

Ketamine
des méta-analyses à la pratique quotidienne

Pr Jean-Yves Rotge

APHP.Sorbonne

Ketamine : introduction

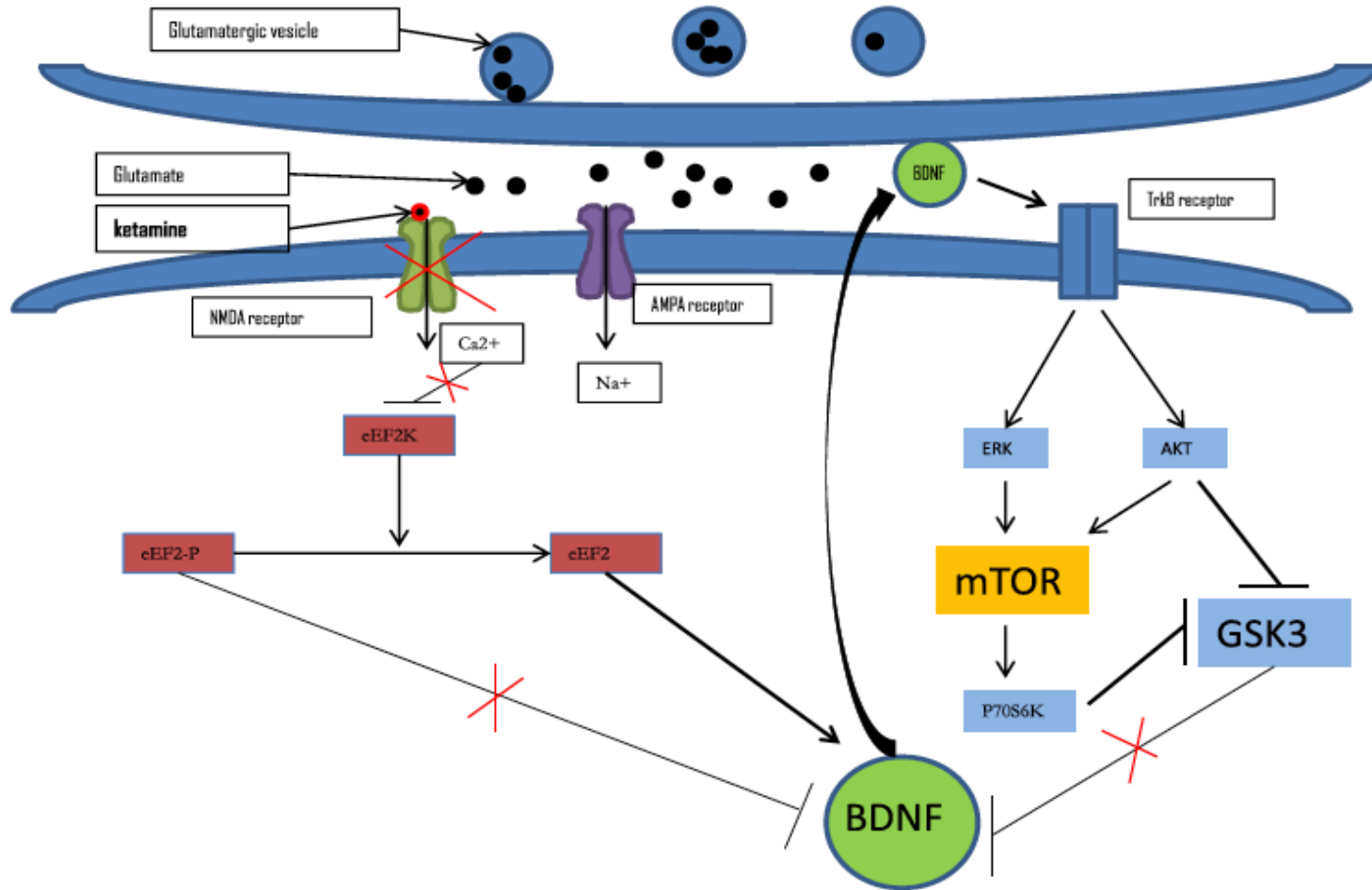
Bref historique

- 1962, brevet 1966 pour usage humain
- Anesthésie de courte durée (1-2mg/kg IV)
- A visée analgésique durant la guerre du Vietnam (0,1-0,5mg/kg)
- 1ers cas d'abus/mésusage 1992 en France. Liste stupéfiant : 1997
- 2000: 1ere étude EDCr, 2010 : 1ere étude TBH, 2015 : 4 méta-analyses
- 2019 : Spravato

