consensus of ten experts (Nash *et al.*, 2021). Of those, eight experts agreed

on a minimum duration of 6 months. They did not give a recommendation on the maximum duration of treatment, stating that there were insufficient data on this subject. It should be noted that only 50% of the experts had experience outside the clinical trial setting. In our centre, three patients have already taken esketamine for more than 6 months after symptom improvement, whereas the majority of clinical trials assessed efficacy over only 1 month. Third, these prolonged prescription durations of more than 6 months raise questions about long-term adverse effects. In particular, we have concerns about cardiovascular side effects such as myocardial infarction or stroke. This type of effect could be expected due to the stimulation of the orthosympathic system by esketamine and the frequently found increase in blood pressure. In our centre, one of the patients required the introduction of a long-term antihypertensive drug. A recent pharmacovigilance study (Gastaldon *et al.*, 2021) reviewed the adverse drug reactions reported with esketamine in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. They found a significant association between some adverse drug reactions and esketamine such as dissociative disorders. They also found an association between esketamine and suicidal ideation, although it is difficult to make a direct association in view of the drug indication. As a reminder, patient 2 attempted suicide 1 h after administration. The authors also attempted to identify patient populations at higher risk of developing serious adverse effects with esketamine. Thus, patients receiving high doses of esketamine, associated with antidepressants, antipsychotics, benzodiazepines and mood stabilisers, would be more vulnerable. We note that our four patients fit into this category and that two of them have already had serious adverse drug reactions. Fourth, there are other effects to be monitored in the long term. Looking at the profile of ketamine, the risk of dependence and misuse (EMCDDA, 2021) and the risk of urinary adverse effects (Castellani *et al.*, 2020) should be taken into account. Assessments of the risk of withdrawal syndromes, well known with ketamine, are sometimes criticised by some authors (Horowitz and Moncrieff, 2020). With ketamine, the effects of the withdrawal syndrome can include mood reduction, fatigue, changes in appetite and anxiety. All these symptoms are also present in depressions relapse.

In conclusion, our first clinical experience (even limited to four patients) does not fit into the framework of clinical trials

particularly about the duration of use. To date, we lack data on the long-term safety effects and no evaluation was made to determine the duration of prescription and deprescription method. There is an urgent need to assess these issues related to long-term esketamine exposure. Only robust long-term clinical trials and real-life observational studies will allow us to better evaluate the prescription and deprescription of esketamine.

Data. The data can be available upon request from the authors.

Author contributions. TTL and FM wrote the manuscript, and all authors critically revised the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript and are accountable for its accuracy.



Financial support. The work was performed during the university research time of authors.

Conflict of interest. None.

References

- Castellani D, Pirola G, Gubbiotti M, Rubilotta E, Gudaru K, Gregori A and Dellabella M (2020) What urologists need to know about ketamine-induced uropathy: a systematic review. *Neurourology and Urodynamics* **39**, 1049–1062.
- Cristea I and Naudet F (2019) US Food and Drug Administration approval of esketamine and brexanolone. *The Lancet Psychiatry* **6**, 975–977.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2002) Report on the Risk Assessment of Ketamine in the Framework of the Joint Action on New Synthetic Drugs. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*.
- Gastaldon C, Papola D, Ostuzzi G and Barbui C (2020) Esketamine for treatment resistant depression: a trick of smoke and mirrors? *Epidemiology and Psychiatric Sciences* **29**, e79, 1–4.
- Gastaldon C, Raschi E, Kane JM, Barbui C and Schoretsanitis G (2021) Post-marketing safety concerns with esketamine: a disproportionality analysis of spontaneous reports submitted to the FDA adverse event reporting system. *Psychotherapy and Psychosomatics* **90**, 41–48.
- Horowitz M and Moncrieff J (2020) Are we repeating mistakes of the past? A review of the evidence for esketamine. *The British Journal of Psychiatry* **7**, 1–4.
- Jauhar S and Morrison P (2019) Esketamine for treatment resistant depression. *The British Medical Journal* **23**, 366.
- Nash AI, Borenstein S, O'Hara M, Zhang Q, Barbreau S, Mulhern Haughey S, Bossie C, Daly E, Mathews M, Ming T, Denee T, Nagda N, Riley D and Perry R (2021) Treatment-resistant depression: expert consensus identified real-world experience and individualized care as considerations for novel treatments in major depressive disorder. *National Network of Depression Centers Virtual Meeting*.
- Swainson J, Thomas R, Archer S, Chrenek C, MacKay MA, Baker G, Dursun S, Klassen L, Chokka P and Demas M (2019) Esketamine for treatment resistant depression. *Expert Review of Neurotherapeutics* **19**, 899–911.
- Turner EH (2019) Esketamine for treatment-resistant depression: seven concerns about efficacy and FDA approval. *The Lancet Psychiatry* **6**, 977–979.
- Zimmermann K, Richardson R and Baker K (2020) Esketamine as a treatment for paediatric depression: questions of safety and efficacy. *The Lancet Psychiatry* **7**, 827–829.

