

*Université de POITIERS*

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2023**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement  
le 5 octobre 2023 à POITIERS  
par **Madame LERNO Emma**

Dépression résistante et eskétamine : une issue à l'impasse thérapeutique ?

**Composition du jury :**

**Président** : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des universités,  
toxicologie

**Membres** : Monsieur ABBALLE Arnaud, docteur en pharmacie  
Madame BOUDET Chloé, docteur en pharmacie

**Directeur de thèse** : Monsieur GUILLARD Jérôme, Professeur des  
universités, pharmaco-chimie

*Université de POITIERS*

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2023**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement  
le 5 octobre 2023 à POITIERS  
par **Madame LERNO Emma**

Dépression résistante et eskétamine : une issue à l'impasse thérapeutique ?

**Composition du jury :**

**Président** : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des universités,  
toxicologie

**Membres** : Monsieur ABBALLE Arnaud, docteur en pharmacie  
Madame BOUDET Chloé, docteur en pharmacie

**Directeur de thèse** : Monsieur GUILLARD Jérôme, Professeur des  
universités, pharmaco-chimie



## LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

### SECTION PHARMACIE

#### *Professeurs des universités-praticiens hospitaliers*

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

#### *Professeurs des universités*

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

#### *Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers*

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

#### *Maîtres de conférences*

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

#### *Maîtres de conférences associés - officine*

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

### ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

## **REMERCIEMENTS**

**Au président de jury,**

**Monsieur Bernard FAUCONNEAU, Professeur des Universités en toxicologie, à la faculté de pharmacie de Poitiers,**

Qu'il soit assuré de ma reconnaissance pour avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

**Au directeur de thèse,**

**Monsieur Jérôme GUILLARD, Professeur des Universités en pharmaco chimie, à la faculté de pharmacie de Poitiers,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse

Pour l'ensemble de vos enseignements effectués à la faculté et les connaissances que vous m'avez transmises. Pour votre contribution à l'élaboration de ce travail, votre écoute bienveillante et votre disponibilité.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de mon respect et de ma gratitude.

**Aux membres du jury,**

**Monsieur Arnaud ABBALLE, Docteur en pharmacie, titulaire de la pharmacie de PONTAILLAC.**

Pour m'avoir fait l'honneur d'endosser le rôle de jury de thèse.

Pour ton encadrement et le partage de tes connaissances tout au long de mon cursus universitaire et plus particulièrement lors du stage de 6<sup>ème</sup> année. Trouve dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mes remerciements les plus sincères.

**Madame Chloé BOUDET, Docteur en pharmacie,**

Pour avoir accepté, avec un grand intérêt le rôle de jury de cette thèse.

Pour avoir supporté mes nombreux questionnements tout au long de mon apprentissage au comptoir. J'ai eu une vraie chance d'avoir pu écouter tes conseils et travailler en officine à tes côtés tous au long de mes études. J'espère que tu trouveras dans ce travail le reflet de mon profond respect.

**A mes parents, Sandrine et Jean François,**

Pour tout le soutien que vous m'avez apporté depuis le début

Pour m'avoir transmis leur passion pour ce métier

Pour leur dévouement

Pour votre amour

Merci

Je vous en suis éternellement reconnaissante

**A ma sœur Maud,**

Pour avoir joué à la perfection le rôle de grande sœur : tu as été un soutien sans faille, tout au long de mon parcours, merci.

**A mon frère Quentin,**

Pour avoir rempli, toi aussi à la perfection ton rôle de grand frère : tu as été un soutien philosophique, merci de m'avoir fait rire.

**A mes grands-parents maternels, France et Bernard VASSAL,**

Ma grand-mère qui a appris chacun de mes cours en me les faisant réviser tout au long de mes études. Mon grand-père qui nous écoutait et nous admirait du jardin.

**A mes grands-parents paternels, Jacqueline et Joseph LERNO,**

Avec qui j'aurais aimé avoir le temps de partager ce travail. A vous qui avez eu cette passion pour la médecine, plus particulièrement la neuropsychiatrie.

**A tous les membres de ma famille,**

**A Madame Monique PALLUAUD,**

Pour tout l'amour que tu m'as transmis dès le premier jour et que tu continues de me donner encore aujourd'hui. Merci d'avoir été et d'être à mes côtés à chaque instant.

**A Monsieur Jérôme BOUFFEY,**

**Préparateur au sein de la Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier Henri Laborit**

Pilier dans l'élaboration de ce travail,

Merci d'avoir enduré les heures passées en ma compagnie dans la pharmacie du CHHL à rechercher les ressources essentielles à la réalisation de ce travail. Je tiens à lui transmettre mes plus chaleureux remerciements pour son dévouement et sa bonne humeur.

**A l'ensemble de l'équipe de la Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier Henri Laborit,**

De m'avoir gentiment accueilli dans un premier temps lors du stage hospitalier de 5<sup>ème</sup> année puis d'accepter ma présence une fois mon stage terminé et ce tout au long de l'écriture de ma thèse. Je vous suis reconnaissante de m'avoir fait découvrir la spécialité qui n'est autre que la psychiatrie et de m'avoir insufflé l'idée de cette thèse. Une pensée toute particulière à Mr Denis RICHARD qui est à l'origine du sujet de thèse.

**A l'ensemble de l'équipe de la Pharmacie VASSAL-LERNO,**

**A l'ensemble de l'équipe de la Pharmacie de PONTAILLAC,**

## Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>2</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>4</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>I- LA DEPRESSION :</b> .....	<b>7</b>
A- PRINCIPALE PREOCCUPATION DE SANTE : .....	7
1- <i>Programmes nationaux</i> : .....	7
2- <i>Place du médecin généraliste</i> : .....	8
3- <i>Évolution de l'image de l'hôpital psychiatrique</i> : .....	8
4- <i>Impact de la pandémie</i> .....	9
B- DESCRIPTION : .....	10
C- LES ANTIDEPRESSEURS : .....	12
1- <i>Les tricycliques (TC)</i> : .....	12
2- <i>ISRS</i> : .....	13
3- <i>ISRSNa</i> : .....	15
4- <i>Les IMAO</i> : .....	16
5- <i>Les autres antidépresseurs</i> : .....	18
D- CHOIX ET INSTAURATION DU TRAITEMENT : .....	19
E- MECANISME : .....	20
F- SYMPTOMATOLOGIE : .....	21
G- FACTEURS DE RISQUES DE DEPRESSION : .....	22
1- <i>Évènements de vie</i> : .....	22
2- <i>Vulnérabilité génétique</i> : .....	23
3- <i>Facteurs neurobiologiques</i> : .....	23
4- <i>Le facteur stress</i> : .....	23
<b>II- UNE FORME RESISTANTE DE LA DEPRESSION :</b> .....	<b>24</b>
A- IDENTIFICATION : .....	24
B- VARIABILITE INDIVIDUELLE : .....	24
C- MENTION DE LA ESKETAMINE : .....	26
D- DES TESTS ANIMALIERS DECOULENT DES ESSAIS CLINIQUES SUR HUMAIN : .....	26
E- RENFORCEMENT D'UNE HYPOTHESE : .....	27
<b>III- HISTOIRE :</b> .....	<b>28</b>
A- DE LA MOLECULE : .....	28
B- DE SES ENANTIOMERES : .....	30
C- MECANISME D'ACTION : .....	30
1- <i>Analgesique et anesthésiant</i> : .....	30
2- <i>Antidépresseur</i> : .....	30
<b>IV- SPRAVATO® :</b> .....	<b>32</b>
A- DESCRIPTION : .....	32
1- <i>Renforcement de l'arsenal thérapeutique</i> : .....	32
2- <i>Population cible</i> : .....	32
3- <i>Composition qualitative et quantitative</i> : .....	33
4- <i>Coût de traitement</i> : .....	34

5-	<i>Illustrations du dispositif :</i>	35
B-	MECANISME D'ACTION :	37
C-	EFFETS INDESIRABLES :	39
1-	<i>Modification de la pression artérielle :</i>	40
2-	<i>Effets dissociatifs :</i>	41
3-	<i>Trouble de la conscience :</i>	42
4-	<i>Abus et dépendance :</i>	43
5-	<i>Effets urinaires :</i>	43
D-	CONSIDERATIONS PRE TRAITEMENT :	43
E-	MODE D'ADMINISTRATION :	44
1-	<i>Modalité pré-administration :</i>	44
2-	<i>Protocole d'administration :</i>	45
3-	<i>Observation post-administration :</i>	47
F-	POSOLOGIE :	47
1-	<i>Recommandation de posologie :</i>	47
2-	<i>Séance manquée :</i>	49
3-	<i>Cas d'adaptation de posologie :</i>	49
4-	<i>Population pédiatrique :</i>	50
G-	MODALITE DE PRESCRIPTION :	51
1-	<i>Support de la prescription :</i>	51
2-	<i>Mentions obligatoires :</i>	51
3-	<i>Durée de prescription et de conservation :</i>	52
H-	FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT :	52
I-	CHRONOLOGIE DU SPRAVATO :	53
J-	PLACE DU PHARMACIEN :	54
<b>IV-</b>	<b>COMMISSION DE LA TRANSPARENCE DU 22 SEPTEMBRE 2021</b>	<b>55</b>
A-	FORMULATION D'UNE DEMANDE :	55
B-	PROCEDURE DE REMBOURSEMENT :	55
C-	MISE EN SITUATION :	56
D-	COUVRIR UN BESOIN MEDICAL :	56
E-	ÉTUDES RANDOMISEES :	57
1-	<i>Phases de l'étude :</i>	58
2-	<i>Effectifs :</i>	58
3-	<i>Schémas d'administration :</i>	59
4-	<i>Analyse de la tolérance :</i>	59
5-	<i>Plan de gestion des risques :</i>	60
6-	<i>Le Service Médical Rendu :</i>	60
F-	BILAN DE LA DEMANDE :	61
<b>V-</b>	<b>DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE :</b>	<b>62</b>
	<b>CONCLUSION :</b>	<b>65</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE :</b>	<b>66</b>
	<b>MOTS-CLÉS :</b>	<b>70</b>
	<b>RÉSUMÉ :</b>	<b>70</b>
	<b>RESUME :</b>	<b>70</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AD : Antidépresseur

L'AFNOR : Association Française de Normalisation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPA : Acide  $\alpha$  -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique

AMPAR : Récepteur à l'acide  $\alpha$  -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BDNF : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau

BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHHL : Centre Hospitalier Henri Laborit

COVID : Coronavirus

CT : Commission de transparence

DA : Dopamine

DMS5 : Diagnostic and Statistical Manual or Mental Disorders

ECT : Electroconvulsivothérapie

EDC : Episode dépressif caractérisé

EDM : Episode dépressif majeur

eEF2 : Facteur d'allongement eucaryote 2

FDA : Food and Drugs Administration

FAERS : Adverse Event Reporting System

GABA : Acide  $\gamma$ - aminobutyrique

GSK-3 : Glycogène synthase kinase-3

HAS : Haute Autorité de Santé

HNK : Hydroxynorkétamine

IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRM : Imagerie par Rayonnement Magnétique

ISRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine

ISRSNa : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

K : Kétamine

LSD : Acide lysergique diéthylamide

MADRS : Montgomery Asberg Depression Rating Scale

MOAA/S : Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation.

mTOR : Cible mammalienne de la rapamycine

NA : Noradrénaline

NMDA : N-méthyl-d-aspartate

NMDAR : Récepteur au N-méthyl-d-aspartate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PCP : Phéncyclidine

PGR : Plan de gestion de risque

PIH : Prescription initiale hospitalière

PPI : Pour préparation injectable

RPPS : Répertoire partagé des professionnels de santé

SK : Eskétamine

SMR : Service médical rendu

SNC : Système nerveux central

TDM : Trouble dépressif majeur

TEP : Tomographie par émission de positon

TOC : Trouble obsessionnel compulsif

TSPT : Trouble du stress post traumatique

UNCAM : Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie

5HT : Sérotonine

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: schéma des molécules .....	29
Figure 2: spray du spravato .....	35
Figure 3: explication du dispositif.....	36
Figure 4: mécanisme d'action du spravato .....	38
Figure 5: pourcentage d'élévation de la pression artérielle chez les patients recevant du spravato versus l'antidépresseur.....	40
Figure 6: chronologie de la molécule .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1: signes cliniques.....	21
Tableau 2: facteurs de variabilité individuelle .....	24
Tableau 3: posologie recommandée pour le spravato chez les adultes < 65 ans.....	47
Tableau 4: posologie recommandée pour le spravato chez les adultes > 65 ans.....	48
Tableau 5: posologie recommandée pour le spravato chez les adultes d'origine asiatique.....	50
Tableau 6: phase d'étude ASPIRE.....	58
Tableau 7: effectifs de l'étude ASPIRE .....	58
Tableau 8: évolution des effectifs au cours de l'étude.....	58

## INTRODUCTION

L'eskétagamine est une molécule récemment utilisée dans le traitement de la dépression. Bien que découverte depuis de nombreuses années, elle occupe depuis peu une place principale dans la prise en charge thérapeutique de l'épisode dépressif caractérisé (EDC).

Principale préoccupation de santé, la dépression se caractérise comme un trouble mental fréquent (1) impactant négativement le quotidien des personnes. L'aspect invasif de cette pathologie nécessite un recours à un traitement pharmacologique. Malgré un arsenal thérapeutique conséquent, l'apparition d'une forme dite résistante au traitement menace non seulement l'efficacité des molécules disponibles sur le marché mais également compromet la santé des personnes victimes de cette pathologie. En effet, le risque suicidaire est une conséquence fréquente de la dépression résistante dans sa phase aiguë.

Pour contrer cette menace, les scientifiques et plus précisément les laboratoires Janssen ont mis au point une nouvelle thérapie à base d'eskétagamine nommée Spravato. Son mode d'utilisation nasal unique en son genre, offre une rapidité d'action mais expose à des effets secondaires non négligeables. Ceci, nécessite la mise en place d'un protocole de surveillance en pré et post administration.

Au cours de cette thèse, une première partie sera consacrée à la pathologie dépressive comme une des principales préoccupations de santé. Ensuite, nous détaillerons une forme chronique émergente résistante aux traitements disponibles. Puis, nous nous centrerons sur l'idée d'utiliser un traitement à base d'eskétagamine nommé Spravato pour pallier le problème de résistance. Enfin, nous terminerons sur une analyse des données scientifiques actuelles disponibles.