Mécanisme d'action

- Antagonisme non compétitif NMDA
- Augmentation de la libération BDNF

Ketamine : introduction



Ketamine et depression

Méta-analyses

Ketamine et dépression

Intérêts potentiels des premières études

- Mécanisme d'action originale
- Rapidité d'action avec effet suicidolytique +++
- Bonne tolérance relative

Ketamine et dépression

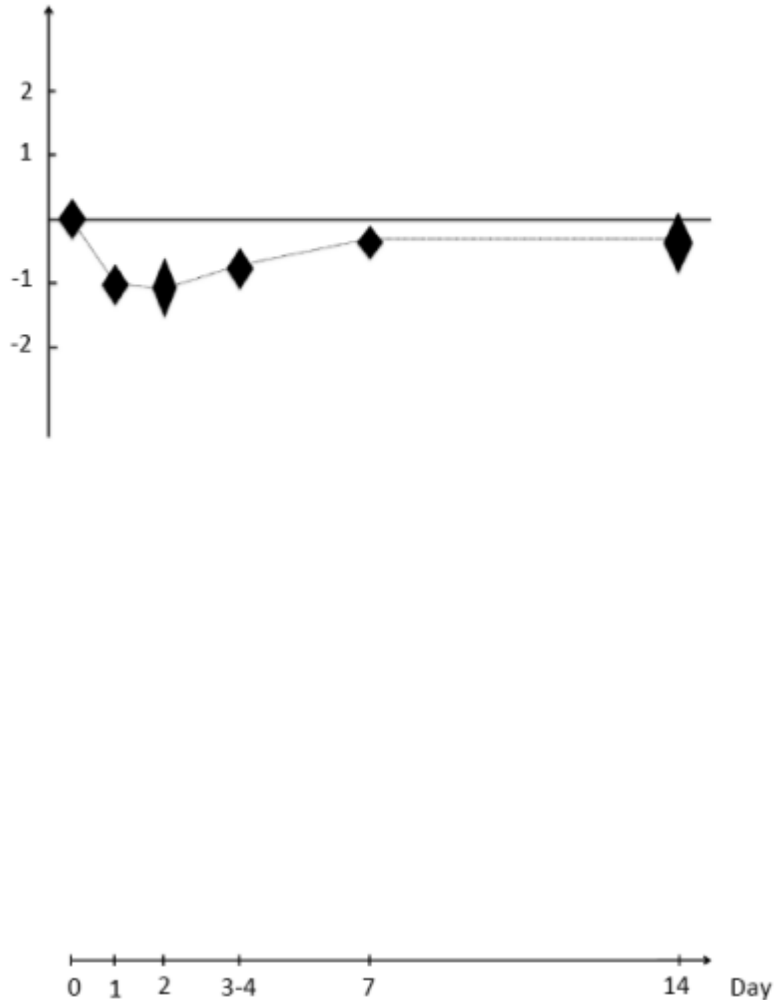
Méta-analyse

- 6 essais randomisés, double aveugle, contrôlés
- 110 patients avec **EDC résistant**
- 64 TDC, 34 TBH, 12 "premier épisode"
- Recherche de données complémentaires auprès des auteurs, notamment pour séparer TDC et TBH
- Calcul DMS