Annexe 2

 Hôpitaux de Toulouse	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) Hors Oncologie Charte d'organisation	 QUALITÉ SÉCURITÉ RELATIONS USAGERS CHU DE TOULOUSE
---	--	---

Intitulé de la RCP	Dépression Résistante et Psychopharmacologie
Document rédigé par	M Tanguy TAILLEFER de LAPORTALIERE (interne co-encadré par Dr Montastruc et Dr Jullien)
Document validé par	Dr Adeline JULLIEN Dr François MONTASTRUC Pr Antoine YRONDI
Date et numéro de version	Version initiale du 21/10/2021

1) OBJET

Cette charte formalise les règles de fonctionnement et d'organisation d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire Hors Oncologie conformément à la méthodologie HAS.

2) DOCUMENTS DE REFERENCE, DOCUMENTS ASSOCIES

Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, Développement Professionnel Continu (DPC) – HAS ; Novembre 2017.

(https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf)

Modèle de compte-rendu d'une RCP :



Document Microsoft
Word

Modèle de bilan annuel d'une RCP :



Document Microsoft
Word

Modèle de feuille d'émargement :



Document Microsoft
Word

3) DEFINITION ET PRINCIPES GENERAUX

Les réunions de concertation pluridisciplinaire hors oncologie regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines ou plusieurs professionnels d'une même discipline dont les compétences sont indispensables pour décider de la meilleure prise en charge pour le patient en fonction de l'état de la science du moment. Les décisions peuvent concerner la stratégie

diagnostique et thérapeutique initiale ou lors d'une reprise évolutive ; ou la décision d'une stratégie palliative.

Les RCP constituent une méthode d'évaluation et d'amélioration des pratiques dont l'objectif est la mise en œuvre et le suivi d'actions pour améliorer la prise en charge des patients et la sécurité des soins.

Au cours de la RCP, les dossiers des patients, présentés par le médecin prenant en charge le patient ou un autre professionnel, sont discutés de façon collégiale. La décision prise est tracée, puis est soumise et expliquée au patient.

Toute personne assistant à une RCP est tenue au secret professionnel (article I. 1110-4 du code de la santé publique et article 226-13 du code pénal).

4) SECTEUR(S) D'ACTIVITE CONCERNE(S)

Les services de **Psychiatrie, Pharmacie et Pharmacologie** s'engagent dans une action d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins aux patients par la mise en place d'une réunion de concertation pluridisciplinaire hors oncologie, intitulée **Dépression Résistante et Psychopharmacologie**.

5) ORGANISATION

1. Périodicité et lieu des réunions :

La RCP hors oncologie est mise en œuvre à compter du 01/12/2020 à raison d'une réunion par mois. Les réunions se dérouleront en visioconférence tous les troisièmes mardis du mois.

2. Responsabilités des différents participants :

Le responsable/coordonnateur de la RCP :

Pr Antoine Yroni, psychiatre est responsable de l'organisation des réunions de la RCP hors oncologie « Dépression Résistante et Psychopharmacologie », pour une durée de **4 ans renouvelable**.

