

[Dépression résistante au traitement](#)

Kétamine comme option thérapeutique

Georgios Schoretsanitis, Gregor Hasler

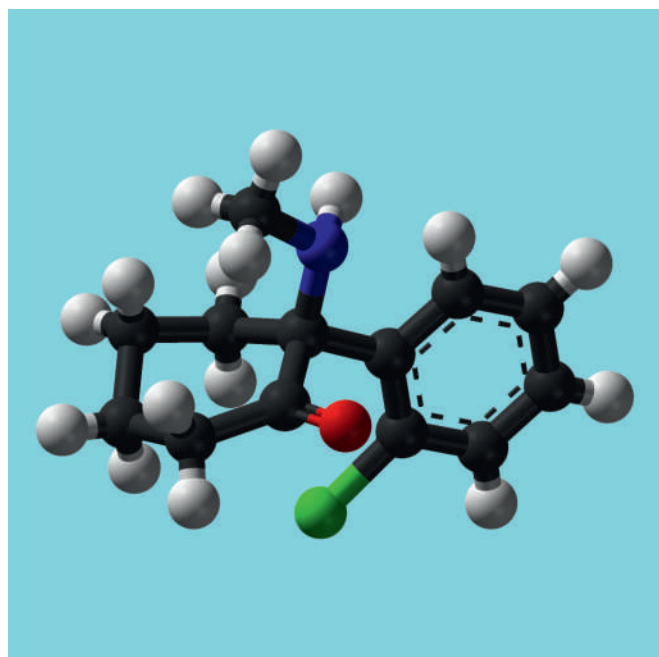
Depressionssprechstunde, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitäre Psychiatrische Dienste Bern, Universität Bern

Environ un tiers des patients atteints de dépression sont résistants au traitement. Ce taux élevé est lié au fait que les antidépresseurs conventionnels ont tous un mécanisme d'action similaire: ils augmentent la concentration de monoamines dans la fente synaptique. La kétamine agit sur le système glutamatergique et présente donc des propriétés très différentes de celles des antidépresseurs classiques: délai d'action très court (allant de quelques heures à quelques jours), taux de réponse relativement élevé et efficacité globalement bonne, même chez les patients ne répondant pas ou répondant insuffisamment aux antidépresseurs monoaminergiques.

Introduction

La dépression est une des maladies psychiatriques les plus répandues. Selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2012, la dépression touche 350 millions de personnes dans le monde [1]. En plus de la souffrance personnelle, elle engendre des coûts directs et surtout indirects élevés car elle est la principale cause médicale d'incapacité de travail. Le lourd fardeau personnel que représente la dépression se reflète dans un risque de suicide considérablement accru et dans une qualité de vie globalement altérée pour les personnes touchées. L'apparition précoce, l'évolution souvent chronique, la stigmatisation et le traitement le plus souvent sous-optimal de la maladie contribuent de manière déterminante au développement de lourdes conséquences sociales et personnelles. Les dépressions sont un important facteur de risque de maladies somatiques, en particulier la coronaropathie et l'infarctus du myocarde [2, 3]. Pour toutes ces raisons, le développement de traitements antidépresseurs efficaces est d'une haute priorité.

D'après les critères de Thase et Rush (tab. 1), 50% des patients atteints de «dépression majeure» doivent être considérés comme des patients réfractaires au traitement de stade I. La prévalence de la résistance thérapeutique de stade II s'élève à 35% parmi les patients souffrant de dépression [4]. Ce taux élevé est dû entre autres au fait que presque tous les antidépresseurs disponibles partagent un mécanisme d'action similaire:



ils accroissent la concentration des monoamines dans la fente synaptique. Les antipsychotiques atypiques, de plus en plus utilisés dans le traitement de la dépression, agissent également sur les systèmes de neurotransmission monoamine. Dans la recherche psychopharmacologique, on considère que seule la découverte de nouveaux mécanismes d'action pourra améliorer significativement l'efficacité de la pharmacothérapie antidépressive.



Georgios Schoretsanitis

Tableau 1: Stades de résistance thérapeutique [27].

