



La kétamine contre la dépression

QUESTION CLINIQUE

Quels sont les bienfaits et les préjudices du recours à la kétamine et à l'eskétamine contre la dépression?

CONCLUSION

La kétamine et l'eskétamine semblent efficaces contre la dépression modérée à grave (de 10 à 20 % plus de gens répondent au traitement par rapport au placebo après 1 à 4 semaines). Cependant, les biais sont très courants et les effets importants sont probablement exagérés. Les événements indésirables sont courants (p. ex. 20 % plus de nausées et de vomissements). Une incertitude considérable persiste (traitement à moyen/long terme, risque de mésusage, et préjudices à long terme) et le traitement est coûteux.

DONNÉES PROBANTES

- 11 revues systématiques avec méta-analyses (de 3 à 49 essais contrôlés randomisés [ECR], de 703 à 3 299 patients atteints d'une dépression modérée à grave qui résistait au traitement dans la plupart des cas) publiées au cours des 3 dernières années¹⁻¹¹. Habituellement, une dose unique de kétamine a été administrée par voie intraveineuse (0,5 mg/kg pendant 40 minutes) ou de l'eskétamine a été administrée par voie intranasale (28 mg [1-3 inhalations] deux fois par semaine) (moins souvent lorsque la situation est stable). Les résultats sont statistiquement significatifs, sauf indication contraire.
- Efficacité :

- Taux de réponse (revue de la meilleure qualité) par rapport au placebo¹ :
 - Kétamine (4-7 ECR, de 185 à 202 patients) :
 - Jour 1 : 27 % par rapport à 9 %, nombre de sujets à traiter (NST) = 6.
 - Jour 28 : aucune différence statistique (les résultats pour les semaines 1 et 2 deviennent non significatifs).
 - Eskétamine (5 ECR, de 1 071 à 1 117 patients) :
 - Jour 1 : 27 % par rapport à 15 %, NST = 9.
 - Jour 28 : 57 % par rapport à 42 %, NST = 7.
 - D'autres revues ont constaté des résultats semblables^{2-8,10}.
- Changements dans l'échelle d'évaluation de la dépression :
 - Méta-analyse (3 ECR, 703 patients⁴ : échelle d'évaluation de la dépression MADRS (échelle de 0 à 60; de 0 à 6 points : le patient n'est pas déprimé). Score au début des études de ≥ 28 :
 - Amélioration moyenne : eskétamine (18) par rapport au placebo (14); différence de 4 à 4 semaines. Différence minimalement importante¹² = 3-6.
 - Une autre méta-analyse a constaté des résultats semblables⁷ ou les statistiques n'étaient pas interprétables sur le plan clinique^{1-3,5,6,9,11}.
- Par rapport à un traitement de référence :
 - Électroconvulsivothérapie (ECT) : Un ECR a favorisé l'ECT (186 patients plus gravement déprimés)¹³, tandis qu'un autre a privilégié la kétamine (403 patients moins gravement déprimés)¹⁴.
 - Augmentation de l'antidépresseur avec l'eskétamine par rapport à la quétiapine (150-300 mg)¹⁵ : rémission (8 semaines) : 27 % par rapport à 18 %, NST = 11.
- Cessation : 297 sujets répondant à l'eskétamine (après 16 semaines) ont été répartis au hasard pour poursuivre le traitement ou recevoir un placebo¹⁶ :
 - À 18 semaines : rechute : 26 % (poursuite du traitement à l'eskétamine) contre 50 % (arrêt/placebo), NST = 5.
- Événements indésirables :
 - Eskétamine : dissociation (29 % par rapport à 4 %); étourdissements (32 % par rapport à 11 %); nausées/vomissements (36 % par rapport 15 %); d'autres événements indésirables. Résultats semblables avec la kétamine¹.
 - Les événements graves (p. ex. mortalité, mésusage du médicament) ont été inadéquatement étudiés^{17,18}.
- Problèmes liés à la recherche sur la kétamine : Dans la plupart des cas, il s'agit d'ECR de petite envergure ou brefs portant sur une dose unique du médicament^{1,2,5-11}. Un biais de publication a été constaté^{2,5,6}. Les bienfaits sont réduits de moitié selon des ECR de meilleure qualité^{5,6,11}. La levée de l'insu était fréquente¹⁹.
 - ECR : 40 patients déprimés ont reçu de la kétamine ou un placebo sous anesthésie. Aucune différence sur le plan de l'efficacité antidépressive²⁰.

CONTEXTE

- Le mécanisme d'action demeure incertain^{1,21-23}.

