

Eskétamine dans la prise en charge de la dépression résistante au traitement : quelles perspectives pour 2021 ?

Esketamine in the management of treatment-resistant depression : what prospects for 2021?

HEIN M. et MUNGO A.

Service de Psychiatrie et Laboratoire du Sommeil, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

L'eskétamine combinée à un antidépresseur oral est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères résistants aux traitements. L'action antidépressive de l'eskétamine est secondaire à une libération augmentée de glutamate induite par le blocage des récepteurs glutamatergiques de type N-méthyl-D-aspartate situés sur les interneurons inhibiteurs GABAergiques. Même si la combinaison eskétamine nasale/antidépresseur oral semble être plus efficace que la combinaison placebo nasal/antidépresseur oral dans la prise en charge de la dépression résistante au traitement, sa place dans le traitement de cette pathologie n'est pas encore totalement claire. En effet, l'absence d'études comparant cette combinaison eskétamine nasale/antidépresseur oral à certaines stratégies thérapeutiques de référence de la dépression résistante au traitement (comme l'électroconvulsivothérapie) peut potentiellement limiter l'interprétation des données actuellement disponibles dans la littérature. Cependant, au vu de son potentiel intérêt clinique, il est nécessaire de réaliser des investigations complémentaires afin de déterminer la place future de l'eskétamine dans les algorithmes thérapeutiques de la dépression résistante au traitement.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 124-127

Doi : 10.30637/2021.20-104

ABSTRACT

Esketamine combined to oral antidepressant is indicated for the treatment of moderate to severe major depressive episodes resistant to treatment. The antidepressant action of esketamine is secondary to an increased release of glutamate induced by the blockade of glutamatergic N-methyl-D-aspartate receptors located on GABAergic inhibitory interneurons. Although the nasal esketamine/oral antidepressant combination appears to be more effective than the nasal placebo/oral antidepressant combination in the management of treatment-resistant depression, its place in the treatment of this pathology is not yet completely clear. Indeed, the lack of studies comparing this combination nasal esketamine/oral antidepressant to some standard therapeutic strategies for treatment-resistant depression (such as electroconvulsive therapy) may potentially limit the interpretation of data currently available in the literature. However, in view of its potential clinical benefit, further investigations are necessary to determine the future place of esketamine in the therapeutic algorithms of treatment-resistant depression.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 124-127

Doi : 10.30637/2021.20-104

Key words : esketamine, treatment-resistant depression, antidepressant therapy

INTRODUCTION

Epidémiologie de la dépression résistante au traitement

La durée optimale de traitement pour estimer l'efficacité d'une médication antidépressive est de 4 à 6 semaines à partir du moment où la dose ciblée est atteinte¹. Sur base de ces éléments, la dépression résistante au traitement est généralement définie comme un épisode dépressif majeur caractérisé par une absence de réponse clinique acceptable après la prescription successive de deux trai-

tements médicamenteux antidépresseurs de classes différentes à dose et durée adéquates¹. Chez les individus déprimés majeurs, la survenue de cette résistance aux traitements antidépresseurs est une problématique très fréquente puisque sa prévalence est estimée à 15-30 % dans la littérature². Enfin, la dépression résistante au traitement est un important problème de santé publique puisqu'elle peut être associée à de multiples conséquences délétères (augmentation du risque suicidaire, diminution de la qualité de vie, dépenses de santé plus élevées et détérioration de l'état de santé général)^{3,4}.

Stratégies thérapeutiques actuelles de la dépression résistante au traitement

Actuellement, en cas de résistance aux traitements antidépresseurs, plusieurs stratégies pharmacologiques peuvent être envisagées en fonction de la réponse initiale aux 1^{ères} et 2^{èmes} lignes de traitement :

Les stratégies de changement de traitement antidépresseur.

Ces stratégies doivent être privilégiées en cas d'absence de réponse au traitement initial, de mauvaise tolérance au traitement initial et de réponse passée au nouveau traitement introduit. Au niveau de l'efficacité, le changement de traitement antidépresseur au sein d'une même classe est équivalent au changement vers une autre classe de molécules^{5,6}.

Les stratégies de combinaison de traitements antidépresseurs avec des mécanismes d'action distincts.

Ces stratégies sont uniquement recommandées en cas de réponses partielles après 4 à 6 semaines de traitement adéquat. La classe d'antidépresseurs généralement combinée aux traitements de 1^{ère} ligne (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) est la classe des antagonistes $\alpha 2$ ^{5,6}.

Les stratégies d'ajout. Ces stratégies sont uniquement recommandées en cas de réponses partielles après 4 à 6 semaines de traitement adéquat. Parmi les molécules pouvant être ajoutées pour potentialiser le traitement antidépresseur initial, le lithium et la quétiapine peuvent être utilisés en 1^{ère} intention tandis que l'aripiprazole, la lamotrigine et les hormones thyroïdiennes peuvent être utilisées en 2^{ème} intention^{5,6}.