Stade I	Absence de réponse à au moins une tentative de traitement approprié avec un antidépresseur.
Stade II	Résistance de stade I + absence de réponse à une tentative de traitement approprié avec un antidépresseur d'une autre classe médicamenteuse que lors du stade I.
Stade III	Résistance de stade II + absence de réponse à une tentative de traitement approprié avec un antidépresseur tricyclique.
Stade IV	Résistance de stade III + absence de réponse à une tentative de traitement approprié avec un inhibiteur irréversible de la MAO.
Stade V	Résistance de stade IV + absence de réponse à une tentative de traitement approprié par électroconvulsivothérapie (ECT).

MAO: mono-aminoxidase; ECT: électroconvulsivothérapie

La kétamine comme nouvel espoir

Dans le développement de nouveaux antidépresseurs, de nombreuses entreprises pharmaceutiques innovantes misent avant tout sur des substances influençant le système glutamatergique. Cette nouvelle orientation de la recherche remonte aux études influentes du groupe de travail mené par Dennis Charney, John Krystal et Carlos Zarate, qui avaient démontré que la kétamine agit directement sur le système glutamatergique et qu'elle présente une efficacité très rapide et élevée, même chez les patients souffrant d'une dépression réfractaire au traitement. Les observations les plus probantes proviennent d'études portant sur l'administration intraveineuse de kétamine. L'administration intranasale a elle aussi montré un effet antidépresseur dans des études [5]. D'après ces données, l'effet antidépresseur d'une perfusion de kétamine est de loin supérieur à celui des antidépresseurs classiques. Les perfusions de kétamine semblent également être efficaces en cas de dépression bipolaire, une affection particulièrement difficile à traiter. Il convient toutefois de mentionner qu'en raison du puissant effet subjectif de la kétamine ressenti par les patients, il est difficile de procéder à des études en aveugle, de sorte que l'effet placebo pourrait être considérable. Les études menées avec le midazolam comme placebo actif ont néanmoins confirmé l'effet antidépresseur de la kétamine [6].

La kétamine est un antagoniste des récepteurs glutamatergiques ionotropiques NMDA (acide *N*-méthyl-D-aspartique). La substance est connue de longue date en anesthésie et dans le traitement de la douleur. En outre, il existe des signes indiquant que la kétamine permet de diminuer le phénomène de *craving* chez les patients héroïno-dépendants [7]. Le dosage de la kétamine en tant qu'antidépresseur est nettement plus faible que lors d'une utilisation en anesthésie. Une dose de 0,5 mg/kg PC a fait ses preuves [8, 9]. Dans les

études réalisées jusqu'à présent, ce sont principalement les dépressions résistantes au traitement qui ont été traitées. Globalement, les patients ayant participé aux études présentaient des symptômes dépressifs marqués (score MADRS moyen de 35,8 à la période de référence), une longue durée de la maladie (en moyenne 25,6 ans), une longue durée des épisodes (en moyenne 16,1 ans) et cinq tentatives de traitement infructueuses en moyenne [10].

Mécanisme

Le mécanisme d'action antidépresseur de la kétamine est encore peu connu. Il semblerait que le simple blocage du récepteur NMDA ne suffise pas à provoquer l'effet. Ce sont plutôt les conséquences de ce blocage qui sont responsables de l'effet; parmi celles-ci, l'augmentation de l'activité du récepteur glutamatergique AMPA (acide aminométhylphosphonique). Il est possible que le rapport entre l'activité des récepteurs AMPA et NDMA soit décisif. Par ailleurs, les protéines de signalisation intracellulaire semblent jouer un rôle. Dans le cerveau de patients dépressifs, les concentrations du facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF) et de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) sont diminuées [11–13]. La kétamine semble stimuler l'expression de ces protéines, ce qui explique en partie l'effet antidépresseur de la kétamine, en tout cas dans les essais sur l'animal. Les observations sont cependant incohérentes et leur transposabilité à l'homme est incertaine. L'élucidation du mécanisme d'action antidépresseur de la kétamine est de grande relevance scientifique car elle ouvrirait de nouvelles pistes en vue du développement d'antidépresseurs nouveaux.