# **I- La dépression :**

## **A- Principale préoccupation de santé :**

### **1- Programmes nationaux :**

Le trouble dépressif majeur (TDM) est une maladie psychiatrique définie par un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs (EDM) qui perdurent temporellement. Cette pathologie est au cœur des discussions de santé au niveau national avec la Haute Autorité de Santé (HAS) (2) mais aussi à l'international avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Incontestablement, le TDM représente un lourd fardeau pour la santé mentale de la population. D'après les estimations effectuées par l'OMS, 300 millions de personnes présentent cette maladie dans le monde, soit une augmentation de plus de 18% de 2005 à 2015.(3)

Cette pathologie bien qu'elle soit de composante psychiatrique, touche de plus en plus de monde chaque jour et devient même une priorité de santé bien au-delà des frontières françaises. En effet, l'OMS y consacre entre 2013 et 2020 un plan d'action à l'international.(4)

La dépression, un sujet central du programme « psychiatrie et santé mentale » entrepris par la HAS sur les années 2018 à 2023(5). Ce choix de mise en avant fait suite à la statistique établie par le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (octobre 2018) qu'un français sur cinq a souffert ou souffrira de dépression au cours de sa vie. Ces dernières années cette pathologie s'inscrit comme pilier fondateur en termes de prise en charge mais également de dépense de santé. 22,6 milliards d'euros est le montant des dépenses déboursées en 2011 pour la prise en charge des pathologies psychiatriques soit 11% des dépenses totales.(6)

En France, chaque année les statistiques sur la pathologie « dépression » permettent de notifier plus d'un million de prises en charge en ce qui concerne les soins psychiatriques donnant lieu à un coût total de dépense de 13 milliards, ce qui représente en soit 7% des dépenses du régime général en 2010. Au final, selon les estimations de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) entre 10 à 20% des patients tenteront un passage vers l'acte suicidaire.(7) Plus concrètement, les pathologies liées à la psychiatrie sont référencées comme étant les plus importantes en termes de dépense de santé après le cancer et les maladies cardiovasculaires avec un montant de 23,3 milliards d'euros en 2020.(8)

## **2- Place du médecin généraliste :**

Contrairement à ce que l'on peut penser, ce n'est pas le psychiatre mais bien le médecin généraliste avec une fréquence de (58%) qui se retrouve en pole position des professionnels de santé envers qui les français souffrant de mal être psychique se tournent. (9)

Les psychologues ainsi que les psychiatres sont également des professionnels de santé vers lesquels se tournent les patients afin d'exprimer leurs problèmes d'ordre psychique.

Cette pathologie demeure le premier motif de recours aux établissements de santé ayant une autorisation d'activité en psychiatrie. En opposition, il est important de noter que de la majorité de ses consultations au sein d'établissements de santé spécialisés ne découlent pas une hospitalisation dans un secteur psychiatrique.

Afin de mettre en abime cette notion, nous nous sommes basés sur quelques chiffres du Centre Hospitalier Henri Laborit (CHHL) de Poitiers. Le choix du CHHL s'explique de par son statut qui est d'être le centre de référence en psychiatrie et en santé mentale du département de la Vienne (86). Sur le site internet du CHHL, nous retrouvons parmi les chiffres clés de 2017, que sur les 14145 patients suivis en consultations, seulement 2512 sont hospitalisés en temps complet au sein de l'établissement. Autrement dit, 80% de soins sont réalisés en ambulatoire.(10)

## **3- Évolution de l'image de l'hôpital psychiatrique :**

De ce fait, loin est l'époque où la majorité des populations assimilait directement dépression et prise en charge en asile. Il est vrai que le TDM demeure un problème relevant de la psychiatrie mais celui-ci n'est plus perçu et de surcroit réduit à cette spécialité médicale souvent effrayante de par sa représentation au sein de la société. Par sa fréquence toujours plus croissante au sein des foyers, ce sujet auparavant à la limite du tabou se retrouve dans les conversations quotidiennes entre collègues, amis ou même familiales.

Cette libération de parole permet de faciliter le diagnostic et de favoriser une prise en charge adaptée tendant même vers une personnalisation.

#### **4- Impact de la pandémie :**

La crise sanitaire liée au COVID 19 a eu un effet dévastateur indéniable sur la santé mentale au niveau planétaire. Depuis le début de l'année 2020, date clef de l'histoire de la pandémie, des millions de français selon Santé Publique France ont vu leur bien être mental se dégrader considérablement, conduisant nombreux d'entre eux vers une chute inéluctable et incontrôlable perturbant l'ensemble des domaines socio-professionnels. La découverte puis la propagation du virus en masse a été le point de départ de l'ascension de plusieurs sentiments destructeurs pour le bien-être psychologique de notre population et ce bien au-delà d'une dimension nationale. Les restrictions sanitaires dans un contexte inédit ont conduit l'ensemble des individus à revoir leur mode de transport, leur quotidien aussi bien professionnel que personnel, les relations sociales au sens large et parfois même le lien familial qui plus que jamais ont tous été plus que fragilisés. Incontestablement, ce coronavirus, berceau d'un plan de guerre virologique à l'échelle mondiale a engendré un accroissement des états anxieux ou dépressifs. Une étude effectuée courant février 2021 nommée CoviPrev a permis d'observer que 34% des personnes interrogées souffraient d'anxiété ou de dépression. Ce constat éloquent est d'autant plus alarmant au sein de la jeune population. Les confinements successifs ainsi que la pression médiatique ont parasité l'esprit des français à tel point que leur sommeil, leur humeur, leur capacité à gérer le stress se sont vu détériorés.(11)

## **B- Description :**

Selon l’OMS, la dépression peut se définir comme un trouble mental fréquent, caractérisé par une tristesse, une perte d’intérêt ou de plaisir, un sentiment de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l’appétit, une sensation de fatigue ou encore un manque de concentration. (12)

Cette pathologie possède un impact direct sur la capacité des personnes à gérer des situations de la vie de tous les jours. C’est alors qu’un traitement doit être envisagé. La durée du traitement va varier selon si la dépression est dite légère, modérée, sévère voir dans certain cas résistante. En cas d’épisode dépressif, l’activité cérébrale impliquée dans la régulation des émotions est bouleversée et sa dynamique désynchronisée. (13)

La dépression peut évoluer vers une forme résistante ou vers une urgence psychiatrique dans les cas les plus complexes. Elle est qualifiée de résistante dès lors que l’épisode et les symptômes n’ont pas été améliorés malgré deux tentatives de traitements différents par antidépresseurs. (14)

Il est important de distinguer la dépression qui est un trouble dépressif caractérisé de la « déprime ».

En effet, ces deux termes sont souvent confondus alors qu’ils sont en réalité bien distinct l’un de l’autre. La déprime est un moment de blues, de manque d’entrain, de découragement parfois, voire même une baisse de moral dans certains cas.

Il est essentiel de bien avoir à l’esprit que la déprime est passagère c’est-à-dire limitée dans le temps. Elle est souvent décrite d’ailleurs comme un « coup de mou » ou « passage à vide ». (15)

L’amélioration des symptômes est assez rapidement observée chez les patients sans avoir recours à quelconque traitement classé comme antidépresseur.

Cependant, au cours de cette période de mélancolie, la prise de tisane ou de complément alimentaire dans l’objectif de retrouver du tonus est constaté. L’utilisation de tisane composé d’*Hypericum perforatum* plus connu sous le nom de millepertuis pour ses vertus de régulatrice d’humeur est de plus en plus courante ces dernières années.

Ceci est expliqué en partie par le fait que les médicaments contenant du millepertuis ont obtenus une autorisation de mise sur le marché comme traitements à court terme des manifestations qualifiées comme dépressives légères et transitoires.

Bien qu'ils ne contiennent qu'un extrait de plante, ces médicaments ne sont pas dénués d'effets indésirables. Il est donc impératif que l'utilisation de ce produit ne se fasse qu'après avis d'un professionnel de santé.

De plus, nous notons également le recours à des booster de vitalité comme l'incontournable molécule de vitamine C retrouvée dans de nombreux produits en vente libre dans les pharmacies. Toujours en vogue bien qu' ancestrale, cette molécule principalement présente dans les agrumes, reste le leader dans la quête de vitalité.

La prise en charge du patient décrit comme en état de déprime ne peut être jugée de globale qu'avec des conseils avisés et des mesures hygiéno-diététiques. Effectivement, les règles hygiéniques au travers d'une pratique sportive régulière et diététique avec une alimentation variée et équilibrée restent des piliers incontestables dans le maintien en forme.

S'ajoute l'exposition soleil de manière naturelle ou via la luminothérapie pour pallier la sensation de fatigue passagère. Rappelons que la déprime apparaît le plus souvent pendant l'automne ou l'hivers.

Ce phénomène saisonnier est principalement dû à la baisse du temps d'ensoleillement.

Face à ce fléau sanitaire, les experts ont mis au point la thérapie par la lumière scientifiquement appelée luminothérapie. Elle consiste à exposer le visage du patient à une lumière spéciale, intense et blanche. (16) Cette pratique s'effectue en milieu hospitalier et permet dès les premiers jours une amélioration de l'humeur.

La prise de conscience de l'industrie pharmaceutique face à la recrudescence de cette maladie au niveau de la population mondiale a incité divers laboratoires à engager de multiples recherches permettant d'élargir le potentiel thérapeutique des molécules agissant sur cette pathologie qu'est la dépression. On peut notamment citer parmi les principales molécules : les tricycliques, les ISRS, les ISRSNa et les IMAO.

## **C- Les antidépresseurs :**

(17)

### **1- Les tricycliques (TC) :**

#### **a) Produits commercialisés :**

Amitriptilline (LAROXYL®)

Doxépine (QUITAXON®)

Trimipramine (SURMONTIL®)

Imipramine (TOFRANIL®)

Amoxapine (DEFANYL®)

Maprotiline (LUDIOMIL®)

Clomipramine (ANAFRANIL®)

Dosulépine (PROTHIADEN®)

#### **b) Mécanisme d'action :**

Inhibition non sélective de la recapture des neurotransmetteurs tels que la sérotonine (5HT), la noradrénaline (NA), la dopamine (DA) mais se lie également à divers récepteurs post-synaptiques (H1, alpha-adrénergique, cholinergique).

#### **c) Effets indésirables :**

Anticholinergiques centraux : confusion, tremblements des extrémités, convulsions, troubles mnésiques. Et périphériques : sécheresse buccale, trouble de l'accommodation, rétention urinaire, constipation, tachycardie.

Anti alpha1 périphérique : hypotension, tachycardie réflexe, trouble de l'érection, vertige et central : sédation.

Anti H1 : sédation, prise de poids.

**d) Contre-indication :**

Hypersensibilité

Glaucome

Adénome prostatique

Infarctus du myocarde récent

**e) Interactions médicamenteuses :**

IMAO : risque de syndrome sérotoninergique par accumulation de 5HT synaptique.

Médicament abaissant le seuil épileptogène (ISRS, antipsychotique de 1<sup>ère</sup> génération, chloroquine, tramadol...)

Alpha bloquant : risque d'hypotension orthostatique

Médicaments atropiniques : syndrome anticholinergique

Inducteur et inhibiteur enzymatique

**2- ISRS :**

**a) Produits commercialisés :**

Fluoxétine (PROZAC®)

Citalopram (SEROPRAM®)

Escitalopram (SEROPLEX®)

Sertraline (ZOLOFT®)

Fluvoxamine (FLOXYFRAL®)

Paroxétine (DEROXAT®)

**b) Mécanisme d'action :**

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Ils ciblent le transporteur de la sérotonine et permettent la recapture de ce médiateur par le neurone présynaptique d'une façon plus spécifique que les tricycliques. Ils stimulent des récepteurs post synaptiques de façon très réduite par rapport à celle des TC.

**c) Indications :**

Syndrome dépressif modéré ou sévère (1<sup>ère</sup> intention)

Trouble de panique et anxieux généralisé

Phobie sociale

TOC

**d) Effets indésirables :**

Digestifs : nausée, vomissement,

Neurologiques : céphalée, insomnie, somnolence, convulsion, migraine

Endocrinien : hypersudation

Hématologique : perturbation de l'agrégation plaquettaire avec trouble de l'hémostase (risque d'ecchymose)

Hyponatrémie

Allongement de l'espace QT

Saignements

Agitation et levée de l'inhibition suicidaire

Syndrome sérotoninergique

**e) Contre-indication :**

Pour l'Escitalopram et le Citalopram en association avec des médicaments susceptibles d'allonger l'espace QT et notamment avec la plupart des antipsychotique de première génération « neuroleptique typique ».

## **f) Interactions médicamenteuses :**

IMAO : risque de syndrome sérotoninergique

Respecter un délai de 2 semaines entre l'arrêt par IMAO et administration de l'ISRS

Respecter un délai de 1 semaine dans le cas contraire

Tricycliques et autres antidépresseurs pro-sérotoninergiques : risque de syndrome hyper sérotoninergique

Lithium : risque d'hyperlithiémie avec signe de neurotoxicité

Antipsychotique : risques de troubles extrapyramidaux, cardiovasculaire et hématologique

Médicaments allongeant l'espace QT

Triptans : risques sérotoninergiques

Anticoagulants oraux et antiagrégants plaquettaires : risque d'augmentation du temps de saignement avec hémorragies

Diurétiques : risque d'hyponatrémie surtout chez le sujet âgé (fatigue, sédation, confusion mentale)

## **3- ISRSNa :**

### **a) Produits commercialisés :**

Venlafaxine (EFFEXOR®)

Milnacipran (IXEL®)

Duloxétine (CYMBALTA®)

### **b) Mécanisme d'action :**

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ils n'ont pas d'action directe sur les récepteurs post-synaptiques par conséquent ils bénéficient d'un profil de tolérance satisfaisante et partagent beaucoup d'effets indésirables avec les ISRS.

### **c) Indications :**

Syndrome dépressif modéré ou sévère (1<sup>ère</sup> intention)

Trouble anxieux généralisé, trouble de panique

Phobie sociale

**d) Effets indésirables :**

Peu d'effets anticholinergiques

Noradrénergique périphérique : hypertension artérielle

Effet sérotoninergique périphérique : nausée, vomissement

Effet antiH1 central : sédation, étourdissement, céphalée

Levée de l'inhibition suicidaire

Saignements

Troubles sexuels

Hyponatrémie

**e) Contre-indication :**

Hypersensibilité

Insuffisance rénale et hépatique

Hypertension artérielle non contrôlée

**f) Interaction médicamenteuse :**

IMAO : syndrome sérotoninergique

Inhibiteur du CYP 2D6 (Quinidine, Paroxétine, Bupropion) pouvant faire augmenter ses taux sériques avec risque iatrogène.

**4- Les IMAO :**

**a) Produits commercialisés :**

Il existe les IMAO non sélectifs et non réversibles comme l'Iproniazide (MARSILID®) et l'IMAO sélectif A et réversible Moclobémide (MOCLAMINE®).

### **b) Mécanisme d'action :**

Isoniazide : inhibition de la monoamine oxydase A (empêche la dégradation de la noradrénaline et de la sérotonine) et inhibition de la monoamine oxydase B (empêche la dégradation de la dopamine).

Moclobémide : inhibition de la monoamine oxydase A (empêche la dégradation de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine).

### **c) Indications :**

- Dépression accompagnée d'hypersomnie
- Si échec des antidépresseurs usuels

### **d) Effets indésirables :**

Isoniazide :

Effet anticholinergique

Fluctuation de la tension artérielle

Hépatite cytotoxique

Psychotonique : insomnie, tentative de suicide, inversion de l'humeur, délire

Moclobémide :

Troubles digestifs

Hépatite sévère

Levée de l'inhibition suicidaire

### **e) Contre-indication**

Produits riches en tyramine et tryptophanes :

Fromage, extrait de levure, foie de volaille, chou, bière, chocolat. → Cheese effect +++ : potentialisation de l'activité sympathomimétique des amines biogènes et notamment de la tyramine.

L'effet se traduit par la survenue brutale de crises hypertensives fulminantes avec des céphalées occipitales, palpitations cardiaques, tachycardie ou bradycardie, et parfois associées à une douleur angineuse, raideur méningée, photophobie, troubles digestifs, sueurs et mydriase.

Insuffisance hépatique ou Phéochromocytose (Isoniazide)

État confusionnel aigu (Moclobémide)

#### **f) Interaction médicamenteuse :**

- Ne pas associer avec d'autres antidépresseurs
- Les triptans : crises hypertensives
- Les sympathomimétiques indirects (phényléphédrine, éphédrine, méthylphénidate).