Parallèlement à ces stratégies médicamenteuses, les techniques de stimulation cérébrale (telles que l'électroconvulsivothérapie) peuvent être des alternatives de choix dans la prise en charge des individus déprimés majeurs résistants au traitement^{5,6}.

Cependant, ces différentes stratégies thérapeutiques de la dépression résistante au traitement ne présentent qu'une efficacité très partielle^{7,8}. En effet, en cas de stratégies médicamenteuses, environ 30 % des individus déprimés majeurs ne sont toujours pas en rémission après 4 lignes successives de traitements tandis qu'en cas de recours à l'électroconvulsivothérapie, la rémission n'est atteinte que chez environ 50 % des patients ayant déjà bénéficié d'au moins 5 lignes de traitements antidépresseurs^{7,8}.

CAS PARTICULIER DE L'ESKÉTAMINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DÉPRESSION RÉSISTANTE AU TRAITEMENT

Indications

L'eskétamine, en association à un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, a été approuvée en 2019 par l'Agence Européenne des Médicaments 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 sévère⁹. Concernant la Belgique, même si un usage compassionnel est actuellement en cours, la mise sur le marché de l'eskétamine ne devrait être effective que durant le 1^{er} trimestre 2021.

Mécanismes d'action

L'eskétamine (énantiomère S de la kétamine racémique) est

un antagoniste non sélectif et non compétitif des récepteurs glutamatergiques de type *N*-méthyl-*D*-aspartate (NMDA)¹⁰. En tant qu'antagoniste des récepteurs NMDA, l'eskétamine favorise une augmentation transitoire de la libération de glutamate se traduisant par une stimulation augmentée des récepteurs à l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique impliqués dans la signalisation neurotrophique¹⁰. Cette action de l'eskétamine aurait pour effet de restaurer le fonctionnement synaptique au niveau des régions cérébrales impliquées dans la régulation de l'humeur et du comportement émotionnel¹⁰. Actuellement, l'eskétamine est la seule molécule avec ce type de mécanismes d'action, ce qui la rend tout à fait particulière et donc impossible à classer dans une des catégories existantes d'antidépresseurs.

Posologie et propriétés pharmacologiques

L'eskétamine s'administre par l'intermédiaire d'un spray nasal selon un schéma particulier caractérisé par une phase d'induction et une phase d'entretien¹¹. Lors de la phase d'initiation (semaines 1 à 4), l'eskétamine est administré 2 x/semaine à un dosage de 56 ou 84 mg¹¹. Lors de la 1^{ère} partie de la phase d'entretien (semaines 5 à 8), l'eskétamine est administré 1 x/semaine à un dosage de 56 ou 84 mg tandis que lors de la 2^{ème} partie de la phase d'entretien (à partir de la semaine 9), l'eskétamine est administré toutes les 2 semaines à un dosage de 56 ou 84 mg¹¹. Une adaptation des dosages doit être réalisée pour les sujets âgés de plus de 65 ans¹¹. En cas de réponse favorable, le traitement par eskétamine doit être maintenu pendant au moins 6 mois¹¹. L'eskétamine présente une demi-vie d'environ 7-12 heures, est métabolisée au niveau hépatique (cytochromes P450) et est éliminée majoritairement par les voies urinaires¹².

Efficacité et tolérance dans la dépression résistante au traitement

La méta-analyse de Papakostas *et al.* (2020) a inclus 5 études contrôlées randomisées (774 participants) comparant la combinaison eskétamine nasale/antidépresseur oral à la combinaison placebo nasal/antidépresseur oral chez les individus déprimés majeurs résistants aux traitements (tableau)¹³⁻¹⁸.

Les principaux résultats de cette méta-analyse peuvent être synthétisés de la manière suivante :

La combinaison eskétamine nasale/antidépresseur oral était plus efficace que la combinaison placebo nasal/antidépresseur oral au niveau des 3 critères d'évaluation (réponse au traitement [risk ratio = 1,40, IC 95 % = 1,22-1,61, $p < 0,0001$], rémission [risk ratio = 1,45, IC 95 % = 1,20-1,75, $p < 0,0001$] et diminution des symptômes dépressifs mesurés par l'échelle de dépression de Montgomery-Asberg [différence moyenne normalisée = 0,36, IC 95 % = 0,24-0,49, $p < 0,0001$]) indépendamment de l'antidépresseur oral choisi pour la combinaison¹³.