Ketamine et dépression

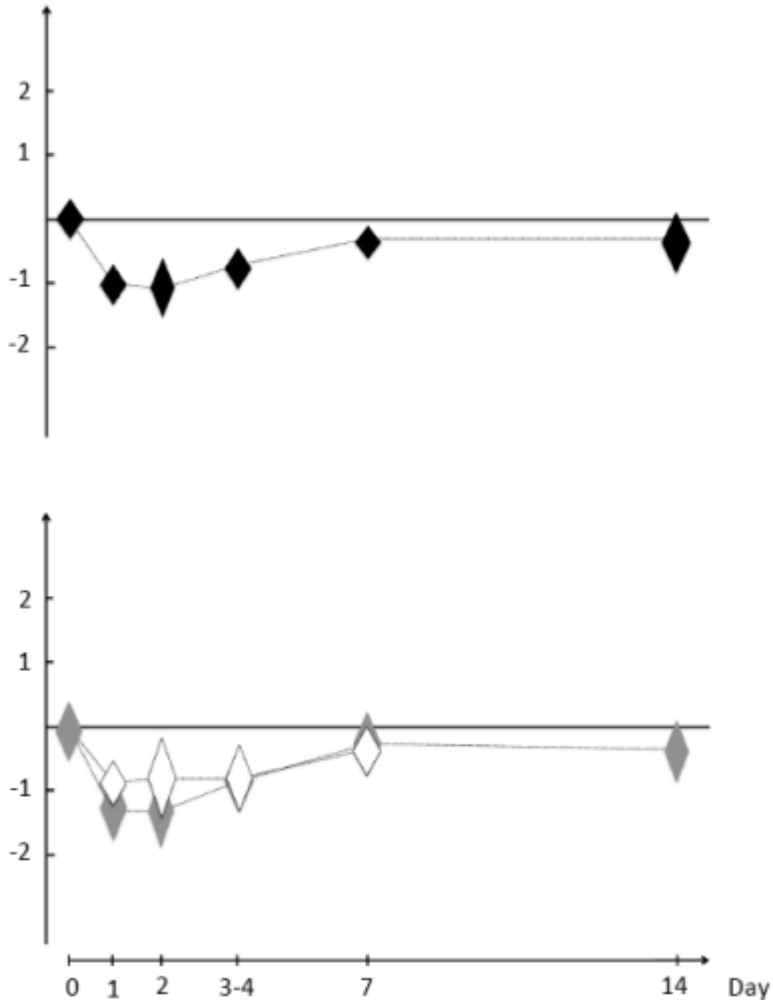
Etude ¹	Administration	N ²	Age moyen (DS)	% Homme	Caractéristiques cliniques			Episode en cours en mois (DS) ³	Année de la maladie (DS)	Echec antidépresseur (DS)
					% 1er épisode	% Dépression bipolaire	% Dépression unipolaire			
⁴ Berman <i>et al.</i> , 2000	IV : 0.5mg/kg sur 40min	7	37 (10)	44	0	11	89	NA	NA	1.33 (1.21)
⁴ Zarate <i>et al.</i> , 2006	IV : 0.5mg/kg sur 40min	18	46.7 (11.2)	33	0	0	100	33.6 (37.4)	23.7 (12.5)	5.7 (3.4)
⁵ Diazgranados <i>et al.</i> , 2010	IV : 0.5mg/kg sur 40min	18	47.9 (13.1)	33	0	100	0	15.1 (13.3)	27.6 (11.2)	7.2 (4)
⁵ Zarate <i>et al.</i> , 2012	IV : 0.5mg/kg sur 40min	15	46.7 (10.6)	47	0	100	0	20.9 (27.5)	30.6 (11.2)	9.7 (4.3)
⁶ Sos <i>et al.</i> , 2013	IV : 2*0.27mg/kg sur 30min	27	43.7 (NA)	50	30	0	70	11.5 (NA)	10.3 (NA)	NA
⁷ Lapidus <i>et al.</i> , 2014	IN : 50mg	18	48 (12.8)	50	15	0	85	15.2 ³ (17.4)	27.4 (13.7)	4.1 (3.9)