Effet clinique

L'observation clinique a révélé un maximum d'effet après administration intraveineuse de kétamine dans les 2 à 72 heures (fig. 1) suivant la perfusion. Comparé à l'effet retardé des antidépresseurs oraux traditionnels, ce court délai d'action représente un avantage considérable dans le traitement des patients dépressifs. Une autre propriété de la kétamine est la réduction rapide des pensées suicidaires [14]. Dans ce domaine, la kétamine présente un avantage comparable aux médicaments psychotropes oraux présentant un effet anti-suicidaire retardé tels que le lithium ou la clozapine. La persistance de l'effet antidépresseur semble varier fortement et l'amélioration durable des symptômes dépressifs peut s'étendre sur une période allant de quelques jours à plusieurs semaines [15]. Dans certains cas isolés, un effet à long terme de la kétamine a été dé-

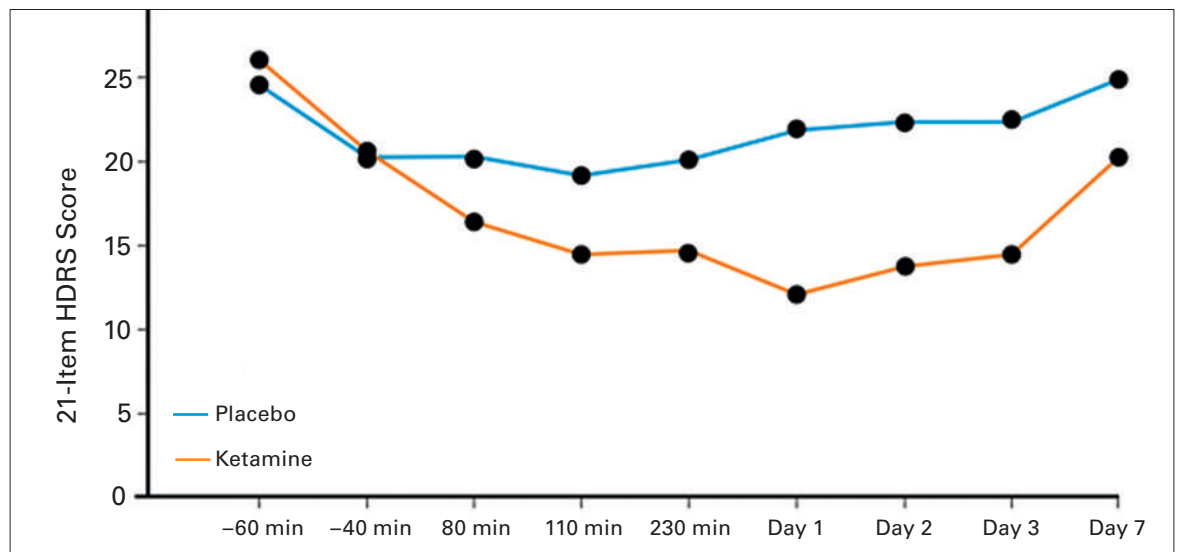


Figure 1: Effet antidépresseur d'une perfusion unique de kétamine chez les patients souffrant de dépression résistante au traitement [28]. Avec l'aimable autorisation de l'auteur.

crit. Cette persistance de l'effet pourrait s'expliquer par les différents mécanismes d'action de la kétamine, tels que l'augmentation des facteurs neurotrophiques et l'amélioration de la neuroplasticité. En outre, d'un point de vue psychologique, une administration unique de kétamine peut entraîner, par le biais d'une hausse de l'activité, un renforcement positif qui dure plus longtemps que le simple effet pharmacologique de la molécule. Une durée allongée de l'effet de la kétamine a été observée, en particulier chez les patients dépressifs présentant des antécédents familiaux d'alcoolisme [16]. Plusieurs stratégies visant à prolonger l'effet antidépresseur aigu de la kétamine ont été testées. Des perfusions répétées de kétamine ont fait leurs preuves. Cependant, aucun consensus n'a pu être dégagé en ce qui concerne les intervalles et la fréquence des administrations. De plus, il a été tenté de prolonger l'effet de la kétamine par l'administration orale de médicaments psychotropes agissant sur le système glutamatergique (par ex. riluzole ou mémantine) [17–19]. Il est également supposé que l'administration orale de lithium renforce et prolonge l'effet antidépresseur de la kétamine, vu que les deux médicaments inhibent la glycogène synthase kinase 3 (GSK3) [20]. A titre d'exemple, l'association de kétamine et de lithium a montré un effet plus puissant sur les symptômes anhédoniques que l'association de kétamine et de valproate chez les patients souffrant d'un trouble affectif bipolaire [21].