### **5- Les autres antidépresseurs :**

#### **a) Produits commercialisés :**

Miansérine (ATHYMIL®)  
(NORSET®)  
(BRINTELLIX®)

Tianeptine (STABLON®)  
Agomélatine (VALDOXAN®)

Mirtazapine  
Vortioxétine

#### **b) Mécanisme d'action :**

Principalement antagonistes des récepteurs sérotoninergiques spécifiques.

#### **c) Indication :**

Syndrome dépressif.

#### **d) Effets indésirables :**

Troubles digestifs

Hépatites

**e) Contre-indication :**

Hypersensibilité

IMAO

Insuffisance hépatique

**f) Interaction médicamenteuse :**

Inducteur enzymatique

L'alcool qui majore l'effet sédatif de la Miansérine et de la Mirtazapine.

**D- Choix et instauration du traitement :**

Le choix entre ces différentes familles d'antidépresseurs dépend de plusieurs facteurs. En effet, ce type de traitement est personnalisé et personnalisable selon le patient. Parmi les facteurs, on retrouve notamment les antécédents, symptômes, comorbidités. A ceci s'ajoute le critère pharmacologique c'est-à-dire l'existence de contre-indication ou d'interaction entre les traitements pris par le patient et la notion de tolérance.

Le traitement est basé sur un schéma thérapeutique précis contenant une phase dite d'attaque suivi d'une phase dite de consolidation.

Tout d'abord, la phase dite d'attaque portant sur six à douze semaines pour traiter la partie dite aiguë de la dépression. Elle consiste à prendre de manière continue c'est-à-dire sans interruption et régulière autrement dit quotidienne, le médicament prescrit. Attention, l'efficacité n'est pas immédiatement perçue par le patient il faut l'en informer. En effet, l'amélioration des symptômes s'observe autour de la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement(7)

C'est à ce moment précis que surviennent également les effets indésirables pouvant conduire à une modification voire un changement de traitement. Notons qu'il est vivement recommandé chez les patients présentant un haut risque de suicide l'introduction conjointe à l'antidépresseur, d'une benzodiazépine à visée anxiolytique lors des deux premières semaines de traitement. Cette thérapie concomitante a pour but de réduire le risque de suicide lié à l'introduction de l'antidépresseur.

Au cours de la phase d'attaque du traitement les effets bénéfiques ne sont pas observables avant deux voir même trois semaines, ainsi le risque suicidaire n'est pas pallié. C'est dans ce but précis que la benzodiazépine anxiolytique est prescrite afin de réduire l'anxiété générale ressentie par le malade.

Ensuite, vient la phase dite de consolidation ou la prise du médicament est prolongée sur 4 à 9 mois. Cette dernière consiste à maintenir le bénéfice et réduire le risque de rechute.

## **E- Mécanisme :**

Le mécanisme d'action de la dépression est un mystère qui demeure non élucidé actuellement. Les chercheurs n'ont pas réussi à identifier avec exactitude le processus.

Cependant, une hypothèse est posée sur un possible appauvrissement en substances chimiques appelés « neurotransmetteurs » servant de messagers au cerveau.

Le pédopsychiatre Jean Luc Martinot, directeur de recherche Inserm, et son équipe de l'École Normale Supérieure de Paris-Saclay ont étudié le cerveau d'adultes atteints de troubles majeurs dépressifs dit TDM. (13)

Les chercheurs ont mis en relation la sévérité et les types de symptômes éprouvés avec la variation de la fonction cérébrale dans le temps, grâce à un modèle mathématique innovant appelées « chronectome ». Ce système permet l'identification des régions du cerveau qui sont couplées à partir d'images prises par résonnance magnétique fonctionnelle à l'état de repos.

Pour effectuer cela, les patients concernés sont soumis à un examen médical d'imagerie par résonnance magnétique plus connu sous le nom de IRM. L'analyse cérébrale a permis d'identifier un fonctionnement anormal de cinq connections cérébrales et donc une activité réduite de ces zones.

Sont concernés : Le réseau limbique ici liée à l'intensité de la tristesse ressentie par le patient. La jonction fronto-pariétale moteur des pensées négatives et des impacts physiques de ces dernières à savoir le manque de motivation, de sommeil, de vitalité et d'appétit.

La resynchronisation des communications dans ces zones particulières du système cérébral pourrait dans les années à venir constituer un pan de recherche pour de nouvelles stratégies thérapeutiques.

## F- Symptomatologie :

La dépression se manifeste généralement par un sentiment de profonde tristesse ou d'une humeur dépressive qui persiste sur une période d'au moins deux semaines. S'ajoute à cela d'autres signes cliniques caractéristiques comme(18) :

*Tableau 1: signes cliniques*

Modification de l'humeur :	Troubles de la pensée :	Manifestations physiques :
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution souvent brutale de l'intérêt et/ou du plaisir</li> <li>- Déconcentration, indécision</li> <li>- Cafard</li> <li>- Tristesse permanente</li> <li>- Envie incontrôlable de pleurer</li> <li>- Irritabilité</li> <li>- Perte total d'intérêt pour des activités habituelles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perte de la confiance en soi</li> <li>- Baisse de l'estime de soi</li> <li>- Sentiment de culpabilité</li> <li>- Impuissance</li> <li>- Idées noires ou suicidaires</li> <li>- Anxiété ou inquiétude excessive</li> <li>- Perte de mémoire</li> <li>- Incapacité de prendre des décisions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agitation ou ralentissement</li> <li>Psychomoteur</li> <li>- Trouble du sommeil</li> <li>- Modification de l'appétit</li> <li>- Maux de dos,</li> <li>- Maux de tête</li> <li>- Maux de ventre</li> <li>- Fatigue</li> <li>- Perte d'énergie</li> <li>- Douleurs diffuses</li> <li>- Perte de désir sexuel</li> </ul>

Cette liste référence les symptômes les plus fréquents, par conséquent, la liste n'est pas exhaustive. Cette maladie possède de multiples facettes rendant le diagnostic encore plus complexe. Dans certains cas, la personne malade est victime d'un sentiment d'inutilité couplé à celui d'impuissance. Les idées noires apparaissent et s'intensifient pouvant la conduire au suicide.

L'ensemble de ces symptômes impactent fortement le quotidien des personnes touchées. Ils représenteraient même le premier facteur de morbidité et d'incapacité dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (3)

L'entourage joue un rôle phare dans la prise en charge de la dépression en repérant certains changements dans la vie quotidienne de la personne.

Prenons l'exemple d'un arrêt brutal de l'exercice physique et perte d'intérêt manifeste pour l'activité pourtant jusqu'à ce jour si important au bien-être de l'individu concerné.

Les signes d'appel du syndrome dépressif sont spécifiques à la personne et à son âge. Un enfant aura plus tendance à développer une anxiété inhabituelle, un comportement violent ou une phobie scolaire alors qu'un adolescent sera quant à lui poussé à adopter des comportements et des consommations à risques.

Chez le sujet âgé la dépression est marquée par un repli sur soi et le refus de l'aide d'une tierce personne. Il est courant de signaler au sein de cette population vieillissante, une recrudescence d'expression de plaintes physiques.

Les scientifiques tentent de nos jours, d'identifier la raison pour laquelle certaines personnes sont plus vulnérables que d'autres face à la dépression c'est le cas notamment des femmes, des personnes sans emplois ou avec des difficultés économiques. Il est primordial de faire une analyse détaillée du contexte familial, professionnel, voir même économique afin d'identifier précisément les facteurs déclenchants.

## **G- Facteurs de risques de dépression :**

### **1- Évènements de vie :**

Les situations de vies plus particulièrement tels que le décès d'un proche, la perte d'un emploi voire une séparation sont associés à un risque accru de dépression. On peut également mentionner les divers traumatismes subis par les personnes tout au long de leur vie.

Les facteurs de risques liés à l'individu peuvent avoir pour départ une enfance difficile à cause de violence physiques ou de harcèlement scolaire. Cela peut survenir un peu plus tard, au cours de l'adolescence au travers des déceptions amoureuses ou refus d'emplois ou d'apprentissage. A l'âge adulte d'autres problèmes apparaissent tout aussi anxiogènes comme les perturbations dans la relation intraconjugale, les responsabilités parentales ou encore les enjeux professionnels. Le rythme de vie effréné imposé à l'individu, répété de jour en jour impacte négativement son humeur pouvant rapidement devenir délétère. Cependant notons qu'il n'existe pas toujours de facteurs déclenchants possiblement identifiables chez les sujets atteints de trouble de l'humeur. (19)

## **2- Vulnérabilité génétique :**

Selon des données épidémiologiques, un individu dont l'un des parents a des antécédents de troubles dépressifs à deux fois plus de risque de présenter à son tour un syndrome dépressif au cours de sa vie.

Un mécanisme de transmission génétique a été identifié, l'origine est un gène codant pour le transporteur de la sérotonine ou pour un facteur essentiel à la prolifération, différenciation et la survie des neurones nommé BDNF signifiant Brain Derived Neurotrophic.

L'impact de ses gènes dans l'étiologie de la maladie reste limité, la dépression demeure d'origine plurifactorielle.

## **3- Facteurs neurobiologiques :**

Les cellules cérébrales appelées neurones communiquent entre elles via des molécules dit neurotransmetteurs. Un défaut de neurotransmission médié par les molécules de sérotonine, de noradrénaline ou encore de dopamine a longtemps été considéré comme le mécanisme principal dans l'origine de la dépression. En réalité pour expliquer la maladie, il faut s'attarder sur les mécanismes concomitants.

L'équilibre entre le glutamate et le GABA est également considéré comme déterminant. Cette balance entre les deux neurotransmetteurs influe sur la sécrétion du facteur BDNF expliqué ci-dessus en altérant la neuro-plasticité au niveau de l'hippocampe du patient déprimé. L'anomalie repose sur une incapacité à former de nouveaux neurones dans cette région cérébrale. Ainsi l'hippocampe s'en retrouve appauvri.

## **4- Le facteur stress :**

Lors d'une exposition à un stress dit chronique un système de réponse dépendant de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien se voit désorganisé en sécrétant un taux anormalement élevé de cortisol. Ce phénomène est qualifié comme étant neurotoxique puisqu'il conduit à une dégénérescence neuronale dans la région cérébrale de l'hippocampe. Ce mécanisme rejoint le mode de fonctionnement décrit avec les facteurs neurobiologiques.

## II- Une forme résistante de la dépression :

### A- Identification :

Parmi les quelques 300 millions de personnes victimes de dépression(20) toutes tranches d'âge confondus, environ 1/3 présentent une forme dite résistante. Ce chiffre rapporté par l'OMS en 2017 met en lumière le poids de ce fardeau ainsi que la dissémination de ce trouble mental à l'échelle internationale. Pour que la pathologie soit qualifiée comme résistante, il faut qu'il demeure une inefficacité thérapeutique observée après l'introduction d'au moins deux classes d'antidépresseurs souvent représentés par les ISRS et les ISRSNa.

L'inefficacité de ses derniers s'identifie sur les idées suicidaires des patients souffrant de dépression sévère parce qu'elles demeurent persistantes. Face à cette découverte déconcertante, il est primordial d'avoir recours à de nouveaux agents thérapeutiques.

### B- Variabilité individuelle :

La variabilité individuelle est un paramètre très important dans la prise en charge de la dépression résistante puisqu'il permet d'expliquer pourquoi la réponse à un médicament, son efficacité ou toxicité est variable d'un individu à un autre.

Cette variabilité interindividuelle peut être expliquée par des facteurs environnementaux, les facteurs individuels et les « omiques ». (21)

Tableau 2: facteurs de variabilité individuelle

Facteurs environnementaux	Facteurs individuels	Facteurs omiques
Nutrition	Age	Génome
Interaction moléculaire	Sexe	Métabolisme
Style de vie	IMC	Microbiome
Rythme circadien	Co morbidité	
Compliance	Antécédents familiaux	

Devant la multitude de choix thérapeutique et la variabilité individuelle grandissante, la prise en charge de la dépression évolue vers une nouvelle optique qui n'est autre que la personnalisation du traitement. L'objectif est clair, identifier les marqueurs de réponses aux traitements qui servent à choisir du premier coup la bonne stratégie thérapeutique et ce pour chacun des patients.

La démarche consiste à identifier les répondeurs et les non répondeurs, améliorer le taux de patients en rémission, adapter la dose en fonction du métabolisme du patient et prévenir les effets secondaires.

Son but dans la psychiatrie est d'utiliser un test génétique pour optimiser la prise en charge des patients ou les effets secondaires des médicaments.

Les recommandations thérapeutiques suite à la réalisation d'un test de pharmacogénétique peuvent conduire à débiter le traitement optimal plutôt qu'un choix « classique » de première intention. Il y a aussi des recommandations de commencer à une dose plus élevée (cas répondeur/non répondeur), ou pour certains cas de commencer à une dose beaucoup plus faible que celle recommandée du fait du risque d'évènements indésirables.

Pour cela, des analyses spécifiques neurologiques visant à comparer l'activation ou non de région cérébrale impliquée dans la réponse émotionnelle ont été effectuées. De cette recherche en résulte l'idée qu'une hypoactivité du cortex insulaire serait un facteur de risque d'échec thérapeutique. Par opposition, une hyperactivité de cette même région cérébrale se révèle comme un facteur prédictif d'une rémission.

A cette première explication de la variabilité individuelle, s'ajoute des gènes dont le polymorphisme influence probablement le mécanisme pharmacocinétique des médicaments utilisés dans le traitement de cette pathologie névrotique.

## **C- Mention de la eskétamine :**

Ce n'est qu'au cours de ses dernières années que l'utilisation de la molécule de kétamine et de son énantiomère eskétamine suscite réellement un intérêt thérapeutique.

L'SK qui est le S-énantiomère de la kétamine a été récemment approuvé par l'administration américaine chargée du médicament la Food and Drug Administration plus connu sous l'acronyme FDA.

Cette molécule attire l'attention de nombreux psychiatres dans le monde parce qu'elle produit des effets antidépresseurs robustes chez les patients souffrant de résistance au traitement.

La découverte des effets antidépresseurs de kétamine est l'une des avancées les plus importantes du dernier demi-siècle puisqu'elle n'a pas été développée à l'origine pour cette indication. Il a fallu une longue et envoutante période d'enquête scientifique pour que les cliniciens et les chercheurs décèlent son effet antidépresseur à action rapide.

Tout d'abord utilisée pour ses effets anesthésiants en chirurgie, puis pour son action antalgique, la kétamine à au travers des siècles été très convoitée pour ses multiples atouts séduisant diverse classe sociale. Son action antidépressive ne s'est révélée qu'uniquement dans un deuxième temps.

## **D- Des tests animaliers découlent des essais cliniques sur humain :**

Les rongeurs sont les premiers animaux utilisés à des fins expérimentales. De la kétamine et son énantiomère S leur sont injectés après leur avoir volontairement provoqués divers traumatismes afin d'en identifier les effets. A l'intérieur de ces modèles, l'activité de la eskétamine comme antidépresseur est jugée inférieure par comparaison à celle de l'imipramine. Malgré de nombreuses études prônant l'effet antidépressive de la eskétamine chez les rongeurs, le potentiel psychomimétique ainsi que les effets secondaires indésirables ont également été identifiés.

Suite à cela des études sur la population ont vu le jour. Des essais cliniques en double aveugle randomisés à un placebo contre kétamine ont cherchés à évaluer les effets bénéfiques sur la dépression.