Ketamine et dépression



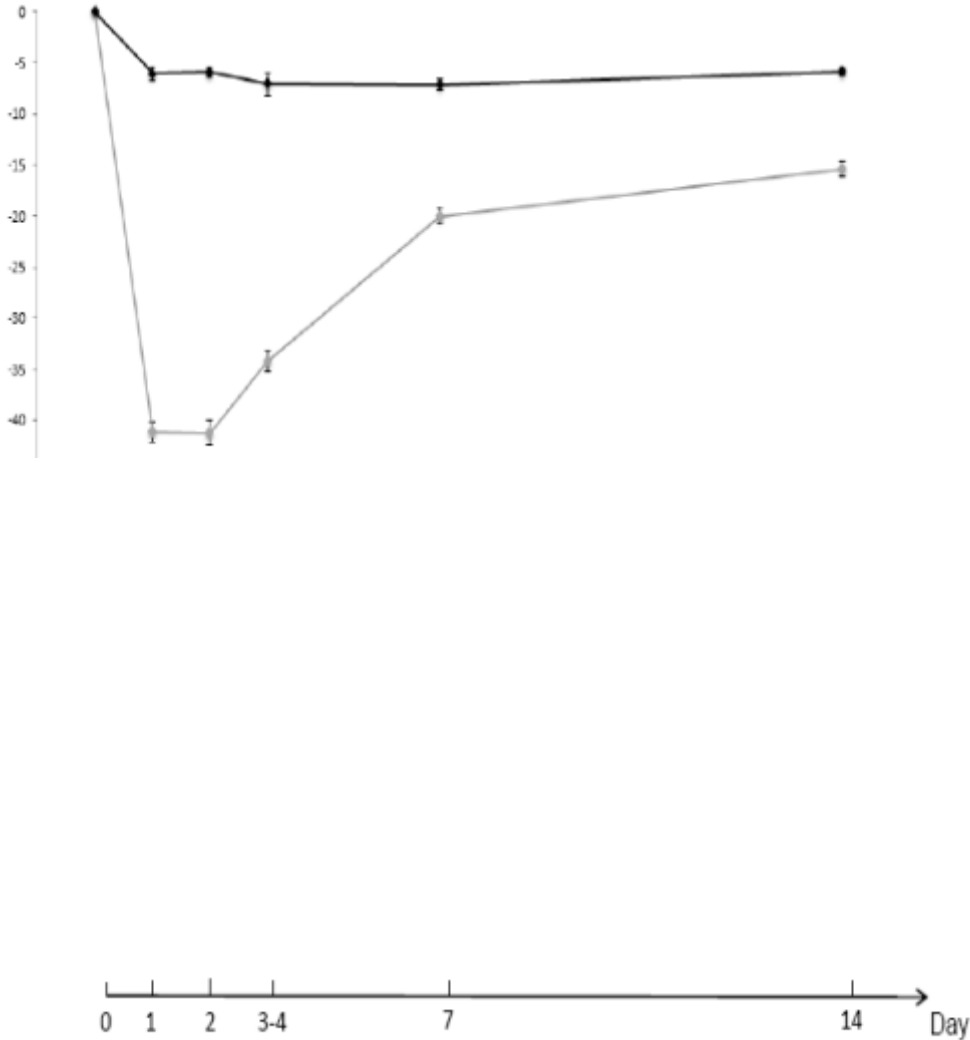
- **DMS J1** = -1.0; IC 95%: -1.3 à -0.7, $p < 0.0001$; **hétérogénéité**: 0% (n = 6)
- **DMS J2** = -1.0, IC 95%: -1.5 à -0.6, $p < 0.0001$; **hétérogénéité**: 33% (n = 5)
- **DMS J3-4** = -0.8, IC 95%: -1,1 à -0,44, $p < 0.0001$; **hétérogénéité**: 22% (n = 6)
- **DMS J7** = - 0.4, IC 95%: -0.7 à -0.1, $p < 0.01$; **hétérogénéité**: 0% (n = 5)
- **DMS J14** = - 0.38, IC 95%: - 0.9 à 0.1, $p = 0.13$; **hétérogénéité**: 0% (n = 2)