Indications particulières

Comme mentionné précédemment, la kétamine possède un effet anti-suicidaire rapide et puissant [14], raison pour laquelle son utilisation dans le traitement

des crises suicidaires apparaît particulièrement prometteuse.

Bien que la kétamine n'ait que peu d'effet à la suite d'une électroconvulsivothérapie (ECT), elle a montré un avantage en matière d'effet antidépresseur lorsqu'elle est utilisée à des doses anesthésiques pour la réalisation d'une ECT, par rapport à d'autres médicaments anesthésiques [8].

La comorbidité psychiatrique réduit généralement l'efficacité des antidépresseurs classiques. Des études montrent que c'est précisément chez ce type de patients que le bénéfice de la kétamine serait le plus significatif, en particulier chez ceux atteints de la comorbidité courante dépression / trouble de l'anxiété [15, 22].

Les symptômes psychotiques sont en outre un facteur prédictif négatif essentiel de l'effet des antidépresseurs monoaminergiques. En règle générale, les patients psychotiques dépressifs sont exclus du traitement par kétamine car celle-ci peut provoquer des états de type psychotique. Cependant, de plus en plus de rapports font état de succès obtenus par la kétamine chez des patients dépressifs présentant des antécédents de symptômes psychotiques [23].

En moyenne, les patients obèses réagissent moins bien aux antidépresseurs que ceux dont le poids corporel se situe dans la norme. Avec la kétamine, il semblerait que ce soit l'inverse: l'effet antidépresseur de la kétamine est particulièrement marqué chez les patients dont l'IMC (indice de masse corporelle) est élevé [24], ce qui pourrait également expliquer le fait que le dosage de la kétamine doit être adapté au poids.

Ces exemples prouvent à quel point le développement d'antidépresseurs reposant sur un nouveau mécanisme d'action est pertinent. Par chance, ce sont pré-

cisement les patients qui ne réagissent pas ou qui réagissent peu aux substances sérotoninergiques ou adrénérgiques qui devraient profiter le plus des antidépresseurs glutamatergiques.

Effets indésirables médicamenteux

Parmi les effets indésirables potentiels (tab. 2), on compte la survenue passagère de symptômes dissociatifs (env. 12% pendant ou juste après la perfusion), les déficits cognitifs (env. 14% juste après la perfusion), ainsi que l'augmentation temporaire de la pression artérielle (env. 30% pendant la perfusion). Les symptômes dissociatifs sont généralement bien tolérés. La surveillance de la pression sanguine et l'examen psychiatrique régulier font donc partie des mesures élémentaires de sécurité en cas de traitement par kétamine. L'expérience acquise à ce jour montre que les perfusions de kétamine à une dose de 0,5 mg/kg sur une durée de 40 minutes sont sûres et peuvent être réalisées en ambulatoire. Il est également possible de recourir à la kétamine S, pour laquelle les doses doivent être réduites de moitié, c'est-à-dire à 0,25 mg/kg. Les effets indésirables régressent en l'espace de quelques heures après l'administration intraveineuse [8]. Les études n'ont jusqu'à maintenant montré aucun effet indésirable sévère pour le dosage sous-anesthésique à 0,5 mg/kg. Il existe cependant des rapports qui mettent en évidence de possibles effets indésirables hépatotoxiques, cardiotoxiques et urogénitaux (par ex. cystite) en cas d'administration de doses anesthésiques et analgésiques de kétamine [25, 26].

L'emploi en association avec des benzodiazépines ou du Disoprivan pour prévenir la survenue de symptômes dissociatifs est déconseillé, car ces médicaments peuvent réduire l'effet antidépresseur de la kétamine.

Contre-indications

En raison de l'effet euphorisant et dissociatif, les patients maniaques aigus ou psychotiques aigus ne doivent pas être traités par kétamine. La prudence est requise chez les patients souffrant de troubles de la dépendance, car la kétamine possède un certain potentiel addictif. Il existe également un usage détourné de la kétamine en tant que drogue; pour cette raison, il est nécessaire d'exclure du traitement par kétamine les patients présentant un risque élevé d'abus de substances psychotropes. En raison de l'effet de la kétamine sur le système cardiovasculaire, un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé préalablement au traitement. Les patients présentant des anomalies problématiques à l'ECG telles que les blocs de branche de haut

Tableau 2: Effets indésirables médicamenteux de la kétamine.