Après une seule injection dose intraveineuse de 0,5 mg/kg de eskétamine des améliorations significatives des symptômes plus particulièrement des idéations suicidaires chez les patients dépressifs résistants au traitement. Il est également identifié que la perfusion répétée de la kétamine S est importante pour le traitement dit d'entretien de la dépression. Les scientifiques ont suggéré que l'administration deux ou trois fois par semaine d'énantiomère S de la kétamine à une dose de 0,5 mg/kg était suffisante pour maintenir une efficacité pendant 15 jours. Actuellement, les données à long termes sur l'efficacité de la molécule demeurent manquantes.

En 1997, les scientifiques FX Vollenweider et FL Leenders ont réalisés une étude sur le métabolisme du glucose cérébral chez l'humain après injection des énantiomères S et R de la kétamine. Au cours de leur expérience ils ont pu observer que la (S)-kétamine contrairement à la (R)-kétamine a produit des réactions psychotiques comme la dépersonnalisation et des hallucinations.

Ces chercheurs ont ensuite effectué une tomographie par émission de positrons (TEP scan) leur permettant d'observer l'utilisation du glucose cérébral de ces deux énantiomères dans des zones bien spécifiques telles que le thalamus et le cortex frontal.

Avec l'(S)-kétamine s'observe une nette augmentation de l'utilisation alors que ce phénomène n'est pas observable avec la (R)-kétamine.

Ces résultats sous-entendent qu'uniquement l'énantiomère S a aidé à l'apparition d'effets secondaire aigus de la kétamine. (20)

## **E- Renforcement d'une hypothèse :**

C'est suite aux essais de perfusion de kétamine effectués au cours des années 90, chez des patients souffrant de dépression résistante au traitement et dont les symptômes impactent considérablement la qualité de vie que les scientifiques envisagent une prouesse thérapeutique. Ce projet scientifique équivaut à la conception d'une nouvelle molécule commercialisée sous la dénomination Spravato®.

### **III- Histoire :**

#### **A- De la molécule :**

L'Histoire de la kétamine molécule mère de la eskétamine remonte à l'an 1962. En effet, la kétamine a été synthétisée par un scientifique américain appelé Calvins Stevens. C'est au sein du laboratoire pharmaceutique Parke-Davis situé à Détroit aux Etats-Unis, que Mr Stevens synthétise la kétamine à partir de la phéncyclidine (PCP). Cette découverte fait suite aux problématiques soulevées par l'utilisation de la PCP en anesthésie compte tenu de ses effets indésirables de psychose et de dysphorie observés chez les patients. Lors d'investigations et d'expérimentations avec les différents dérivés de la PCP, la kétamine (K) a alors été synthétisée.

La kétamine possède de multiples propriétés telles que psychodysleptique, hallucinogène et dissociative. Rapidement après, les Dr Edward Domino et Dr Guenter Corssen ont réalisé la première étude sur les effets de la K. Lors de cette étude, elle est administrée pour la première fois en 1964 à des détenus dans un centre carcéral du Michigan aux États-Unis où ses effets dissociatifs et anesthésiants de court terme sont observés. Peu de temps après, la kétamine est validée à des fins thérapeutiques comme analgésique et anesthésique. Ses propriétés uniques en matière de soulagement de la douleur et de sédation feront l'objet en 1966 d'un dépôt de brevet pour son utilisation humaine.

Revirement de situation dans les années 70, de nouveaux effets de la kétamine sont non seulement identifiés mais aussi signalés aux autorités américaines. Des patients ayant subi une intervention chirurgicale sous kétamine ont rapporté qu'elle induisait un état unique de conscience altérée décrite comme déconnectée. Malgré ce constat, la molécule demeure approuvée par la Food and Drug administration (FDA) aux États-Unis.

Depuis les années 90, les cas d'abus et de détournement de la kétamine se multiplient. Cette molécule aux effets euphoriques devient rapidement la nouvelle drogue populaire. Les principaux consommateurs sont des toxicomanes qui l'utilisent à des fins de défonce mais l'émergence progressive d'un usage récréatif est observée dans un contexte festif.

En effet, c'est plus précisément au sein des cercles techno alternatifs que se propage une image dite attrayante de la kétamine.

Cette dernière peut être consommée sous différentes formes selon les effets recherchés. Sous forme de poudre, elle est sniffée pour ses vertus hallucinogènes proches du LSD (acide lysergique diéthylamide). Par voie orale ou en injection intramusculaire voir intraveineuse pour les amateurs de sensation forte en quête de son pouvoir sédatif et antidouleur puissant. Ce phénomène attire très rapidement l'attention des autorités sanitaires qui mettent en place une surveillance étroite de ses utilisations avant d'inscrire en 1997 la kétamine sur la liste des stupéfiants. (22)

Après plus d'un demi-siècle de commercialisation, la kétamine occupe toujours une place unique dans l'arsenal médical des anesthésistes ou des cliniciens traitant la douleur. Face à une telle importance thérapeutique, les scientifiques se sont intéressés à sa structure chimique ainsi qu'à son mécanisme d'action. Au cours de leur recherche, les laborantins ont concentré leur attention sur les énantiomères de la K.

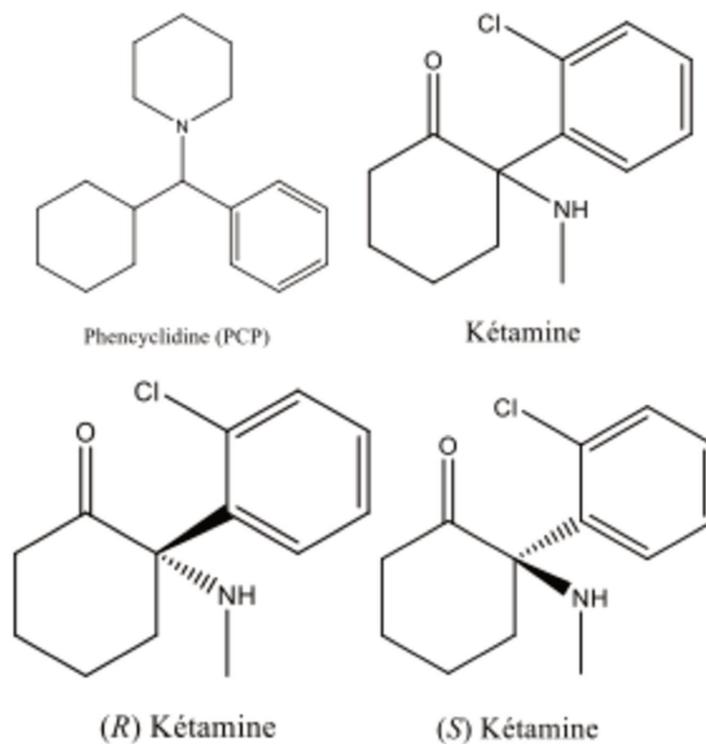


Figure 1: schéma des molécules

## **B- De ses énantiomères :**

Il existe deux isomères optiques de la 2-(2chlorophényl)-2-5méthylamino)-cyclohexanone kétamine : S(+) kétamine et R(-) kétamine. Cliniquement, la puissance anesthésique du S énantiomère est approximativement de 3 à 4 fois celle du R énantiomère. Ceci est expliqué par une affinité plus élevée de ce dernier aux sites de liaisons de la phencyclidine sur les récepteurs de la *N*-méthyl-*D*-aspartate (NDMA). (23)

## **C- Mécanisme d'action :**

### **1- Analgésique et anesthésiant :**

La kétamine entretient des interactions avec différents récepteurs situés au niveau du cerveau. L'activité la plus connue s'effectue avec les récepteurs de la *N*-méthyl-*D*-aspartate (NDMA). En effet par son action inhibitrice exercée sur ses récepteurs la kétamine combine les propriétés anesthésiante et analgésique.

D'autres cibles pharmacologiques présumés de la kétamine à faible affinité ont été décelés, tels que l'acide  $\gamma$ -amynobutyrique (GABA), la dopamine, la sérotonine, sigma, les opioïdes. De plus, récepteurs cholinergiques, ainsi que canaux cycliques à crénelage de sodium et à hyperpolarisation activées par nucléotides cycliques ont été cités par les chimistes.

### **2- Antidépresseur :**

La kétamine exerce une action principale en étant un inhibiteur synaptique ou GluN2B-sélective extra-synaptique du récepteur *N*-méthyl-*D*-aspartate (NMDAR). Elle peut être ainsi inhibitrice des NMDARs qui sont localisés sur les interneurons GABAergiques, elle effectue également une action inhibitrice de l'éclatement des neurones latéraux dépendant du NMDAR. Cependant on peut lui notifier une action inverse via l'activation du récepteur de l'acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique. Les scientifiques ont entamé actuellement une réflexion sur les potentiels liens existants entre les actions antidépresseurs de la kétamine et les mécanismes en aval régulant la plasticité synaptique.

Leurs travaux portent aussi sur une analyse pointue des mécanismes d'actions de la molécule sur le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), ainsi que sur le facteur d'allongement eucaryote 2 (eEF2), mais encore de la rapamycine (mTOR) et la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3).

Les mécanismes qui ne comportent pas d'inhibition directe du NMDAR, y compris un rôle pour l'énantiomère de kétamine (R)-kétamine et les métabolites de l'hydroxynorkétamine (HNK), plus précisément (2R,6R)-HNK, sont également abordés.(24)

Notons que les processus proposés de l'action de la kétamine ne sont pas mutuellement exclusifs et peuvent agir de manière complémentaire pour exercer des changements aigus dans la plasticité synaptique. Ceci conduisant à un renforcement des synapses excitatrices, qui sont nécessaires pour les actions comportementales antidépressives. La compréhension des interactions moléculaires qui sous-tendent les actions antidépressives de la kétamine sera inestimable pour l'identification des cibles, ce qui favorisera le développement de pharmacothérapies nouvelles efficaces. Ceci dans l'optique de prochaine génération de traitement contre une pathologie, touchant un peu plus chaque jour de nombreuses personnes.

## **IV- Spravato® :**

### **A- Description :**

#### **1- Renforcement de l'arsenal thérapeutique :**

L'arsenal thérapeutique des EDM qualifiés de résistants se voit considérablement renforcé grâce à l'apparition d'une nouvelle spécialité nommée Spravato®. Commercialisé par les laboratoires Janssen appartenant au groupe pharmaceutique américain Johnson et Johnson cet antidépresseur de nouvelle génération est présenté sous forme de pulvérisation nasale. La molécule à base de kétamine a pour cible la prise en charge de la dépression résistante modérée à sévère plus précisément après l'échec d'au moins deux ADs différents.

Pour rappel, chaque année, près de 800.000 personnes meurent en se suicidant.

Le suicide est la deuxième cause de mortalité chez les 15-24 ans, selon les données fournies par l'OMS. (25)

Moins de la moitié des personnes malades bénéficient des traitements adéquats. C'est dans le but de réduire le taux de mortalité évitable que le Spravato® s'inscrit au registre thérapeutique.

#### **2- Population cible :**

Ainsi, les laboratoires Janssen mentionnent comme population cible en premier lieu, les personnes ne répondant pas positivement aux traitements conventionnels c'est-à-dire 1/3 des patients souffrant de dépression. En second lieu, les patients à haut risque suicidaire qui sont éligibles au protocole thérapeutique de par l'extrême rapidité de la molécule en termes d'effet puisqu'ils sont observables dans les jours qui suivent l'administration.

### **3- Composition qualitative et quantitative :**

Face à une pathologie suicidaire, la prise en charge se devait d'être réactive et immédiate. C'est pourquoi, l'idée d'une administration par voie nasale s'est trouvée justifiée du fait d'une vaste et forte vascularisation du nez. Ainsi, la molécule de Spravato offre une biodisponibilité élevée permettant un délai d'action extrêmement rapide pouvant être qualifié de quasi immédiat.

Cependant, cet effet a pour conséquence de ne pas perdurer dans le temps. En effet au bout de deux à trois jours post administration, la concentration du produit dans le corps est semblable à celui d'un antidépresseur classique utilisé par voie orale. C'est sur cet aspect pharmacocinétique que les scientifiques se sont basés pour la recommandation d'utilisation du produit, à savoir co administré avec un antidépresseur par voie orale pendant toute la durée du traitement.

Ce spray nasal se présente sous la forme d'un flacon en verre de 2 mL de contenance avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle. Ce dernier, contient du chlorhydrate d'SK équivalent à 28mg de eskétamine auxquels s'ajoute des excipients parmi lesquels nous retrouvons : L'acide citrique monohydraté, l'édétate disodique, l'hydroxyde de sodium ou encore de l'eau PPI. (26)

Le protocole de soin se compose de plusieurs séances, la fréquence des séances dépend de la prise en charge : (27)

**Dépression nécessitant un traitement immédiat du fait du risque suicidaire élevé aussi nommée urgence psychiatrique :** Traitement à court terme avec des séances 2 fois par semaine pendant 4 semaines

**Dépression résistante :** Traitement en 3 phases : une première dite d'introduction avec des séances 2 fois par semaine pendant 4 semaines puis une deuxième phase dite d'entretien avec des séances à un rythme de 1 fois par semaine sur 4 semaines supplémentaires enfin une troisième et dernière phase à une fréquence de 1 fois/semaine ou une fois toutes les 2 semaines pouvant aller jusqu'à 6 mois.

Le but de cette administration répétitive est de renforcer l'effet thérapeutique du traitement et d'éviter au maximum les résistances en étalant les cures sur plusieurs semaines.

Il est important de laisser un laps de temps entre deux administrations afin de laisser au patient et plus particulièrement à son corps la possibilité de s'adapter à l'SK.

#### **4- Coût de traitement :**

Le traitement par Spravato engendre une dépense pour l'assurance maladie considérablement onéreuse. Toutefois, il est important de noter que ce prix dépend de l'âge et de la durée du traitement.

Prenons l'exemple d'un patient traité sur six mois selon le schéma thérapeutique suivant :  
Deux doses par semaines sur quatre semaines puis réduction de posologie à une dose semaine sur vingt semaines, avec un dosage le plus haut de 84 mg sur l'ensemble de ces périodes. Notons que cette dose de 84 mg correspond à 3 flacons de Spravato.