Les effets secondaires les plus fréquents rapportés dans ces études contrôlées randomisées étaient les nausées, les épisodes dissociatifs, la somnolence, les vertiges et les céphalées¹⁴⁻¹⁹. Cependant, en cas de survenue, ces effets secondaires présentaient généralement une résolution le jour même de l'administration¹⁴⁻¹⁹. Enfin, les arrêts de traitements suite à la survenue d'effets secondaires étaient plus fréquents pour la combinaison eskétamine nasale/antidépresseur oral comparé à la combinaison placebo nasal/antidépresseur oral¹⁴⁻¹⁹.

Etudes	Diagnostic	Population	Durée de l'étude	Définition réponse	Définition rémission	Taux de réponse	Taux de rémission	Sécurité d'utilisation
Daly et al., 2018 ³⁴	Dépression résistante	Placebo + AD (n=33) Eskétamine 28 mg + AD (n=11) Eskétamine 56 mg + AD (n=11) Eskétamine 84 mg + AD (n=12) Age moyen 44.7 ± 10.0 années 57.0 % femme	1 ^{ère} partie: 11-15 (phase en double aveugle) 2 ^{ème} partie: 15-17/4 (phase open-label) 3 ^{ème} partie: 8 semaines après la fin du traitement (phase de suivi)	Diminution du score total à la MADRS ≥ 50%	Score total à la MADRS ≤ 10	Phase en double aveugle Placebo: 10 % Eskétamine 28 mg : 38 % Eskétamine 56 mg : 36 % Eskétamine 84 mg : 50 % Phase open-label : 65 % Phase de suivi : 56 %	Phase en double aveugle Placebo : 10 % Eskétamine 28 mg : 13 % Eskétamine 56 mg : 27 % Eskétamine 84 mg : 40 % Phase open-label : 32 % Phase de suivi : 42 %	4. sujets ont dû interrompre le traitement par eskétamine suite à des effets secondaires majeurs vs 0 pour le placebo Effets secondaires plus fréquents dans le groupe eskétamine vs groupe placebo lors de la phase en double aveugle (vertiges, céphalées et symptômes dissociatifs) et lors de la phase open-label (vertiges, dysgueusie, nausées, céphalées et sédation)
Canuso et al., 2018 ⁵⁵	Dépression majeure avec risque suicidaire imminent	Placebo + AD (n=31) Eskétamine 84 mg + AD (n=35) Age moyen 35.8 ± 13.0 années 65.0 % femme	1 ^{ère} partie: 4 semaines (phase en double aveugle) 2 ^{ème} partie: 8 semaines après la fin du traitement (phase de suivi)	/	Score total à la MADRS ≤ 12	/	Phase double aveugle Placebo : 41.9 % Eskétamine : 60.0 % Phase de suivi Placebo : 50.0 % Eskétamine : 59.3 %	5. sujets ont dû interrompre le traitement par eskétamine suite à des effets secondaires majeurs vs 1 pour le placebo Effets secondaires plus fréquents dans le groupe eskétamine vs groupe placebo lors de la phase en double aveugle (nausées, vertiges, dysgueusie, céphalées et symptômes dissociatifs)
Fedchin et al., 2019 ⁵⁶	Dépression résistante	Placebo + AD (n=113) Eskétamine 56 mg + AD (n=117) Eskétamine 84 mg + AD (n=116) Age moyen 46.3 ± 11.2 années 71.0 % femme	1 ^{ère} partie: 4 semaines (phase d'observation) 2 ^{ème} partie: 4 semaines (phase en double aveugle) 3 ^{ème} partie: 24 semaines après la fin du traitement (phase de suivi)	Diminution du score total à la MADRS ≥ 50%	Score total à la MADRS ≤ 12	Phase en double aveugle Placebo: 38.9 % Eskétamine 56 mg : 54.1 % Eskétamine 84 mg : 53.1 %	Phase en double aveugle Placebo : 30.6 % Eskétamine 56 mg : 36.0 % Eskétamine 84 mg : 38.8 %	8. sujets ont dû interrompre le traitement par eskétamine suite à des effets secondaires majeurs vs 2 pour le placebo Effets secondaires plus fréquents dans le groupe eskétamine vs groupe placebo lors de la phase en double aveugle (nausées, vertiges céphalées, symptômes dissociatifs et somnolence)
Popova et al., 2019 ⁵⁷	Dépression résistante	Placebo + AD (n=109) Age moyen 46.4 ± 11.1 années Eskétamine 56 ou 84 mg + AD (n=114) Age moyen 44.9 ± 12.6 années 62.0 % femme	1 ^{ère} partie: 4 semaines (phase d'observation) 2 ^{ème} partie: 4 semaines (phase en double aveugle) 3 ^{ème} partie: 24 semaines après la fin du traitement (phase de suivi)	Diminution du score total à la MADRS ≥ 50%	Score total à la MADRS ≤ 12	Phase en double aveugle Placebo : 52.0 % Eskétamine : 69.3 %	Phase en double aveugle Placebo : 31.0 % Eskétamine : 52.5 %	8. sujets ont dû interrompre le traitement par eskétamine suite à des effets secondaires majeurs vs 1 pour le placebo Effets secondaires plus fréquents dans le groupe eskétamine vs groupe placebo lors de la phase en double aveugle (nausées, vertiges, symptômes dissociatifs et dysgueusie)
Ochs-Ross et al., 2020 ⁵⁸	Dépression résistante	Placebo + AD (n=65) Eskétamine 56 ou 84 mg + AD (n=72) Age moyen 70.0 ± 4.5 années 62.0 % femme	1 ^{ère} partie: 4 semaines (phase d'observation) 2 ^{ème} partie: 4 semaines (phase en double aveugle) 3 ^{ème} partie: 2 semaines après la fin du traitement (phase de suivi)	Diminution du score total à la MADRS ≥ 50%	Score total à la MADRS ≤ 12	Phase en double aveugle Placebo : 13.3 % Eskétamine : 27.0 %	Phase en double aveugle Placebo : 6.7 % Eskétamine : 17.5 %	4. sujets ont dû interrompre le traitement par eskétamine suite à des effets secondaires majeurs vs 2 pour le placebo Effets secondaires plus fréquents dans le groupe eskétamine vs groupe placebo lors de la phase en double aveugle (vertiges, nausées, augmentation transitoire de la TA, fatigue, céphalées et symptômes dissociatifs)