Ketamine et dépression



- **DMS J1** = -1.0; IC 95%: -1.3 à -0.7, $p < 0.0001$; **hétérogénéité**: 0% (n = 6)
- **DMS J2** = -1.0, IC 95%: -1.5 à -0.6, $p < 0.0001$; **hétérogénéité**: 33% (n = 5)
- **DMS J3-4** = -0.8, IC 95%: -1,1 à -0,44, $p < 0.0001$; **hétérogénéité**: 22% (n = 6)
- **DMS J7** = - 0.4, IC 95%: -0.7 à -0.1, $p < 0.01$; **hétérogénéité**: 0% (n = 5)
- **DMS J14** = - 0.38, IC 95%: - 0.9 à 0.1, $p = 0.13$; **hétérogénéité**: 0% (n = 2)

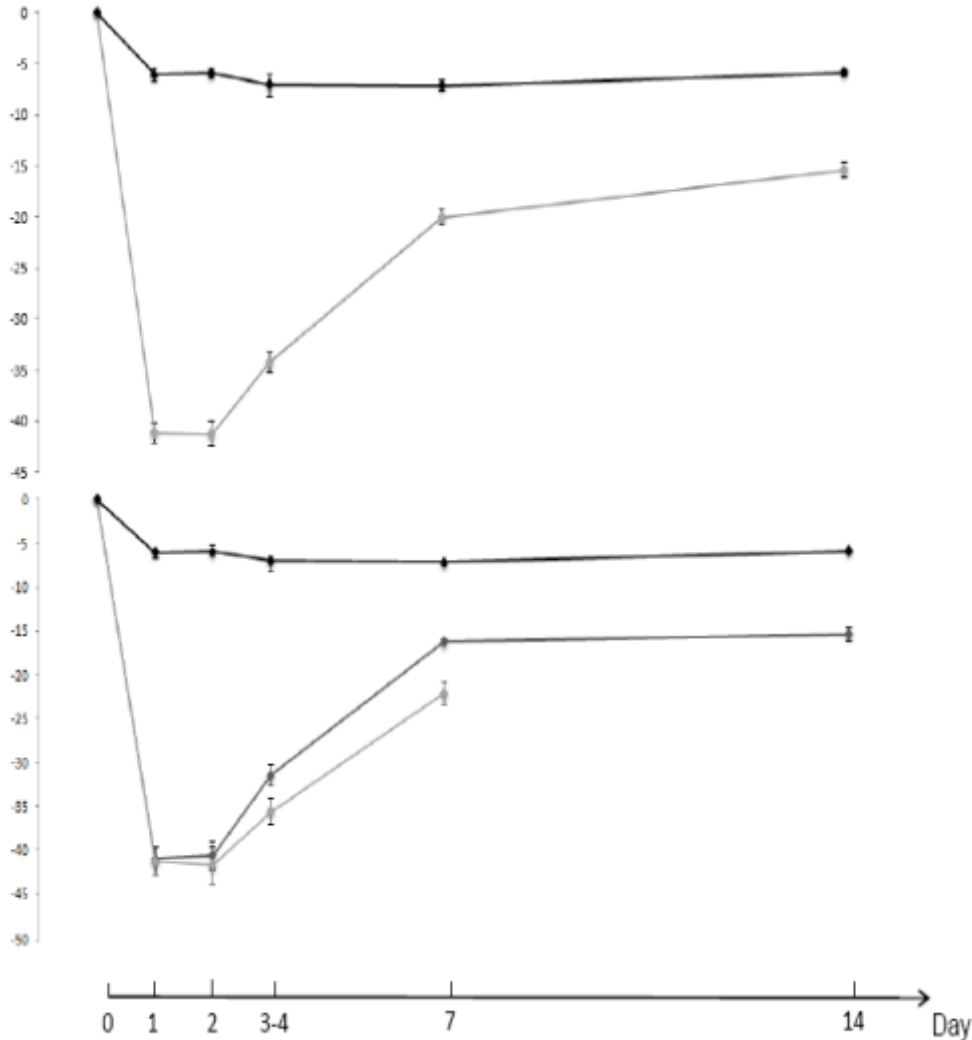
Ketamine et dépression



Kétamine vs placebo

- J1 = -41% vs -6%
- J2 = -41% vs -6%
- J3-4 = -34% vs -7%
- J7 = -20% vs -7%
- J14 = -15% vs -6%