Calculons le nombre de flacons utilisés sur six mois pour un patient :

$3 \times 2 \times 4 = 24$  flacons utilisés durant la phase d'induction

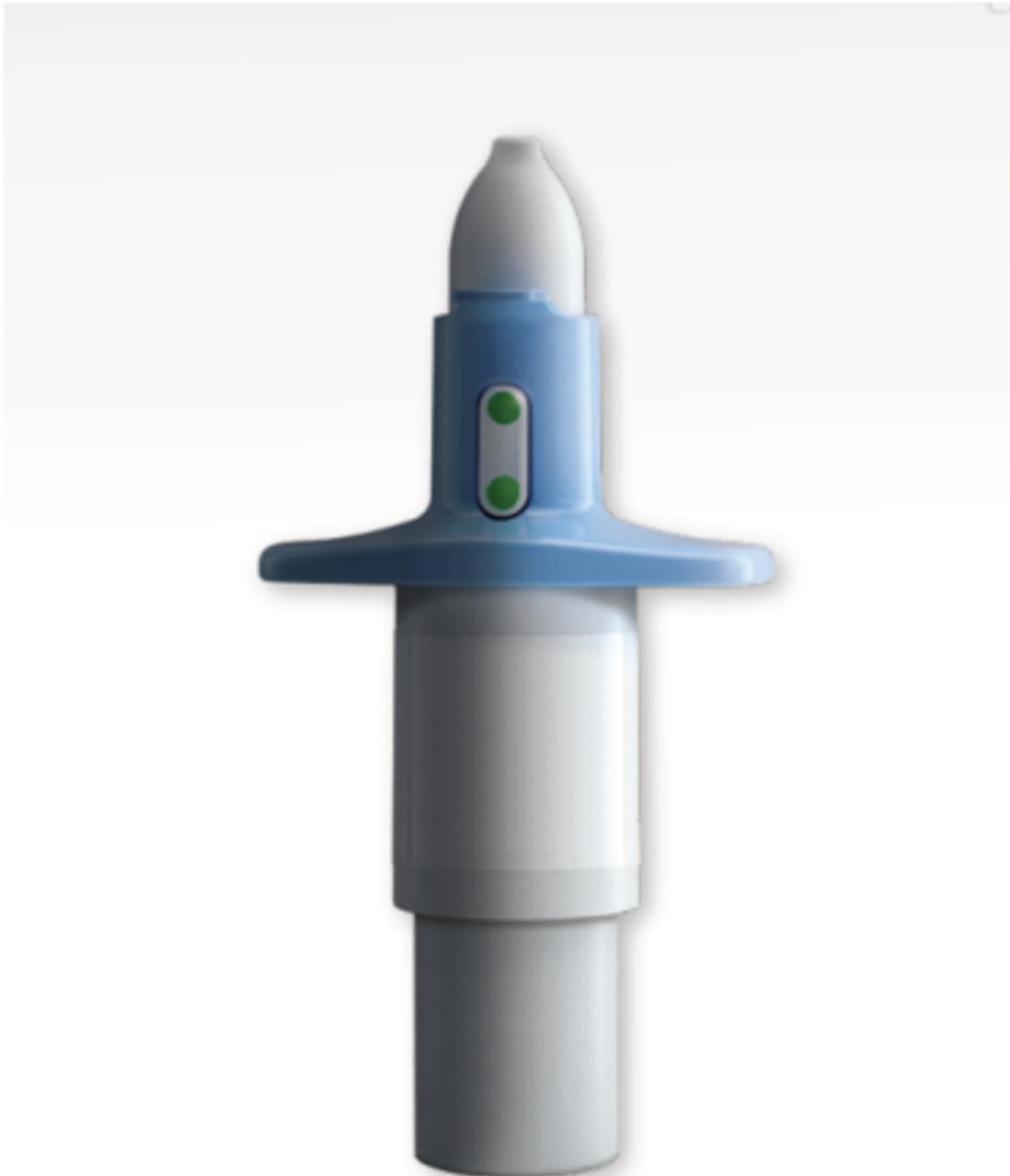
$3 \times 20 = 60$  flacons utilisés durant la phase d'entretien

Soit au total 84 flacons dont le prix à l'unité approche les 262 euros ( $84 \times 262 = 22\,000$  euros).

Ce qui nous démontre le coût très onéreux de plus de 22 000 euros par patient. Or au sein d'un service, on peut facilement comptabiliser entre cinq à dix patients éligibles pour cette thérapeutique. Ceci soulève une problématique budgétaire au sein des services de santé mais inévitable face à la situation clinique du patient.

**5- Illustrations du dispositif :**

(28)



Pas à l'échelle

*Figure 2: spray du spravato*

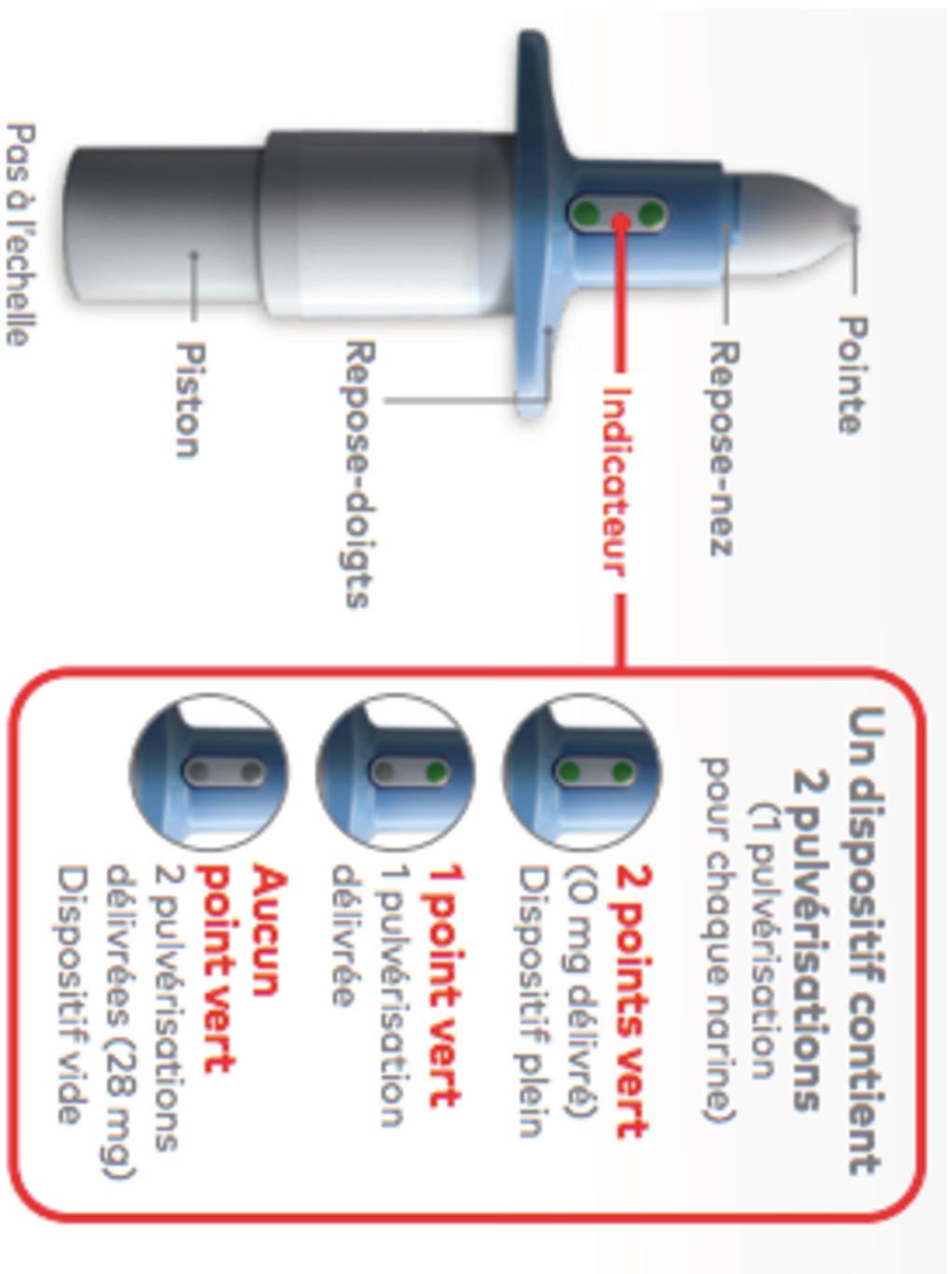


Figure 3: explication du dispositif

## **B- Mécanisme d'action :**

Ce médicament possède un mode d'action totalement différent des ADs conventionnels (29) qui jouent le plus souvent sur le neurotransmetteur sérotoninergique qui est le plus connu alors que la Sk va moduler un neurotransmetteur nommé le glutamate.

En effet, ce spray nasal cible les récepteurs du glutamate, en exerçant une action antagoniste non sélective et non compétitive des récepteurs à la N-méthyl-D-aspartate (NMDA), qui sont des récepteurs ionotropiques au glutamate. Ces récepteurs au NMDA se trouvent au niveau d'un interneurone GABAergique qui normalement exerce une action inhibitrice. L'action de l'SK va inhiber l'inhibition naturelle du GABA.

Ceci entraîne une activation de la production de glutamate. Au niveau de la fente synaptique, un taux résiduel de glutamate va stimuler l'activation des récepteurs AMPAR (acide  $\alpha$  - amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique) post synaptique ayant pour impact une augmentation de la transmission du signal neurotrophique.

Afin de mieux comprendre la subtilité de l'action de l'eskétamine sur les récepteurs NDMA des interneurons GABAergiques, il faut se replonger sur le mécanisme structurel des récepteurs au glutamate.

Les NMDAR sont des récepteurs à canaux calciques composés de 7 sous-unités. Dans sa conformation fermée, il est bloqué par un ion magnésium obstruant le passage du calcium.

Cette configuration fermée du canal calcique permet la libération du GABA inhibiteur. Afin de changer le récepteur de conformation et laisser libre court au passage du calcium il faut déloger l'ion magnésium présent. Pour ce faire, deux ligands les molécules de glutamate et de glycine doivent se fixer respectivement sur les sous-unités NR2 et NR1 du NMDAR. La dépolarisation engendrée par la fixation concomitante des deux ligands sur les sous-unités expulse le magnésium permettant au canal de s'ouvrir.

Une fois le NMDAR en configuration ouverte, la molécule de eskétamine va venir se fixer sur le site PCP au centre du canal. Cette connexion empêche la libération du GABA inhibiteur. Par conséquent, une inhibition de l'action inhibitrice GABAergique concourt à une activation des NMDAR et du glutamate par conséquent.

En comparaison avec le Prozac® (Fluoxétine), la SK a un effet beaucoup plus puissant selon les études. Cet ensemble de processus pharmacologique concourt à restaurer la fonction synaptique dans les zones cérébrales impliquées notamment dans le circuit de la récompense et de la motivation.

En addition le Spravato® diminue la stimulation des régions du cerveau responsables de l'anhédonie. Attention, ce dispositif comporte des effets indésirables non négligeables découlant directement de son mécanisme d'action.(30)

Sur le site internet réservé aux professionnels de santé des laboratoires Janssen, une illustration du mécanisme d'action du Spravato est mis en avant.

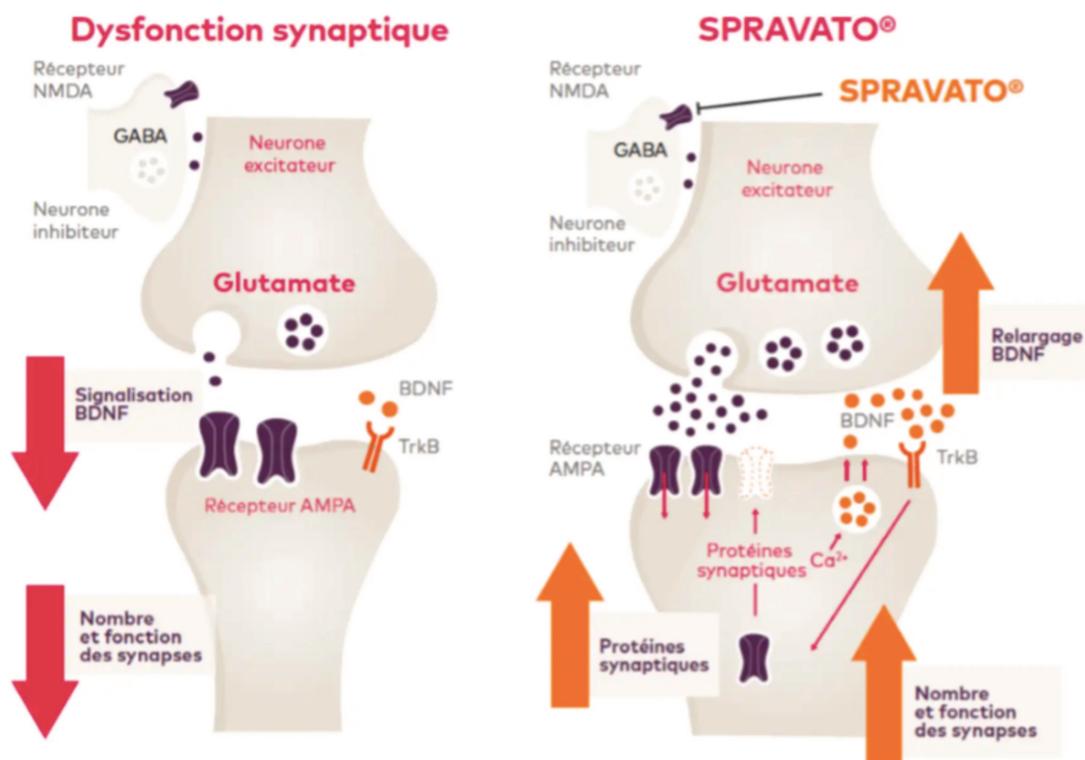


Figure 4: mécanisme d'action du spravato

## **C- Effets indésirables :**

(27)(31)(26)

La rapidité d'action de la molécule de SK engendre des effets indésirables parmi lesquels nous retrouvons :

- Élévation transitoire et réversible de la pression artérielle.
- Effets dissociatifs
- Trouble de la conscience
- Abus et dépendance
- Effets urinaires

Attention, cette liste n'est pas exhaustive, elle référence les signes les plus fréquemment observés et nécessitant une surveillance particulièrement accrue. Il existe d'autres effets indésirables imputant un des cinq sens qui sont rapportés par les patients. On peut y retrouver diverses atteintes sensorielles telles qu'une dysgueusie ce qui correspond à une sensation gustative erronée ou désagréable ou encore une hypoesthésie qui est une diminution de la sensibilité qui la plupart du temps est ressentie au niveau d'un membre. Ainsi l'altération du toucher et du goût peut être considérée comme des dommages collatéraux liés au traitement.

## 1- Modification de la pression artérielle :

L'élévation de la pression artérielle est qualifiée de transitoire et réversible d'intensité variable selon les individus. Une différence aisément identifiable est notée entre les personnes de moins et de plus de 65 ans : l'élévation de la pression artérielle systolique (PAS) en association avec celle de la pression diastolique (PAD) est nettement plus importante chez les sujets âgés de plus de 65 ans (Figure 3). Face à cet effet indésirable cardiovasculaire, une adaptation du traitement conjointement à celui du mode de vie doit être envisagée.

Ainsi, pour les personnes dont la PA est classée comme élevée avant l'administration du Spravato® (>140/90mmHg si < 65ans et > 150/90mmHg si > 65ans), la décision de différer le protocole d'administration doit être prise tout en tenant compte du rapport bénéfice/risque pour chaque individu.

Parmi les données collectées, l'accroissement de valeur de 40 millimètres de mercure (mmHg) et de 25 mmHg respectivement pour la PAS et la PAD est le plus fréquemment observé. Afin de pallier ce risque, plusieurs mesures successives sont effectuées après l'administration d'une dose de Spravato ®:

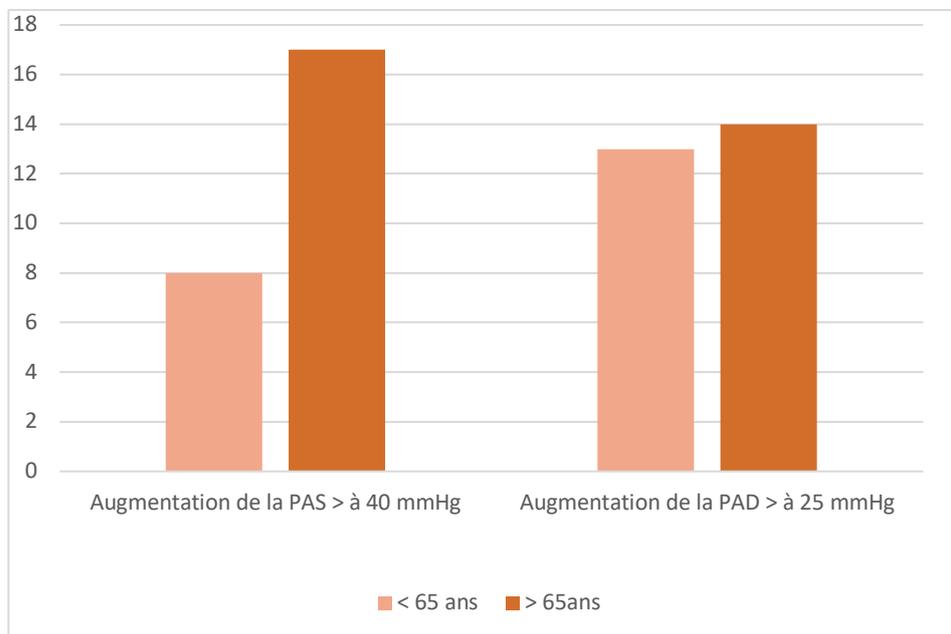


Figure 5: pourcentage d'élévation de la pression artérielle chez les patients recevant du spravato versus l'antidépresseur

Lors des essais cliniques, la cinétique de l'élévation de la pression artérielle a été étudiée au fil du temps.