Somnolence
Augmentation de la pression sanguine et du pouls
Symptômes dissociatifs
Déficits neurocognitifs
Nausées, vomissements et vertiges
Etat confusionnel
Troubles visuels
Troubles anxieux

grade, la préexistence d'allongements de l'intervalle QT/QTc, ainsi que d'autres cardiopathies doivent être exclus au préalable en raison du risque plus élevé d'effets indésirables. De la même manière, les patients souffrant de maladies thyroïdiennes ne doivent pas être traités par kétamine. En raison de possibles effets indésirables neurocognitifs, les patients présentant des déficits cognitifs sévères ne doivent pas non plus recevoir la kétamine. La kétamine pouvant élever la pression intraoculaire, les patients présentant un glaucome à angle fermé doivent eux aussi être exclus du traitement.

Etant donné que le mécanisme d'action de la kétamine n'est pas complètement connu, il convient de renoncer à une utilisation chez les patients ayant des antécédents de maladies somatiques aiguës ou sévères, épilepsie incluse. La grossesse constitue une contre-indication absolue car la tératogénicité de la kétamine n'a pas été évaluée suffisamment. Les troubles de la coagulation ainsi que le traitement par anticoagulants (excepté l'Aspirin®) représentent des contre-indications relatives. La kétamine ne doit pas être utilisée en cas d'hypersensibilité connue à celle-ci. Enfin, les patients atteints d'hypertension intracrânienne doivent être exclus du traitement par kétamine en raison de son effet d'élévation de la pression intracrânienne.

Le professeur G. Hasler est médecin-chef au sein de la Clinique universitaire de psychiatrie et psychothérapie de Berne, ainsi que directeur du service de consultation des dépressions et président de la Société Suisse des Troubles Bipolaires. Au sein du service de consultation des dépressions, nous proposons le traitement ambulatoire par kétamine pour les patients souffrant de troubles affectifs réfractaires au traitement.

Disclosure statement

Cet article a bénéficié du soutien de l'Université de Berne.

Photo de couverture

Kétamine S; © Wikimedia Commons

Références

- World Health Organization (2012) Mental Health – Depression. http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf?ua=1.
- Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;31:2383–90.

Correspondance:
Prof. Dr med. G. Hasler
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Bolligenstrasse 111
CH-3000 Berne 60
gregor.hasler[at]puk.unibe.ch