Ketamine et dépression



Kétamine vs placebo

- J1 = -41% vs -6%
- J2 = -41% vs -6%
- J3-4 = -34% vs -7%
- J7 = -20% vs -7%
- J14 = -15% vs -6%

Kétamine unipolaire vs bipolaire

- J1 = -41% vs -41%
- J2 = -41% vs -41%
- J3-4 = -36% vs -31%
- J7 = -22% vs -16%

Ketamine et dépression

Tolérance

- Absence d'événements indésirables graves
- Possibles symptômes dissociatifs, psychotiques, confusionnels ou maniaques **TOUS REVERSIBLES dans les 80 minutes** qui suivent l'injection

Caractéristiques associées à la réponse antidépressive de la kétamine

Type de variable	Variable étudiée	Niveau de preuve en faveur d'une bonne réponse	Niveau de preuve ne retrouvant pas de lien avec une bonne réponse
Socio démographique	Sexe masculin	Ψ	* Ψ
	Age	-	* Ψ
	Niveau d'étude	-	*
Antécédents personnels et familiaux	Antécédents familiaux au 1 ^{er} degré de trouble liés à l'usage de l'alcool	***	-
	Antécédents familiaux au 1 ^{er} degré de trouble de l'humeur	-	*
	Antécédent personnel d'hospitalisation en psychiatrie	-	* Ψ
	Antécédents d'abus sexuels ou physiques	-	*
	Antécédents personnels de trouble lié à l'usage de l'alcool	*	Ψ
	Absence d'antécédent de tentative de suicide	*	-
	Présence de comorbidité neuropsychiatrique ou somatique	-	*
	Présence de comorbidité anxieuse	-	Ψ
Caractéristiques de la maladie et de l'épisode	Durée de la maladie	-	* Ψ
	Durée de l'épisode	-	* Ψ
	Age de début des troubles	-	*
	Nombre d'épisode	-	*
	Nombre d'antidépresseur vie-entière	-	Ψ
	Plus grande efficacité dans EDM unipolaire	ΨΨ	*
	Efficacité prolongée dans EDM Unipolaire	Ψ	-
	EDM anxieux unipolaire	*	-
Variable métabolique	Indice de masse corporel	*	-
Variables cognitives	Diminution de la vitesse de traitement	**	-
	Diminution de l'attention	*	-
	Altération de la mémoire de travail	*	-
	Altération des fonctions cognitives évaluée par une échelle composite	*	-