L'augmentation de la pression artérielle atteint son paroxysme environ 40 minutes après l'administration et demeure élevée pendant 1 à 2 heures avant de revenir à la valeur de référence à 90 minutes.(26)

Cet impact sur la pression artérielle peut survenir après toute séance de traitement. Dans certains cas, une crise hypertensive survient après l'administration du spray.

Cette situation extrême conduit l'équipe médicale à transférer le patient dans un délai le plus bref en soin d'urgence car son pronostic vital peut être engagé. Il est important de surveiller l'apparition de signes cliniques évocateur d'un épisode hypertensif : céphalée, douleur thoracique, essoufflement, vertige et nausée.

## **2- Effets dissociatifs :**

Certaines personnes sont plus à risque de présenter un effet dissociatif en fonction de leur antécédents médicaux ou contexte socio-professionnel :

- Anxiété
- Trouble alimentaire ou d'usage de substance addictive
- Trouble du stress post traumatique (TSPT)
- Maltraitance ou événement traumatique dans l'enfance

Les effets dissociatifs s'expriment de multiples manières. Ils peuvent inclure des distorsions spatio-temporelles, un changement de perception concernant les sensations comme la vision et l'audition (les sons paraissent amplifiés et les couleurs plus lumineuses) ou la sensation certes subjective de se trouver en dehors de son environnement ou de son propre corps.

La dissociation est un état non psychotique perçue comme une expérience soit positive soit négative par les patients. Cette situation inédite reste transitoire et son intensité régresse après des administrations successives de Spravato®. L'intensité de la dissociation atteint un pic à 40 minutes post administration.

Le ressenti est une donnée purement subjective et d'intensité variable par conséquent, les recommandations spécifiques de prise en charge ne sont pas clairement identifiées. Cependant, les professionnels de santé impliqués dans les protocoles de soin conseillent de choisir un environnement dans lequel le patient a un bon ressenti. Le lieu doit être confortable et calme à savoir dépourvu de toute lumière vive et de stimuli extérieur.

La musique peut être utile pour apaiser le patient avant l'administration. En post administration, le patient doit être surveillé jusqu'à ce qu'il soit cliniquement stabilisé.

Si une expérience visuelle dissociative est rencontrée par le patient, le clinicien le rassure en insistant que ce n'est que temporaire et lui conseille de ne pas fermer les yeux.

### **3- Trouble de la conscience :**

Les troubles de la conscience se manifestent généralement par des symptômes tels que : sédation, altération ou fluctuation de la conscience, somnolence, assoupissement. Dans certains cas les plus extrêmes, une léthargie peut être observée mais le plus souvent les signes cliniques se limitent à un état de somnolence ou de sédation. Ces effets sédatifs disparaissent dans un délai d'une heure.

L'évaluation du degré de sédation est mise en avant par l'échelle de MOAA/S (Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation). Cette notation s'exprime de 0 à 5 représentant respectivement une absence totale de réaction à un stimuli et une réaction sans problème. La profondeur de la sédation est soumise à une forte variabilité intra et interindividuelle d'où sa difficulté d'interprétation.

L'alcool et certains médicaments dépresseur du système nerveux central (SNC) peuvent augmenter la sédation. Il est par conséquent conseillé au patient de ne pas consommer de l'alcool le jour précédant et suivant le traitement. Tout comme les autres effets, une surveillance personnalisée du patient par un professionnel habilité est impérativement mise en place.

#### **4- Abus et dépendance :**

Connu pour son potentiel de détournement à des fins récréatives la kétamine est une molécule dont l'utilisation est étroitement surveillée par les autorités. Une évaluation du risque de d'abus et de mésusage doit être effectuée pour chaque patient avant la prescription du traitement par SK. Certaines personnes sont plus à risques notamment si elles ont des antécédents d'abus de substance, de pharmacodépendance ou de toxicomanie. Toutefois, son mode d'administration intra-nasale et son utilisation uniquement hospitalière permettent de réduire le risque d'apparition de syndrome de sevrage.

#### **5- Effets urinaires :**

Des manifestations urinaires et vésicales ont été observées à la suite du traitement. Il est donc primordial de surveiller l'apparition des symptômes ainsi que leur évolution. Parmi les symptômes on retrouve le plus fréquemment une pollakiurie, une dysurie, nycturie, cystite et des urgences mictionnelles. L'information du patient sur cet effet possible est recommandée afin de l'orienter vers un professionnel de santé spécialisé dans ce domaine si persistance des symptômes.

#### **D- Considérations pré traitement :**

L'absence de contre-indication comme une hypersensibilité au principe actif ou l'un des excipients. Notons également une éviction de toute personne avec des antécédents hémorragiques plus précisément intracrâniens. Un événement cardiovasculaire récent c'est-à-dire dans les 6 dernières semaines y compris les infarctus du myocarde ainsi que toute pathologie vasculaire de type anévrisme sont à proscrire pour l'éligibilité au processus de soin. De plus, s'assurer que toute femme pour laquelle le traitement est envisagé n'est ni enceinte ni allaitante.

Face à la notion de dépendance et de risque d'abus, une information loyale claire et appropriée est fournie dans la mesure du possible au patient afin qu'il prenne conscience que le traitement au-delà du bénéfice présente conjointement des risques.

Une mise en garde spéciale est indispensable pour les patients souffrant d'affections cardiovasculaires ou respiratoires.

Parmi ses affections on peut retrouver la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'apnée du sommeil ou encore le trouble du rythme cardiaque. A cette liste s'ajoute une pathologie métabolique comme la présence d'une hyperthyroïdie non contrôlée et des antécédents cérébraux comme des lésions cérébrales voir une encéphalopathie.

### **E- Mode d'administration :**

(26)

L'administration se fait dans un cadre très réglementé puisqu'elle est effectuée en milieu hospitalier uniquement sous la surveillance directe d'un professionnel de santé qualifié. La molécule entraîne des symptômes qui se déclenchent rapidement quelques minutes seulement après l'administration mais qui vont s'estomper et s'amender dans l'heure qui suit l'inhalation du produit. Le risque d'abus et de dépendance doit impérativement être évalué chez le patient

#### **1- Modalité pré-administration :**

Avant chaque séance, certaines recommandations avant l'administration sont fournies au patient telles que :

- Ne pas planifier d'activité nécessitant une vigilance totale comme la conduite d'un véhicule, la manipulation de machine ou autre situation à risque.
- Prévoir quelqu'un pour venir vous chercher après l'administration
- Éviter de manger dans les 2 heures avant
- Éviter de boire dans la demi-heure qui précède
- Ne pas administrer de médicament par voie nasale dans l'heure qui suit l'administration
- Aucun corticoïde ou décongestionnant nasal 1h avant

De plus une mesure de la pression artérielle du patient est effectuée en pré traitement. Si la pression artérielle initiale est élevée, les risques d'augmentation à court terme de la pression artérielle ainsi que le bénéfice du traitement doivent être pris en compte (cf mises en garde et précaution d'emploi). C'est à dire que Spravato® ne doit pas être administré si une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque grave (cf contre-indication).

Pour les patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable nécessitent des précautions particulières. Chez ces patients, le spray nasal doit être administré dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et sous surveillance de professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiovasculaire.

## **2- Protocole d'administration :**

Le dispositif pour pulvérisation nasale est à usage unique, il délivre 28 mg d'eskétamine en deux pulvérisations soit une pulvérisation par narine. Pour éviter la perte de principe actif le dispositif ne doit être amorcé qu'au moment de son utilisation. L'administration se fait par le patient lui-même à raison de 1 dispositif pour une dose de 28 mg, 2 dispositifs pour 56 mg ou encore 3 dispositifs pour 84 mg, avec une pause de 5 minutes entre l'utilisation de chaque dispositif.

Dans le cas où les deux pulvérisations sont réalisées dans la même narine aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé.

Il est de même en cas d'éternuement survenant immédiatement après l'administration du spray.

Le protocole d'administration est décrit sur le guide destiné aux patients mis à disposition par les laboratoires Janssen :

1° Votre médecin va vous demander de vous moucher (avant la prise du premier dispositif uniquement). Il va vous donner le dispositif qui doit afficher 2 points verts. Si ce n'est pas le cas, redonnez-le à votre médecin

2° Inclinez la tête vers l'arrière selon un angle de 45° pendant l'administration pour le maintenir à l'intérieur de la narine.

3° Insérez la pointe bien droite dans la première narine de façon à ce que le repose nez touche la peau entre les narines. Inspirez par le nez tout en appuyant à fond sur le piston jusqu'à la butée.

4° Reniflez après la pulvérisation pour maintenir le médicament dans le nez. Puis insérer la pointe dans la seconde narine. Répéter les étapes précédentes pour délivrer la seconde pulvérisation.

5° Rendez le dispositif au médecin. Il s'assurera que les 2 points verts ne s'affichent plus. Si ce n'est pas le cas il vous demandera de renouveler la pulvérisation.

6° Reposez-vous dans une position confortable de préférence semi inclinée pendant au moins 5 minutes après chaque dispositif. Si votre nez coule ne pas se moucher mais tamponnez votre nez à l'aide d'un mouchoir.

### 3- Observation post-administration :

Face aux effets indésirables cardiovasculaires liés au traitement, la mesure de la pression artérielle doit être effectuée dans les 40 minutes qui suivent l'administration. En raison du risque concomitant de sédation, de dissociation, les patients doivent rester sous surveillance attentive des professionnels de santé jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme cliniquement stables et aptes à quitter l'établissement hospitalier.

### F- Posologie :

(31)

#### 1- Recommandation de posologie :

Phase d'induction	Phase d'entretien	
Semaine 1 à 4 : dose initiale à J1 : 56 mg Doses suivantes 56 mg ou 84 mg, 2 fois par semaine	Semaine 5 à 8 : 56 mg ou 84 mg, 1 fois par semaine.	A partir de la semaine 9 : 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou 1 fois par semaine
Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement	La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée	

Tableau 3: posologie recommandée pour le spravato chez les adultes < 65 ans

Tableau 4: posologie recommandée pour le spravato chez les adultes > 65 ans

Phase d'induction	Phase d'entretien	
Semaine 1 à 4 : dose initiale à J1 : 28 mg Doses suivantes 28, 56 mg ou 84 mg, 2 fois par semaine.	Semaine 5 à 8 : 28 mg, 56 mg ou 84mg, 1 fois par semaine.	A partir de la semaine 9 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou 1 fois par semaine
Toutes les modifications de doses doivent être effectuées par palier de 28 mg		
Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement	La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée	

Les recommandations de posologies sont adaptées à l'âge du patient en prenant pour seuil 65 ans. Il est nécessaire de maintenir la dose perçue à la fin de la phase d'induction pendant la phase d'entretien. Les adaptations de posologies reposent sur l'efficacité et la tolérance de la dose précédente.

Notons que pendant la phase d'entretien la dose doit être personnalisée à la fréquence et à la valeur la plus basse permettant tout de même le maintien de l'équilibre entre rémission et réponse au traitement.

Après l'amélioration des symptômes dépressifs, il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins 6 mois

## **2- Séance manquée :**

**Une ou deux séances :** la prochaine séance devrait être programmée au moment où la prochaine séance devait avoir lieu selon la fréquence de traitement en cours.

**Plus de deux séances :** un ajustement de la dose ou de la fréquence peut être approprié selon l'état clinique du patient.

## **3- Cas d'adaptation de posologie :**

### **a) Insuffisance hépatique :**

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

Cependant, chez l'insuffisant hépatique dit modéré la dose maximale de 84 mg doit être utilisée avec prudence. Aucune donnée n'est disponible pour les patients souffrants d'insuffisance hépatique sévère, par conséquent, l'utilisation de Spravato® n'est pas recommandée pour cette population.

### **b) Insuffisance rénale :**

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. Aucune étude sur les patients dialysés n'a été menée.

### c) Origine ethnique :

Chez les patients d'origines japonaise, la dose initiale de Spravato® est de 28 mg d'SK. Les doses suivantes peuvent être augmentées selon l'efficacité et la tolérance.

Tableau 5: posologie recommandée pour le spravato chez les adultes d'origine asiatique

Phase d'induction	Phase d'entretien	
Semaine 1 à 4 : dose initiale à J1 : 28 mg Doses suivantes 56 mg ou 84 mg, 2 fois par semaine	Semaine 5 à 8 : 28 mg, 56 mg ou 84mg, 1 fois par semaine.	A partir de la semaine 9 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou 1 fois par semaine
Toutes les modifications de doses doivent être effectuées par palier de 28 mg		
Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalué à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement	La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée	

### 4- Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Spravato chez les patients de 17 ans ou moins n'ont pas été établies. L'absence de donnée est totale pour cette population.

## **G- Modalité de prescription :**

Contrairement aux autres ADs, cette spécialité est soumise à une prescription initiale hospitalière (PIH) réservée à certains spécialistes : les psychiatres. En addition, le Spravato est considéré comme un médicament stupéfiant, il est donc soumis à la réglementation des stupéfiants à savoir obligatoirement prescrit sur ordonnance sécurisée répondant à des spécifications techniques précises.(31)

### **1- Support de la prescription :**

La fabrication des ordonnances sécurisées est extrêmement encadrée et réglementée puisque seuls les éditeurs agréés par l'AFNOR (Association Française de Normalisation) sont autorisés à les fabriquer.

En effet, les spécifications sont telles que :

- Papier est filigrané blanc naturel représentant un caducée
- Absence d'azurant optique au niveau du papier
- Mention pré imprimée en bleu
- Numérotation d'identification du lot d'ordonnancier
- Carré en micro-lettre
- Grammage minimal de 77 g/m<sup>2</sup>

Cependant, le prescripteur demeure libre dans la forme de prescription. Il peut la rédiger manuellement ou de manière informatisée.(32)

### **2- Mentions obligatoires :**

Comme pour toute prescription médicale, des informations obligatoires doivent figurer.

A savoir, celles relatives au prescripteur d'une part avec son nom, prénom, qualité, qualification, titre ou spécialité, adresse, numéro RPPS et/ou Adeli.

D'autre part des informations propres au patient avec son nom, prénom, sexe, âge voire taille et poids si nécessaire. En complément, la date et la signature du prescripteur font partie de la liste d'éléments indispensables sur une prescription. Toutefois pour le cas d'une ordonnance dite sécurisée des critères additionnels sont à respecter.

Le rédacteur, en l'occurrence dans ce cas présent le psychiatre, doit mentionner sur sa prescription sécurisée : en toute lettre le nombre d'unité par prise, le nombre de prise et le dosage de la spécialité prescrite. Mention de la durée de traitement pour chaque ligne prescrite ou le nombre d'unité de conditionnement (33)

### **3- Durée de prescription et de conservation :**

Conformément à la réglementation des produits stupéfiants et assimilés, la prescription du Spravato est limitée à une durée de 28 jours. L'ensemble du dispositif peut être conservé 2 ans sans précaution particulière de stockage.