Ses fonctions dans le cadre de cette RCP sont (le coordonnateur peut être secondé par un secrétariat) :

- Garantir la bonne organisation et le bon déroulement de la RCP
- Etablir la liste des patients dont le dossier doit être analysé à la prochaine réunion
- En avertir les professionnels membres « permanents » de la RCP ainsi que le médecin référent des patients
- Inviter le cas échéant des représentants de disciplines utiles pour les discussions envisagées
- S'assurer de la réalisation d'un compte-rendu de la RCP pour chaque patient, valider le compte rendu de RCP établi pour chaque dossier discuté

- S'assurer de l'ajout du compte-rendu de RCP au dossier médical de chaque patient
- Identifier le médecin référent qui sera en charge d'annoncer la décision de la RCP au patient
- Suivre les actions d'amélioration des pratiques mises en place

Les autres personnes participant à la RCP :

Le médecin référent du patient (psychiatre). Ses fonctions dans le cadre de cette RCP sont :

- Informer le patient de la discussion de son dossier en RCP et de l'informatisation de son dossier
- Préparer les fiches en amont de la RCP en synthétisant les éléments médicaux pertinents et nécessaires à la discussion avec l'aide du secrétariat si besoin.
- Être présent à la RCP et présenter ses dossiers. Si le médecin responsable du dossier ne peut être présent, il est néanmoins responsable de la qualité du dossier présenté à la RCP et il est tenu de transmettre la fiche pré-remplie avec les questions à poser lors de la concertation au médecin présentant le dossier
- Assurer le suivi de la décision (information au patient et organisation de la prise en charge).
- S'assurer du suivi des décisions proposées

Les autres professionnels de santé non référents du patient. Leurs fonctions dans le cadre de cette RCP sont :

- Dr Adeline JULLIEN, Pharmacien
- Dr François MONTASTRUC, Médecin spécialisé en Psychopharmacologie Clinique

Ils apportent leur expertise et donnent leur avis, rédigent le compte-rendu.

Le secrétariat :

Le secrétariat aide le responsable de la RCP dans les tâches administratives (liste des patients, archivage des comptes rendus, aide au bilan annuel etc.).

Ses fonctions dans le cadre de cette RCP sont :

- Aide à la planification des RCP
- Participation à la préparation des RCP : aide aux inscriptions administratives des dossiers et aide à la préparation des fiches sous la responsabilité du médecin responsable du dossier.
- Réaliser un bilan annuel de la RCP et le soumettre aux participants

3. Quorum de professionnels :

Le quorum de spécialités ou catégories professionnelles requis est : psychiatre, pharmacien, pharmacologue.

Liste des membres permanents :

- Pr Antoine YRONDI, Psychiatre
- Dr Adeline JULLIEN, Pharmacien
- Dr François MONTASTRUC, Médecin spécialisé en Psychopharmacologie Clinique

Membres conviés selon les besoins, et invités : Tout professionnel de santé dont les compétences peuvent être utiles à l'analyse du dossier présenté et à la prise de décision par la RCP, tout professionnel de santé désireux de présenter un dossier à la RCP, tout professionnel de santé désireux de participer à la RCP.

4. Sélection et présentation du dossier patient :

Critères d'inclusion des dossiers étudiés : patient atteint d'épisode dépressif caractérisé résistant.

Le professionnel présentant le dossier : le médecin référent du patient et/ou autre professionnel impliqué dans sa prise en charge et/ou membre de la RCP, si le médecin référent est absent.

Le circuit en amont de la présentation du dossier : le médecin référent du patient ou le médecin responsable de la RCP envoie l'identité du patient (nom, prénom et date de naissance) au membre de la RCP en amont de la réunion.

5. Compte-rendu /avis de la RCP :

Le compte-rendu de la RCP doit clairement expliciter le projet de soins retenu et les modalités d'information aux patients.

Le compte-rendu de la RCP comporte à minima : nom du rédacteur, date, proposition de la RCP et alternative(s) possible(s), références scientifiques utilisées, essai clinique proposé au patient le cas échéant, nom et qualification des participants, nom du médecin référent du patient en charge d'assurer le suivi de la décision (information au patient et organisation de la prise en charge), modalités d'information aux patients.