Caractéristiques associées à la réponse antidépressive de la kétamine

Type de variable	Variable étudiée	Niveau de preuve en faveur d'une bonne réponse	Niveau de preuve ne retrouvant pas de lien avec une bonne réponse
Marqueurs plasticité neuronale	Faible ratio de SWA à l'EEG	*	-
	Génotype du BDNF de type Val/Val	*	-
	Concentration basale de BDNF	-	****
	Augmentation du taux sérique de Shank 3	*	-
Autres neuro-marqueurs	Augmentation de l'activité CCA pré-génual mesurée en MEG durant exposition à la peur	*	-
	Activation du CCA pré-génual mesuré en MEG lors d'une tâche de mémoire de travail	*	-
	Activation du CCA pré-génual mesuré en MEG lors d'une tâche de mémoire de travail †	*	-
	Métabolisme basal du CCA sub-génual mesuré en PET-FDG	*	-
	Augmentation de la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et le CCA pré-génual durant une tâche de mémoire de travail	*	-
	Diminution de la concentration de glutamine au niveau du cortex préfrontal dorsomédial et dorsoantérolatéral mesuré en MRS	*	-
	Augmentation de la concentration de glutamate au niveau du CPFVM †	*	-
	Diminution de l'activité de l'amygdale droite mesuré MEG durant exposition à la peur	*	-
Marqueur inflammatoire	Augmentation de la concentration plasmatique d'IL6	*	-
Marqueurs métaboliques	Diminution de la concentration plasmatique de D et L-sérine	*	-
	Augmentation des concentrations des acides gras tels que les lysophosphatidylethanolamines, les lysophosphatidylcholines	*	-
	Diminution de la concentration des monoglycérides	*	-
	Augmentation de la concentration plasmatique de N6,N6,N6-triméthyl-L-lysine	*	-
	Concentration vitamine B12 élevée	*	-

Ketamine et suicide

Méta-analyses

Ketamine et suicide

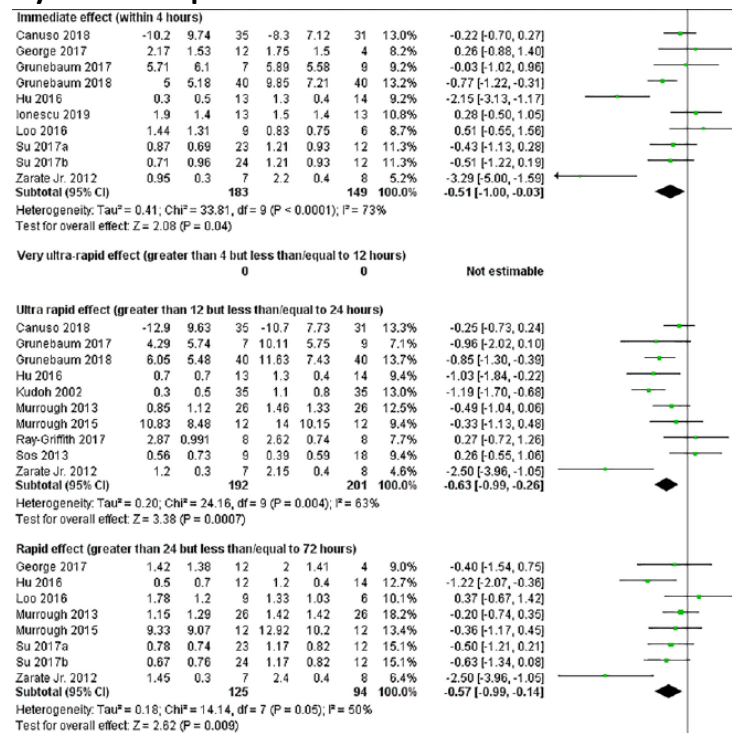
Niveau de preuve élevé : plusieurs méta-analyses

- 25 études - 572 patients
- Idées suicidaires dans un trouble psychiatrique
- Effet d'une seule IV

Ketamine et suicide

Effet suicidolytique rapide

- Dans les 4 heures suivant l'injection - sur une durée de 3 jours
- Effet le plus fort entre 12h et 24h après l'injection
- Perte d'effet au-delà
- Le diagnostic psychiatrique associé non discriminant