CONCLUSION

Même si la combinaison eskétamine nasale/antidépresseur oral semble être plus efficace que la combinaison placebo nasal/antidépresseur oral dans la prise en charge de la dépression résistante au traitement, l'absence d'études comparant cette combinaison eskétamine nasale/antidépresseur oral à certaines stratégies thérapeutiques de référence de la dépression résistante au traitement (comme l'électroconvulsivothérapie) peut potentiellement limiter l'interprétation des données actuellement disponibles dans la littérature. Cependant, au vu de son potentiel intérêt clinique, il est nécessaire de réaliser des investigations complémentaires afin de déterminer la place future de l'eskétamine dans les algorithmes thérapeutiques de la dépression résistante au traitement.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, Patry S, Carvalho A, Cha DS *et al.* Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord.* 2014;156:1-7.
2. Lucas N, Hubain P, Loas G, Jurysta F. Dépression résistante au traitement : actualité et perspective en 2017. *Rev Med Brux.* 2017;38(1):16-25.
3. Reutfors J, Andersson TM, Brenner P, Brandt L, DiBernardo A, Li G *et al.* Mortality in treatment-resistant unipolar depression: A register-based cohort study in Sweden. *J Affect Disord.* 2018;238:674-9.
4. Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, Szabo S, Cline S. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *J Affect Disord.* 2019;242:195-210.
5. Tundo A, de Filippis R, Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. *World J Psychiatry.* 2015;5(3):330-41.
6. Bennabi D, Charpeaud T, Yrondi A, Genty JB, Destouches S, Lancrenon S *et al.* Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation Fondation. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1):262.
7. 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(11):1905-17.
8. Khalid N, Atkins M, Tredget J, Giles M, Champney-Smith K, Kirov G. The effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *J ECT.* 2008;24(2):141-5.
9. *European Medicines Agency.* 2019. (Consulté le 02/12/2020). [Internet]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_en.pdf
10. Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;73(10):613-27.
11. Kasper S, Cudała 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. *World J Biol Psychiatry.* 2020;12:1-15.
12. Bahr R, Lopez A, Rey JA. Intranasal Esketamine (Spravato™) for Use in Treatment-Resistant Depression in Conjunction With an Oral Antidepressant. *PT.* 2019;44(6):340-75.
13. Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS, Jha MK, Murrough JW, Mathew SJ. Efficacy of Esketamine Augmentation in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry.* 2020;81(4):1912889.
14. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC *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):139-48.
15. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphas 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. *Am J Psychiatry.* 2018;175(7):620-30.
16. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P *et al.* Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined with a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(10):616-30.
17. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P *et al.* Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined with a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry.* 2019;176(6):428-38.
18. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL *et al.* Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients with Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020;28(2):121-41.
19. Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P *et al.* Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry.* 2020;81(3):19m12891.

Travail reçu le 15 décembre 2020 ; accepté dans sa version définitive le 11 mars 2021.

CORRESPONDANCE :

M. HEIN

Hôpital Erasme

Service de Psychiatrie et Laboratoire du Sommeil

Route de Lennik, 808 - 1070 Anderlecht

E-mail : matthieu.hein@erasme.ulb.ac.be