Le compte-rendu de la RCP est intégré dans le dossier du patient (informatique sur Orbis® ou scan de la fiche papier dans Orbis® via Filenet). Ce document permettra une traçabilité en vue du DPC.

Si le traitement effectivement délivré diffère de la proposition de RCP, les raisons doivent être argumentées par le médecin prenant en charge le patient et inscrites dans le dossier patient.

Précision des modalités de gestion du CR de RCP : Le compte-rendu, sur la balance bénéfices/risques rédigée à chaque réunion avec la description des précautions à réaliser avant, pendant et après la mise en place du traitement médicamenteux, est approuvé par tous les membres présents de la RCP. Il est ensuite archivé.

Le compte-rendu sera mis sur Orbis® (en cours de création).

6. Bilan annuel de la RCP :

Un bilan annuel d'activité de la RCP doit être réalisé par le secrétariat et transmis au coordonnateur qualité de la Direction Qualité Sécurité, Relations Usagers. Les résultats sont présentés aux participants pour discussion.

Le bilan annuel ne contient aucune information directement ou indirectement nominative vis-à-vis des patients et des professionnels.

Le bilan annuel peut être fait à partir notamment d'une requête Orbis® si le formulaire est informatisé.

Cette charte
est transmise à la Direction Qualité Sécurité Relations Usagers lors de sa rédaction et en cas
d'actualisation
Contact : coordonnateur qualité de votre pôle
(site Intranet du CHU : Accueil > Qualité, sécurité, relation avec les usagers et développement
durable : Organigramme Direction Qualité, Sécurité, Relations Usagers)

7. Engagement des participants :



Un exemplaire signé de cette charte par le participant permanent à la RCP et les émargements des RCP attestant de sa présence effective seront demandés pour valoriser sa participation à une action d'évaluation et d'amélioration des pratiques dans le cadre du DPC.

A Toulouse, le 13 juillet 2022

Signature du ou des coordonnateur(s) :



Annexe 3

 Hôpitaux de Toulouse	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) Hors Oncologie Compte rendu	 QUALITÉ SÉCURITÉ RELATIONS USAGERS CHU DE TOULOUSE

Document rempli par (nom, fonction) :

A l'attention de :

Priorité :

Date de la RCP :

Equipe médicale :

Participants à la RCP :

Liste des personnes ayant validé les propositions :

Patient :

Nom :

Prénom :

Age :

Date de naissance :

Sexe : H F

Médecin référent du patient

Nom :

Spécialité :

Etablissement :

Résumé de la situation clinique :

- Rappel sur l'historique médical et les antécédents médicaux:
- Rappel sur l'historique médicamenteux et les pharmacorésistance
- Rappel sur le contexte, et l'historique clinique et la prise en charge médicamenteuse et non-médicamenteuse (ECT) de l'épisode dépressif actuel
- Ordonnance médicamenteuse actuelle: DCI - Spécialité - Indication - Classe pharmacologique

Indication de la RCP/problématique posée :

- Discussion sur les alternatives médicamenteuses possibles
- Discussion sur le bénéfice attendu du traitement médicamenteux
- Discussion sur les risques associés à la prise en charge médicamenteuse

Propositions de la RCP : *en cas d'avis favorable préciser la date prévue d'initiation, le médicament antidépresseur associé et si possible le MADRS actuel du patient.*

Mesures d'informations (risques, grossesse, abus) et de surveillance à mettre en place avant, pendant et après la prise en charge médicamenteuse

Alternatives possibles oui non

Si oui, lesquelles :

La proposition s'est-elle appuyée sur un texte de référence ? oui non

Si oui, lequel :

Protocole national ou international :

Recommandations :



Article scientifique :

Avis d'expert :

Autre :

Je déclare avoir recueilli le consentement oral de mon patient pour le passage de son dossier en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire et l'avoir informé que ses données de santé seront gérées via un site sécurisé et seront partagées avec d'autres professionnels de santé à des fins de prise en charge diagnostique et/ou thérapeutique »