- 3 Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and metaanalysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:613–26.
- 4 Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1905–17.
- 5 Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014 Dec;76(12):970–6.
- 6 Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013;170,1134–42.
- 7 Krupitsky EM & Grinenko AY. Ketamine Psychedelic Therapy (KPT). A Review of the Results of Ten Years of Research. *Journal of Psychoactive Drugs*. 1997;29(2):165–83.
- 8 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. *Psychol Med*. 2014;1–12.
- 9 Fond G, Loundou A, Rabu C, Macgregor A, Lancon C, Brittner M, et al. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology*. 2014 Sept;231(18):3663–76.
- 10 Wan LB, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al. Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2015 Mar;76(3):247–52.
- 11 Castrén E, Rantamäki T. Role of brain-derived neurotrophic factor in the aetiology of depression: implications for pharmacological treatment. *CNS Drugs*. 2010;24:1–7.
- 12 Yu H, Chen ZY. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol Sin*. 2011;32:3–11.
- 13 Li N, Lee B, Liu RJ, Banasz M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010;329:959–64.
- 14 Reinstatler L & Youssef NA. Ketamine as a Potential Treatment for Suicidal Ideation: A Systematic Review of the Literature. *Drugs R D*. 2015;15:37–43.
- 15 Irwin SA & Iglewicz A. Oral ketamine for the rapid treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care. *Journal of Palliative Medicine*. 2010;13:903–8.
- 16 Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, Richards EM, Vande Voort JL, Ballard ED, et al. Ketamine's Antidepressant Efficacy is Extended for at Least Four Weeks in Subjects with a Family History of an Alcohol Use Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;18(1):10.1093.
- 17 Kollmar R, Markovic K, Thurauf N, Schmitt H, Kornhuber J. Ketamine followed by memantine for the treatment of major depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008;42:70.
- 18 Ibrahim L, DiazGranados N, Franco-Chaves J, Brutsche N, Henter ID, Kronstein P, et al. Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs. add-on riluzole: results from a 4-week, double blind, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*. 2012 May;37:1526–33.
- 19 Zarate CA, Singh J, Quiroz JA, De Jesus G, Denicoff KK, Luckenbaugh DA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163:153–5.
- 20 Monteggia LM, Zarate C Jr. Antidepressant actions of ketamine: from molecular mechanisms to clinical practice. *Curr Opin Neurobiol*. 2015;30:139–43.
- 21 Lally N, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Ameli R, Roiser JP, Zarate CA: Anti-anhedonic effect of ketamine and its neural correlates in treatment-resistant bipolar depression. *Transl Psychiatry*. 2014 Oct;14:e469.
- 22 Ionescu DF, Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Richards EM, Slonena EE, Vande Voort JL, et al. Effect of baseline anxious depression on initial and sustained antidepressant response to ketamine. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(9):e932–8.
- 23 Atigari OV, Healy D. Sustained antidepressant response to ketamine. *BMJ Case Rep*. 2013 Aug 19;2013.
- 24 Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, Guevara S, Machado-Vieira R, Richards EM et al. Clinical predictors of ketamine response in treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry*. 2014 May;75(5):e417–23.
- 25 Gray T, Dass M. Ketamine cystitis: an emerging diagnostic and therapeutic challenge. *Br J Hosp Med*. 2012 Oct;73(10):576–9.
- 26 Serafini G, Howland RH, Rovedi E, Girardi P, Amore M. The Role of Ketamine in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol*. 2014 Sep;12(5):444–61.
- 27 Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(13):23–9.
- 28 Zarate CA Jr, Singh JB, Quiroz JA, De Jesus G, Denicoff KK, Luckenbaugh DA et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jan;63(8):856–64.

L'essentiel pour la pratique

- L'effet antidépresseur rapide et puissant de la kétamine est extrêmement pertinent d'un point de vue scientifique. Il montre qu'il est possible de développer des antidépresseurs dont l'effet primaire ne s'exerce pas sur le système monoaminergique mais sur le système glutamatergique. Des études cliniques portant sur la kétamine indiquent que ce sont précisément les patients qui ne répondent pas ou qui répondent peu aux antidépresseurs classiques chez qui les antidépresseurs glutamatergiques sont le plus bénéfiques. Les observations positives proviennent d'études où l'administration de kétamine s'est faite par voie intraveineuse. La prise sous forme intranasale a elle aussi montré un effet antidépresseur. Ce dernier pourrait être d'une importance capitale pour le traitement ambulatoire.
- Dans le quotidien clinique, l'intérêt des traitements par kétamine est limité pour plusieurs raisons: seule l'administration par voie intraveineuse s'est avérée d'une efficacité constante, la durée de l'effet de la kétamine est faible dans la plupart des cas, et la fréquence de renouvellement du traitement n'est pas illimitée. Malgré ces restrictions, de plus en plus de centres psychiatriques proposent des traitements à base de kétamine chez les patients dépressifs.
- En cas de dépression chronique sévère, l'effet antidépresseur aigu de la kétamine peut initier un changement non seulement sur le plan biologique, mais également psychologique, par exemple en donnant de l'espoir ou en soutenant une thérapie comportementale.
- L'effet anti-suicidaire puissant de la kétamine pourrait s'avérer précieux pour les traitements d'urgence. Il pourrait jouer un rôle central dans le traitement des patients dont le risque de suicide est élevé ou qui traversent une crise suicidaire [14].
- La recherche de traitements psychosociaux (par ex. la mise en place d'activités positives) et pharmacologiques consécutifs dans le but de prolonger l'effet de la kétamine montre des résultats encourageants. L'expérience acquise jusqu'à présent montre que le traitement par kétamine en cas de dépression est sûr et réalisable en ambulatoire.
- Le prétraitement par électroconvulsivothérapie semble plutôt réduire l'efficacité de la kétamine. Pour ces raisons, nous recommandons la kétamine chez les patients dépressifs présentant une résistance thérapeutique de stade III selon Thase et Rush.