### **H- Fertilité, grossesse et allaitement :**

Pour le moment, l'SK n'aurait pas d'effet clairement identifié sur la fertilité. En revanche, chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception, l'utilisation du Spravato n'est pas recommandée.

Il est de même chez les femmes enceintes par mesure de précaution face au manque de données sur l'utilisation de la SK chez les femmes enceintes. Dans le cas où la femme tomberait enceinte pendant le traitement, l'arrêt est à envisager ainsi que l'information de la patiente sur un potentiel risque encouru par le fœtus.

Les études chez l'animal ont permis d'identifier que la kétamine induit une neurotoxicité chez les fœtus en développement. Par conséquent, l'apparition d'un risque similaire avec la SK n'est pas à exclure.

Concernant l'allaitement, les études sur l'animal ont mise en évidence l'excrétion de SK dans le lait. Par conséquent le risque pour un enfant allaité d'une mère traité par Spravato ne peut être exclu. Une décision s'impose. Soit le traitement est temporairement suspendu soit l'allaitement est interrompu. Ce choix est éclairé en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère. (26)

## I- Chronologie du Spravato :

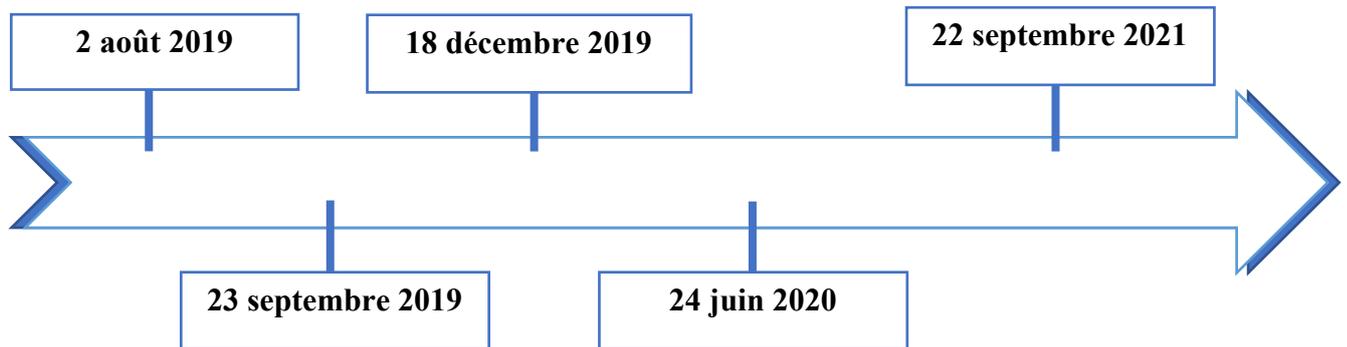


Figure 7: chronologie de la molécule

**2 août 2019 :** Demande d'ATU de cohorte dans l'indication « traitements 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 modéré à sévère, chez les adultes présentant une contre-indication à l'électroconvulsivothérapie (ECT) ou n'ayant pas accès à l'ECT ou étant résistant à l'ECT ou ayant refusé l'ECT. »

**23 septembre 2019 :** Début de l'ATU de cohorte

**18 décembre 2019 :** Obtention d'AMM dans l'indication « Spravato, en association avec un ISRS ou un IRSNa, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère ».

**24 juin 2020 :** Avis favorable au remboursement du Spravato « en association avec un ISRS ou un ISRNa, 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 ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé ».

**22 septembre 2021 :** Avis défavorable au remboursement du Spravato « 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 ».

## **J- Place du pharmacien :**

Tout au long de la vie du médicament intervient un pharmacien. Qu'il soit issu du domaine de l'industrie il intervient sur la conception et la fabrication. Qu'il soit de la filière officine, sa disponibilité et sa proximité avec la population lui permet d'identifier les signes avant-coureurs de la pathologie dépressive, d'orienter les patients vers un médecin, et accompagner ce dernier tout au long de cette épreuve. Qu'il soit du secteur hospitalier, en gérant l'approvisionnement et la traçabilité des médicaments. Qu'il soit spécialisé dans la pharmacovigilance, en assurant le suivi des effets du produit en post commercialisation.

Notons, que seulement les pharmaciens hospitaliers sont concernés par l'utilisation de ce produit parce que soumis à la réserve hospitalière. Ainsi, la place du pharmacien comme garant de la bonne utilisation du produit s'enracine. Il est important de rappeler que le pharmacien hospitalier porte une qualification supplémentaire qui lui est propre, à savoir détenteur du concours de l'internat de pharmacie. Cette spécialisation au secteur hospitalier accroît ses connaissances et solidifie ses compétences. Au sein de ce milieu, la réglementation autour de l'utilisation du médicament est renforcée.

C'est dans cette optique de vigilance extrême que le pharmacien intervient. Garant ici de la sécurité d'emploi du spravato, il coopère avec l'ensemble de l'équipe soignante de l'établissement psychiatrique.

## **IV- Commission de la Transparence du 22 septembre 2021**

(34)

### **A- Formulation d'une demande :**

Les laboratoires Janssen souhaitent étendre les conditions d'utilisation du Spravato. Une demande a été formulée le 4 février 2021 à laquelle une réponse favorable a été formulée pour l'extension d'AMM. La demande d'AMM a été acceptée pour l'indication « Spravato, coadministré avec un antidépresseur oral, est indiqué 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 ».

Suite à cela, le laboratoire a sollicité le remboursement de la spécialité par la caisse de la sécurité sociale chez les patients dont l'âge est en dessous de 65 ans uniquement. Face à cette demande, la HAS et plus particulièrement la Commission de la Transparence s'est vu saisir du dossier.

### **B- Procédure de remboursement :**

Afin d'obtenir un remboursement, un médicament doit suivre une procédure particulièrement réglementée. Pour ce faire, le laboratoire doit créer un dossier de demande de remboursement renseignant l'ensemble des données disponibles sur le médicament en question. Puis le déposer à la HAS afin que le dossier soit évalué par la Commission de Transparence (CT). Cette dernière va émettre un avis consultatif sur le remboursement du médicament en attribuant un niveau de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR). En ce qui concerne le SMR, l'attribution du niveau repose sur les données relatives à : L'efficacité, les effets indésirables, l'intérêt pour la santé publique, et la place dans la stratégie thérapeutique. Le SMR relève du domaine de compétence de l'Union nationale des caisses de l'assurance maladie (UNCAM) et permet d'établir un taux de remboursement.

Pour l'ASMR, le niveau attribué repose sur le progrès qu'apporte le médicament vis-à-vis d'autres médicaments déjà présents sur le marché. Le niveau d'ASMR est défini par le Comité économique des produits de santé (CEPS) afin de fixer le prix du médicament.

La décision finale de remboursement ou non du médicament est prise par le ministère des solidarités et de la santé. Si l'avis est favorable alors une inscription au journal officiel s'effectue.

### **C- Mise en situation :**

Pour rappel, le spray nasal à base d'eskétamine a été commercialisé après une première obtention d'AMM le 18 décembre 2019 le classant comme produit stupéfiant compte tenu de son fort potentiel de détournement. Réservé à l'usage strictement hospitalier, le Spravato est administré par le patient lui-même sous surveillance étroite de professionnels de santé formés aux gestes de premiers secours réanimatoire. Ce contexte d'instillation nasale a pour but de réduire les nombreux effets indésirables survenant rapidement après l'utilisation du dispositif. Conjointement à la demande d'inscription du dispositif médical sur la liste des spécialités remboursables, des études de tolérance ont été effectuées sur demande de la HAS afin de suivre les patients dans le temps.

### **D- Couvrir un besoin médical :**

Les patients cibles du Spravato souffrent d'épisode dépressif caractérisé dont la gravité des symptômes constitue une urgence psychiatrique. Lorsque le risque suicidaire est dit élevé une hospitalisation est réalisée d'office parfois même contre la volonté du patient.

Le risque suicidaire et le tableau clinique varié d'un patient à un autre, nécessite une réponse thérapeutique aiguë et adaptée à très court terme. Malgré l'arsenal thérapeutique conséquent, aucune molécule n'est superposable à celle de l'eskétamine pour la prise en charge des EDC comme traitement aiguë, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique.

Ainsi, le Spravato trouve sa place et une place plus que légitime au milieu d'autres molécules afin de palier à ce besoin médical exceptionnel.

## **E- Études randomisées :**

Des études randomisées de phase III en double aveugle ont été réalisées à l'échelle internationale afin d'évaluer l'efficacité mais surtout la tolérance du Spravato face à un placebo. Elles sont nommées ASPIRE-1 et ASPIRE-2. Chacune comporte un groupe de personnes prenant soit du Spravato soit du placebo, en association avec un traitement standard dit SOC. SOC se caractérise par une hospitalisation en addition avec un antidépresseur oral en monothérapie ou un antidépresseur en monothérapie avec un agent potentialisateur.

De plus, notons que pour garantir la notion de double aveugle, il ne faut pas que le patient ni le praticien ne connaissent le nom du médicament utilisé pour l'étude. Ce processus permet d'éviter les biais lors de l'analyse des résultats.

Au cours de la réalisation de cette étude, des critères ont été votés quant à l'âge, le profil clinique actuel, les antécédents du patient. De ce fait, les personnes inclus dans le processus d'évaluation sont d'âge diverses mais compris entre 18 et 64 ans inclus. En ce qui concerne le profil clinique, la HAS harmonise les critères d'inclusion en se basant sur ceux de la classification Diagnostic and Statistical Manual or Mental Disorders (DSM5). Cette 5<sup>ème</sup> et dernière édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux et psychiatrique propose trois critères de niveaux afin d'évaluer l'EDC selon l'intensité des symptômes, leur retentissement sur les relations socio-professionnelles.

Afin de sélectionner au mieux les patients les plus sensibles de recevoir le traitement par Spravato, des critères de non-inclusions sont également définis à savoir entre autres :

- Dépendance à l'alcool et autre drogue
- Trouble psychotique bipolaire
- Trouble obsessionnel compulsif

Les critères de jugements de réalisation de ces études de phase III reposent sur 2 éléments. D'une part, l'échelle MADRS pour Montgomery Asberg Depression Rating Scale mesurant la susceptibilité de variation de sévérité de l'épisode dépressif durant l'administration d'un traitement pharmacologique. D'autre part, le score CGI-SS-R pour Impression Clinique Global – Gravité du Risque suicidaire – Révisé. Il évalue sur une échelle allant de 0 à 7 le risque de suicide du patient.

## 1- Phases de l'étude :

Tableau 6: phase d'étude ASPIRE

	ASPIRE-1	ASPIRE-2
Phase de sélection	48h avant la première administration de TTT	
Phase de traitement	25 j	
Phase d'hospitalisation	J1-J5	J1-J14
Phase de suivi	J 26 à J 90 avec prise en charge ambulatoire pour étude de la sécurité et de la tolérance	

## 2- Effectifs :

Tableau 7: effectifs de l'étude ASPIRE

	ASPIRE-1		ASPIRE-2	
Effectifs	Spravato + SOC	Placebo +SOC	Spravato + SOC	Placebo + SOC
	114	112	115	115

Comme expliqué précédemment, chaque étude ASPIRE possède 2 groupes bien distinct, un recevant le placebo et un recevant le traitement. Les éléments relatifs aux effectifs de chaque groupe sont répertoriés pour plus de clarté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 8: évolution des effectifs au cours de l'étude

	Spravato + SOC	Placebo + SOC
Effectifs au départ de l'étude	227	229
Effectifs ayant arrêté au cours de l'étude	37	40

Face à ce nombre de personnes incluses dans la recherche, les organisateurs ont voulu déterminer le nombre de femme participante afin de savoir si une parité était possible.

Pour ASPIRE-1 et ASPIRE-2 le pourcentage de femme a frôlé les 60%.

Ceci souligne que plus de femmes sont incluses dans l'étude sans pour autant affirmer que plus de femmes souffrent en effet de dépression résistante. L'âge moyen lui, avoisine les 39 ans pour ASPIRE-1 et 41 ans pour ASPIRE-2. Cette différence d'âge s'explique par le fait que les personnes ont été choisies aléatoirement. Cependant, ce critère n'a aucune conséquence réelle sur l'intégrité de l'étude choisie.

### **3- Schémas d'administration :**

Pour les groupes recevant du Spravato ou du placebo le schéma d'administration reste similaire. Une pulvérisation dans chaque narine à la fréquence de 2 fois par semaine et ce pour une durée de traitement de 4 semaines. Le rythme d'administration est une dose à 0, 5 et 10 minutes. Notons qu'une différence est perceptible pour le groupe traité par Spravato en recevant une dose de 14 mg dans chaque narine.

Les données citées ci-dessus montrent, que pour les études ASPIRE-1 et ASPIRE-2 les sous-groupes de patients inclus recevant un placebo ou le traitement par Spravato sont soumis au même protocole d'administration afin de limiter au maximum les interrogations des patients quant au traitement ingéré.

### **4- Analyse de la tolérance :**

L'analyse de la tolérance repose sur la survenue des effets indésirables et leur intensité. Au cours du traitement, des effets de type vertige, nausée, somnolence ont été ressentis par les patients.

Dans la période de suivi, de l'anxiété, des céphalées et des idées suicidaires ont été mentionnées. Certains de ces effets iatrogènes se sont vu plus néfastes comme la dépersonnalisation ou encore la dissociation. Ces derniers sont mentionnés dans la RCP du produit comme étant possible et envisageable. Cependant le terme doit être clarifié en étant qualifié de réel. Les effets indésirables quel qu'ils soient peuvent être graves. En effets, les effets indésirables graves sont qualifiés comme tels car la santé du patient voire même sa vie peuvent être mises en danger.

Au cours de cette étude, une femme de 53 ans s'est suicidée. Ce dénouement bien que tragique ne remet pas en cause le déroulement du protocole d'administration, mais pose question néanmoins non seulement sur la tolérance du produit mais également sur l'efficacité. Pour rappel le produit contenant de l'eskétagine est utilisé à des fins de réduction du risque imminent de suicide chez les patients hospitalisés en psychiatrie pour un épisode dépressif caractérisé.

### **5- Plan de gestion des risques :**

Le Plan de gestion des risques, plus connu sous le nom de PGR est un outil supplémentaire au protocole de sécurisation de l'utilisation du dispositif.

Il permet de renforcer les moyens utilisés pour garantir le bon usage du médicament. Suite à l'étude, des propositions sous forme de guide pratique dans cette optique de sécurisation ont été formulées.

A destination des professionnels de santé présents dans les services de soins accueillant les patients traités par Spravato. Mais également pour les patients à titre informatif sur les recommandations en pré et post administration.

Une fiche de liaison pour le psychiatre et le médecin généraliste afin de suivre au plus près le parcours de soin du patient.

### **6- Le Service Médical Rendu :**

Incontestablement, c'est le Service Médical Rendu (SMR) qui fait office d'élément pilier pour justifier ou non le remboursement d'une spécialité (35). En effet, le SMR permet de renseigner les autorités en charge de l'étude du dossier de remboursement des médicaments. Pour cela, une évaluation est effectuée prenant en compte plusieurs critères :

- La gravité de l'affection
- L'efficacité du médicament et ses effets indésirables
- Le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament
- Sa place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres thérapeutiques disponibles
- Son intérêt pour la santé publique

Suite à l'évaluation de ces critères, le niveau de SMR attribué peut être majeur, important, modéré, faible ou insuffisant.