Annexe 4

	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) Hors Oncologie Bilan annuel de la RCP : « Dépression Résistante et Psychopharmacologie » Année :	
---	--	---

Emetteur :
Validation :
Destinataire :

Coordonnateur(s) de la RCP

Un bilan annuel de la RCP hors oncologie est rédigé et comprend :

1. Rapport d'activité :

- Le nombre de réunions dans l'année
- Le nombre de patients présentés
- Le nombre de professionnels présents en moyenne à chaque RCP

2. Evaluation de la RCP :

- L'adéquation entre les critères de sélection des cas à présenter, énoncés dans la charte et ceux effectivement présentés
- L'adéquation entre le quorum décidé et annoncé dans la charte et la représentation effective des différentes disciplines ou catégories
- La concordance entre la proposition de la RCP et la prise en charge effectivement délivrée
- Le nombre d'actions d'amélioration proposées concernant le fonctionnement de la RCP ou la prise en charge des patients
- Le nombre d'actions d'amélioration mises en place pour le fonctionnement de la RCP ou la prise en charge des patients



L'ensemble des comptes rendus type figurant dans ORBIS sont analysés pour évaluer la RCP (extraction automatique des champs du compte-rendu et analyses statistiques).

Ce bilan est transmis au coordonnateur qualité de la Direction Qualité Sécurité, Relations Usagers. Les résultats sont présentés aux participants pour discussion.

Date :

Signature du ou des coordonnateur(s) :

Annexe 5

	Feuille d'émargement de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)		
	Formulaire	Version initiale du 21/10/2021	

Feuille d'émargement RCP du service de psychiatrie du .../.../20...

NB : cette liste peut être pré-remplie pour les informations concernant les participants habituels à la réunion

Pr/Dr/Mme/M.	Prénom - Nom	Fonction/Spécialité	Service /Etablissement	Signature
Pr	Antoine Yroni	Médecin / psychiatre	Médecine psychiatrique / CHU de Toulouse	
Dr	Adeline Jullien	Pharmacien / psychiatrie	Pharmacie / CHU de Toulouse	
Dr	François Montastruc	Médecin /pharmacologue	Médecine et pharmacologie clinique / Faculté de médecine Toulouse	
M	Tanguy Taillefer de Laportalière	pharmacie	Pharmacie / CHU de Toulouse	

Annexe 6



Questionnaire sur la santé

Version française pour le Canada

(French version for Canada)



Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

MOBILITÉ

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied
- Je suis incapable de me déplacer à pied

AUTONOMIE DE LA PERSONNE

- Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

ACTIVITÉS COURANTES (*exemples: travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

DOULEURS / INCONFORT

- Je n'ai ni douleur ni inconfort
- J'ai des douleurs ou un inconfort léger(ères)
- J'ai des douleurs ou un inconfort modéré(es)
- J'ai des douleurs ou un inconfort sévère(s)
- J'ai des douleurs ou un inconfort extrême(s)

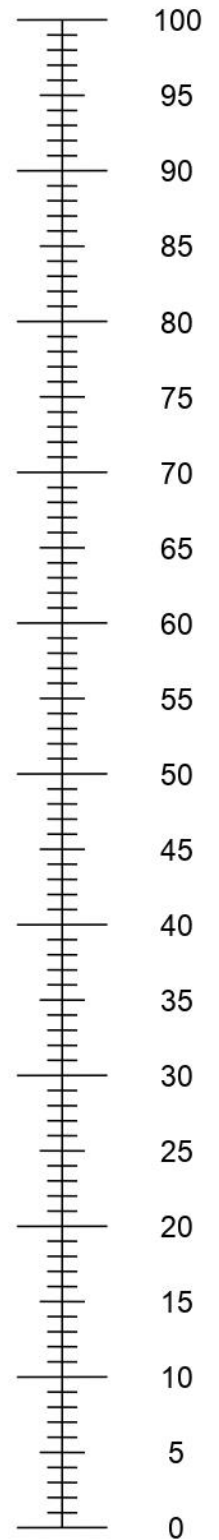
ANXIÉTÉ / DÉPRESSION

- Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)
- Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

- Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD’HUI.
- Cette échelle est numérotée de 0 à 100.
- 100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer. 0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.
- Veuillez faire un X sur l’échelle afin d’indiquer votre état de santé AUJOURD’HUI.
- Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l’échelle.