- Lignes directrices^{23,24} : La kétamine est une option possible contre la dépression grave résistant au traitement si les cliniciens sont au courant des stratégies d'atténuation des risques et respectent des normes d'administration adéquates. Il y a une incertitude au sujet de la prise en charge à moyen et à long terme.
- Coût de l'eskétamine intranasale²⁵ : de 15 000 à 45 000 \$ par année. La kétamine est généralement administrée à l'hôpital ou dans une clinique externe connexe qui pratique la perfusion intraveineuse.

RÉFÉRENCES

- 1) Dean RL, Hurducas C, Hawton K, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021;9(9):CD011612.
- 2) Nikolin S, Rodgers A, Schwaab A, et al. eClinicalMedicine. 2023;62:102127
- 3) Jawad MY, Di Vincenzo JD, Ceban F, et al. Expert Opin Drug Saf. 2022;21(6):841-852.
- 4) Floriano I, Silvinato A, Bernardo WA. Rev Assoc Med Bras (1992). 2023;69(6):e2023D696.
- 5) Bahji A, Zarate CA, Vazquez GH. Expert Opin Drug Saf. 2022;21(6):853-866.
- 6) Marcantoni WS, Akoumba BS, Wassef M, et al. J Affect Disord. 2020;277:831-841.
- 7) Hock RS, Feeney A, Iovieno N, et al. J Clin Psychiatry. 2022;84(1):21r14086.
- 8) Meiering MS, Weigner D, Gärtner M, et al. J Psychiatr Res. 2022 Dec;156:639-646.
- 9) McIntyre RS, Carvalho IP, Lui LMW, et al. J Affect Disord. 2020;276:576-584.
- 10) Price RB, Kissel N, Baumeister A, et al. Molecular Psychiatry. 2022;27:5096-5112.
- 11) Conley AA, Norwood AEQ, Hatvany TC, et al. Psychopharmacology (Berl). 2021;238(7):1737-1752.
- 12) Hengartner MP, Plöderl M. BMJ Evid Based Med. 2022;27(2):69-73.
- 13) Ekstrand J, Fattah C, Persson M, et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2022;25:339-349.
- 14) Anand A, Mathew SJ, Sanacora G, et al. N Engl J Med. 2023;388(25):2315-2325.
- 15) Reif A, Bitter I, Buyze J, et al. N Engl J Med. 2023;389:1298-1309.
- 16) Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, et al. JAMA Psychiatry. 2019;76(9):893-903.

AUTEURS

Michael Allan, M.D., CCMF
Jessica Kirkwood, M.D.,
 CCMF-MT
Jennifer Young, M.D., CCMF

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts à déclarer.

- 17) Orsolini L, Salvi V, Volpe U. Expert Opin Drug Saf. 2022;21(6):803-812.
- 18) Nikayin S, Murphy E, Krystal JH, et al. Expert Opin Drug Saf. 2022;21(6):777-787.
- 19) Muthukumaraswamy SD, Forsyth A, Lumley T. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021;14(9):1133-1152
- 20) Lii TR, Smith AE, Flohr JR, et al. Nat Mental Health. 2023;1: 876-886.
- 21) Williams NR, Schatzberg AF. Curr Opin Neurobiol. 2016;36:112-117.
- 22) Williams NR, Heifets BD, Blasey C, et al. Am J Psychiatry. 2018 Dec 1;175(12):1205-1215.
- 23) Swainson J, McGirr A, Blier P, et al. Can J Psychiatry. 2021 Feb; 66(2):113-125.
- 24) McQuaid JR, Buelt A, Capaldi V, et al. Ann Intern Med. 2022 Oct;175(10):1440-1451.
- 25) Recommandation sur le remboursement d'un médicament : Eskétamine (Spravato) — Réunion du CCEM — 17 juin 2020; réunion de reconsidération — 9 décembre 2020; Avis de recommandation finale — 16 décembre 2020. Lien : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0621-spravato-cdec-rec-f.pdf>. Consulté le 24 janvier 2024.

**OUTILS DE LA PRATIQUE
RENDU POSSIBLE PAR**



EN PARTENARIAT AVEC



Les articles Outils de la pratique sont des articles révisés par les pairs qui résument les données médicales pouvant transformer la pratique de première ligne. Ils sont coordonnés par les Drs **G. Michael Allan** et **Adrienne Lindblad** et rédigés par le groupe PEER (Patients, Experience, Evidence, Research), avec l'appui du Collège des médecins de famille du Canada, et des Collèges des médecins de famille de l'Alberta, de l'Ontario et de la Saskatchewan. Les commentaires sont les bienvenus à l'adresse toolsforpractice@cfpc.ca. Les articles sont archivés à <https://gomainpro.ca/francais/tools-for-practice/>.

Cette communication exprime l'opinion des auteurs et ne reflète pas nécessairement le point de vue ni la politique du Collège des médecins de famille du Canada.