Ici le rapport bénéfice risque n'est pas clairement établis au cours de l'étude. Malgré la gravité de la maladie et sa sévérité l'intérêt de santé publique se voit limiter par les nombreux critères en défaveur du produit.

L'absence de réponse concrète au besoin médical en ce qui concerne la réduction du risque suicidaire à court terme et les modalités contraignantes pour les professionnels mais aussi pour le patient quant au protocole d'administration qualifie le SMR comme insuffisant.

### **F- Bilan de la demande :**

Les études ASPIRE-1 et ASPIRE-2 de phase III visent à évaluer l'efficacité et la tolérance du Spravato versus placebo. (34)

En ce qui concerne la tolérance du produit, elle est assez contestée par la fréquence et la sévérité des effets indésirables. D'un point de vue de la sécurité, elle est compromise par l'absence de données intangible sur l'efficacité du Spravato en termes de réduction du risque suicidaire. Pour rappel un décès par suicide a été enregistré au cours de l'étude mettant à mal le profil de sécurité du produit.

De plus, le SMR qualifié d'insuffisant par la CT ne permet pas de justifier un remboursement. En définitive, la CT formule un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables du Spravato dans l'indication :

« co administré avec un antidépresseur oral chez les patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, comme un traitement aigu à court terme, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrie ».

## V- Données de pharmacovigilance :

L'eskétamine, est une molécule utilisée dans le traitement de la dépression résistante à au moins deux antidépresseurs oraux pose question sur son profil de tolérance et de sécurité sur le long terme. Des études de pharmacovigilance ont été entreprises depuis sa mise sur le marché en 2019 et ce sont centrées sur les événements indésirables liés à la prise de la molécule. L'une d'entre elle a été publiée un an plus tard. Contrairement aux souhaits des professionnels de santé aucune actualisation des données n'a été réalisée de nos jours. A la suite de cette enquête, un rapport a été rédigé puis mis en mémoire dans la base de données américaine de la Food and Drug Administration (FDA). (36)

Du fait de sa présence sur le marché depuis quasiment trois ans, il serait instructif pour les cliniciens et experts en pharmacovigilance de présenter ce qui a changé en termes de sécurité et tolérance. L'étude est réalisée en post commercialisation afin de suivre au plus près de la réalité du terrain l'utilisation de l'eskétamine mais également les difficultés rencontrées par les patients traités. Ainsi, de nouveaux effets indésirables jusqu'ici non mentionnés dans le résumé caractéristique du produit ont été progressivement découverts. Une gamme inédite d'effets ainsi que les facteurs liés à leur gravité est mise en évidence.

Pour cela une mise en miroir entre des patients recevant la molécule et d'autre recevant un placebo a permis d'enregistrer des effets indésirables de type neurologiques. Sur un panel de patients ayant été victime d'effets neurologiques, 72 % d'entre eux avaient effectivement reçu la molécule d'eskétamine au cours de l'expérience.

Ce chiffre s'appuie sur la plateforme de déclaration des effets indésirables de la FDA nommée la FAERS (Adverse Event reporting System).

Parmi les facteurs de risques suspectés, on retrouve le sexe, l'âge, la dose administrée, et la présence d'un autre traitement concomitant à l'administration de la kétamine.

Après analyse, les femmes sont plus sujettes à développer des effets indésirables neurologiques à la suite de l'administration d'eskétamine sans pour autant avoir identifié la présence de marqueurs caractéristiques. Le sexe ratio reflète cette notion avec un score de 1,78 au cours de l'étude. De plus la notion de dose administrée peut jouer un rôle dans l'apparition d'effets inopportuns. Une augmentation du nombre de déclaration d'effets de type neurologiques chez les patients traités avec une dose d'administration à 84 mg est observée comparativement à ceux traités avec une dose de 56 mg. Par conséquent l'effet indésirable de nature neurologique peut être dit dose-dépendant. L'âge du patient souvent suspecté comme facteur de risque de survenue de ces effets reste aujourd'hui fortement contesté. Un taux plus faible d'effets déclarés chez les plus de 65 ans s'explique par un manque de données au sein même de cette population.

Les effets indésirables peuvent être hiérarchisés selon leur gravité et leur impact sur la clinique du patient. Des cas sont en fonction de ces critères dits soit graves soit non graves. Notons, que les effets secondaires sont considérés comme graves s'ils ont pour conséquence d'entraîner la mort, d'entraîner une hospitalisation ou de la prolonger, de conduire à l'apparition d'une affection persistante voir à une situation de handicap ou encore à une malformation congénitale.

Tout effet dont la conséquence n'est pas mentionnée dans cette liste est par conséquent classé comme non grave. Le système d'organisation identifie un peu plus chaque année de nouveaux effets allant du plus bénin au plus tragique. Il est important de noter que parmi les principaux effets identifiés, la majorité sont sans gravité apparente pour le patient.

En effet, les maux de tête, les étourdissements et la sédation sont réciproquement classés selon une incidence croissante.

Bien que ces symptômes s'atténuent la plupart du temps de façon progressive, le recours à un médicament antalgique peut être envisagé comme traitement concomitant. La prudence est de rigueur en ce qui concerne les traitements concomitants de l'SK.

C'est notamment le cas des molécules exerçant une diminution de l'activité du système nerveux comme c'est le cas de l'alcool, des benzodiazépines voir des opioïdes. (37)

Au-delà du banal mal de tête, effet indésirable fréquent de multiples médicaments utilisés parfois au quotidien par les patients, peuvent engendrer des effets certes non graves mais davantage handicapant tels qu'une amnésie ou encore une perte de conscience. Des effets loin d'être anodins souvent non identifiés au cours des phases pré-clinique effectuées avant la commercialisation du traitement. La découverte puis la déclaration d'effets nocifs s'intensifie d'année en année. Un an après sa mise sur le marché en 2020, une dizaine d'effets indésirables neurologiques liés à l'utilisation de l'eskétagamine et pas moins de quatre rapports ont été consignés au sein de la base de données américaine.

Incontestablement, l'ensemble de ces données et informations recueillies doivent être interprétées avec prudence et esprit critique. Des investigations complémentaires sont indispensables afin d'alimenter et maintenir à jour la base de données des effets indésirables neurologiques.

Face à la recrudescence d'effets indésirables la prescription de molécule concomitante voit le jour. Cette pratique doit être strictement encadrée. Les hypnotiques et autres molécules pouvant agir sur le système nerveux peuvent accroître ces effets néfastes. Les autorités orientent les praticiens vers des molécules non-benzodiazépine comme le Zopiclone par exemple.

Une autre possibilité est envisagée par certains cliniciens afin de diminuer la fréquence des effets indésirables, à savoir diminuer la dose d'eskétagamine administrée. Cette possibilité peut en revanche poser question au sujet de l'efficacité de la molécule dans cette situation d'adaptation posologique forcée.

L'ensemble de ses informations sont récoltées par les bases de données car la recherche et la déclaration des effets indésirables deviennent de plus de plus en plus performantes de jour en jour dans une volonté de sécurisation du circuit des médicaments

## CONCLUSION :

Il y a quelques années, annoncée comme une molécule révolutionnaire aux vues de sa galénique innovante, elle se heurte actuellement à de nombreux questionnements.

Pour rappel le Spravato, se présente sous forme d'un spray nasal à base d'eskétamine commercialisé par les laboratoires Janssen avec une indication bien précise « co administré avec un antidépresseur oral chez les patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, comme un traitement aigu à court terme, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrie ».

Ce dispositif inédit permet de proposer aux patients dépressifs chroniques dits résistants aux traitements conventionnels et au risque suicidaire élevé, une alternative thérapeutique.

Malgré de nombreuses barrières à son utilisation du fait d'un protocole d'administration strict et des effets indésirables multiples, le spravato s'inscrit progressivement comme molécule clé de la prise en charge de patients dépressifs chroniques et ce dans des conditions que l'on peut qualifier d'urgence.

On peut malheureusement de nos jours évoquer le fait que cette innovation thérapeutique se retrouve confrontée à de multiples controverses. En effet, certains doutes apparaissent quant à l'efficacité au long terme du Spravato. De plus, le coût de cette thérapeutique d'urgence est non négligeable parce que financièrement conséquente.

C'est pourquoi, l'ensemble des équipes médicales hospitalières auraient tendance à aller vers une médicalisation moins onéreuse et plus efficiente qui est : la kétamine administrée en intraveineuse.

## BIBLIOGRAPHIE :

1. Dépression [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/depression>
2. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours [Internet]. [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression\\_adulte\\_fiche\\_de\\_synthese\\_pec.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf)
3. Dépression: parlons-en [Internet]. [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/30-03-2017--depression-let-s-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health>
4. Principaux repères sur la dépression [Internet]. [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>
5. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 18 févr 2023]. Psychiatrie & santé mentale. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2725662/fr/psychiatrie-sante-mentale](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2725662/fr/psychiatrie-sante-mentale)
6. Coldefy M, Nestrigue C. La prise en charge de la dépression dans les établissements de santé. 2013;
7. Inserm [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Dépression · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/depression/>
8. Lolivier I. Santé Mentale. 2022 [cité 28 mars 2023]. La santé mentale représente 14% des dépenses de santé. Disponible sur: <https://www.santementale.fr/2022/07/la-sante-mentale-represente-14-des-depenses-de-sante/>
9. [guide\\_coordination\\_mg\\_psy.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide_coordination_mg_psy.pdf) [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide\\_coordination\\_mg\\_psy.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide_coordination_mg_psy.pdf)
10. Centre hospitalier Laborit [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Les chiffres clés. Disponible sur: <https://ch-laborit.fr/presentation-du-chl/chiffres-cles/>
11. Santé mentale et COVID-19 [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/enjeux-de-sante-dans-le-contexte-de-la-covid-19/articles/sante-mentale-et-covid-19>
12. Dépression [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/depression>
13. de la désynchronisation à la dépression inserm .png.
14. Fondation FondaMental [Internet]. 2016 [cité 28 mars 2023]. Dépression résistante. Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/node/33>
15. VIDAL [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Déprime ou dépression, comment savoir ?

Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/deprime-depression.html>

16. La luminothérapie serait aussi efficace que les antidépresseurs. Le Monde.fr [Internet]. 5 nov 2019 [cité 28 mars 2023]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/sciences/article/2019/11/05/la-luminotherapie-serait-aussi-efficace-que-les-antidepresseurs\\_6018137\\_1650684.html](https://www.lemonde.fr/sciences/article/2019/11/05/la-luminotherapie-serait-aussi-efficace-que-les-antidepresseurs_6018137_1650684.html)
17. Richard D, Nematollah J. les médicaments utilisés en psychiatrie. 2 ème.
18. Les médicaments antidépresseurs - VIDAL.pdf.
19. Inserm [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Dépression · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/depression/>
20. Wei Y, Chang L, Hashimoto K. Une revue historique des effets antidépresseurs de kétamine et de ses énantiomères T.
21. document.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01685843/document>
22. Daré BL, Pelletier R, Morel I, Gicquel T. Histoire de la kétamine : une molécule ancienne qui a toujours la cote.
23. Wei Y. A historical review of antidepressant effects of ketamine and its enantiomers. 2020;
24. Yavi M, Lee H, Henter ID, Park LT, Zarate CA. Ketamine treatment for depression: a review. *Discov Ment Health*. 2022;2(1):9.
25. Chaque année 800 000 personnes se suicident dans le monde alerte l'OMS [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.lunion.fr/id92145/article/2019-09-09/chaque-annee-800-000-personnes-se-suicides-dans-le-monde-alerte-loms>
26. spravato-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_fr.pdf)
27. 20211025-marr-eske143-guide-medecin-a5.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/25/20211025-marr-eske143-guide-medecin-a5.pdf>
28. Fiche\_Posologique\_MAJ\_2023\_Format\_Digital.pdf [Internet]. [cité 7 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.janssenmedicaments.fr/assets/blt6e9767b7706f3512/blt3b1d792d540049bb/64809dbdb6b6d1cb2aa41671/Fiche\\_Posologique\\_MAJ\\_2023\\_Format\\_Digital.pdf](https://www.janssenmedicaments.fr/assets/blt6e9767b7706f3512/blt3b1d792d540049bb/64809dbdb6b6d1cb2aa41671/Fiche_Posologique_MAJ_2023_Format_Digital.pdf)
29. Docteurs L rédaction d'Allo. AlloDocteurs. 2019 [cité 28 mars 2023]. Un antidépresseur... en spray. Disponible sur: <https://www.allodocteurs.fr/se-soigner->

medicaments-antidepresseurs-un-antidepresseur-en-spray-26622.html

30. Constantin M. Prise en charge de la dépression résistante par eskétamine: étude de cas au centre hospitalier Guillaume Régnier à Rennes.
31. Médicament SPRAVATO vingt-huit (28)MG PULV NAS zéro virgule deux (0,2)ML FL un(e) (1) - Infos médicaments [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=622444&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmpIY3RzLktFWVYybAAAAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEbW9kZUwAAmNldAASTGphdmEybGFuZy9TdHJpbmc7TAAACc2VxAH4AAAXhwAAI/bAAAAAJ0ABNSRVNJUC1MRS1DT05TRUIMTEVSdAAAYNDQxMjQ0MjcyODEzNzI4NzExOTg5ODk4>
32. Meddispar - Conditions de prescription [Internet]. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-prescription#nav-buttons>
33. Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. 2019 [cité 29 mars 2023]. Gérer mes ordonnances. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/medecin/exercice/gerer-ordonnances>
34. CT-19265\_SPRAVATO\_PIC\_\_EI\_AvisDef\_CT19265.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19265\\_SPRAVATO\\_PIC\\_\\_EI\\_AvisDef\\_CT19265.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19265_SPRAVATO_PIC__EI_AvisDef_CT19265.pdf)
35. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 29 mars 2023]. SMR (service médical rendu). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/smr-service-medical-rendu>
36. Guo H, Wang B, Yuan S, Wu S, Liu J, He M, et al. Neurological Adverse Events Associated With Esketamine: A Disproportionality Analysis for Signal Detection Leveraging the FDA Adverse Event Reporting System. *Front Pharmacol*. 8 avr 2022;13:849758.
37. Effet de l'utilisation concomitante de benzodiazépines sur l'efficacité et l'innocuité du vaporisateur nasal d'eskétamine chez les patients atteints de trouble dépressif majeur et d'idées ou de comportements suicidaires aigus : essais contrôlés randomisés regroupés [Internet]. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.2147/NDT.S314874?needAccess=true&role=button>



## SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

## **MOTS-CLÉS :**

Psychiatrie, Dépression résistante, Spray nasal, Spravato,

## **RÉSUMÉ :**

La molécule d'eskétagamine, bien que découverte depuis de nombreuses années, n'est que récemment utilisée dans le traitement de la dépression. En effet, elle occupe depuis peu une place centrale dans la prise en charge des patients développant une forme dite résistante à l'ensemble de l'arsenal thérapeutique disponible sur le marché. Dans cette situation d'impasse thérapeutique le risque suicidaire du patient atteint son paroxysme, les laboratoires Janssen ont commercialisé un spray nasal nommé Spravato.

## **RESUME :**

The esketamine molecule, although discovered many years ago, has only recently been used in the treatment of depression. It has recently come to occupy a central role in the treatment of patients who develop a form of depression that is resistant to the entire therapeutic arsenal available on the market. In this situation of therapeutic the patient's suicidal risk reaches its peak, Janssen laboratories have marketed a nasal spray marketed a nasal spray called Spravato.