VOTRE SANTÉ AUJOURD’HUI =

La meilleure
santé que vous
puissiez imaginer



La pire santé que
vous puissiez
imaginer

Annexe 7

Section	Nature de l'UO	Nombre d'établissements de la référence retenus	Coût moyen d'UO	1er quartile	Médiane	3ème quartile	Coefficient de variation
934411 - Temps complet adultes	Nombre de journées	16	437 €	371 €	428 €	528 €	21.48%
9344111 - Temps complet de type hospit H24 adultes	Nombre de journées	16	432 €	371 €	444 €	516 €	21.49%
934412 - Temps complet enfants et adolescents	Nombre de journées	19	637 €	619 €	776 €	1 158 €	34.61%
9344121 - Temps complet de type hospit H24 enfants et adolescents	Nombre de journées	19	617 €	619 €	775 €	1 014 €	33.83%
934421 - Temps partiel adultes	Nombre de journées	12	278 €	234 €	256 €	316 €	23.75%
9344211 - Temps partiel de jour adultes	Nombre de journées	12	278 €	234 €	256 €	316 €	23.75%
934422 - Temps partiel enfants et adolescents	Nombre de journées	18	595 €	435 €	629 €	849 €	38.28%
9344221 - Temps partiel de jour enfants et adolescents	Nombre de journées	18	595 €	435 €	629 €	849 €	38.28%
TOTAL PSY	Nombre de journées	16	469 €	408 €	445 €	518 €	17.21

UO : Unité d'oeuvre

TITRE en anglais

Esketamine in resistant depressive episode: pharmacological evaluation of the associated risks and of its economic impact at the University Hospital of Toulouse

RESUME en anglais

Since 2019, esketamine, an NMDA glutamate receptor antagonist, is indicated for the treatment of resistant depression. After discussing the available efficacy data, this study showed a low quality of adverse event reporting in clinical trials involving esketamine. Notably, 40% of the serious adverse events reported to the ClinicalTral.gov registry were missing from published articles. From an economic perspective, published cost-utility analysis have shown that the price of the device is too high. Using patient data from the University Hospital, this work showed that 95.8% of the revenue generated by the treatment of patients with esketamine is spent on the purchase of the devices. The benefit/risk balance of esketamine still needs to be assessed.

AUTEUR : Tanguy TAILLEFER de LAPORTALIERE

TITRE : Esketamine dans l'épisode dépressif caractérisé résistant : évaluation pharmacologique des risques associés et de son impact économique au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse

RESUME en français

Depuis 2019, l'eskétamine, antagoniste des récepteurs NMDA au glutamate, est indiqué dans la prise en charge de la dépression résistante. Après avoir discuté des données d'efficacité disponibles, cette étude a montré une faible qualité de notifications des événements indésirables dans les essais cliniques portant sur l'eskétamine. Notamment, 40% des événements indésirables graves notifiés dans le registre ClinicalTrials.gov sont absents des articles publiés. D'un point de vue économique, les analyses coût-utilité publiées ont révélé que le prix du dispositif est trop important. A partir des données des patients du CHU, ce travail a montré que 95.8% des recettes générées par le traitement des patients par eskétamine est dépensé dans l'achat des dispositifs. La balance bénéfiques/risques de l'eskétamine reste encore à évaluer.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Eskétamine – Dépression résistante – Evènements indésirables – Coût-utilité – Impact économique

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III– Département des sciences pharmaceutiques, Toulouse
III 35 chemin des Maraîchers 31062 TOULOUSE cedex 9

Directeurs de thèse :

Madame le docteur Adeline Jullien et monsieur le docteur François Montastruc