Ketamine et ECT : méta-analyses

comme agent anesthésique au cours d'ECT
pour dépression résistante

Ketamine et ECT

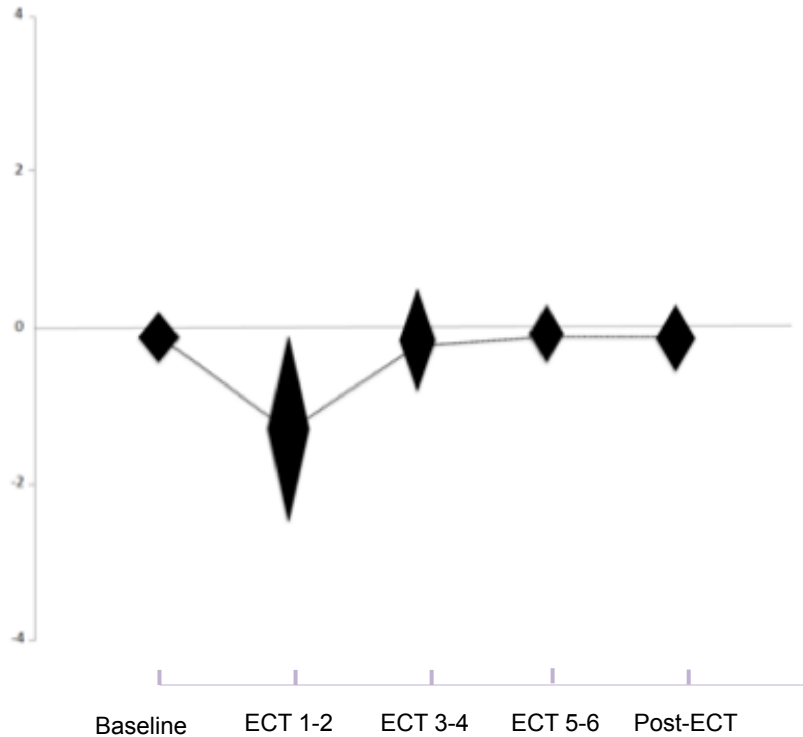
Méta-analyse

- 6 essais randomisés, double aveugle, contrôlés
- 204 patients avec EDC
- ECT bilateral = 115 patients, unilateral = 68, "mixte" = 2
- 1 ou 3 ECT par semaine
- Obtention de données supplémentaires auprès des auteurs
- Calcul SMD

Ketamine et ECT

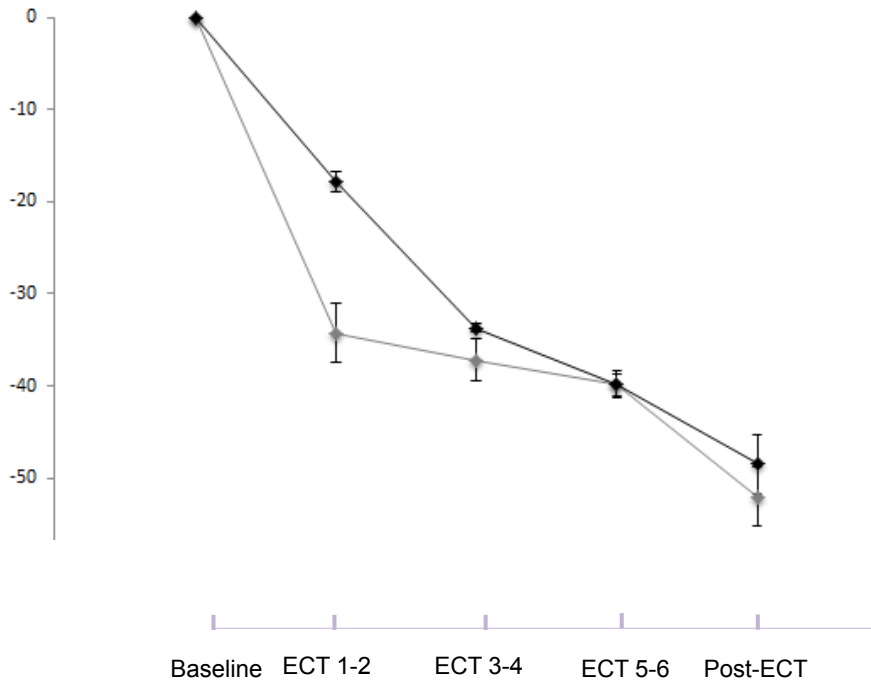
Etude	Protocole	Nb patients inclus dans l'étude/ dans analyse statistique	Moyenne Age kétamine/ contrôle (DS)	Homme (%)	Tble depressif récurrent/ Dépression bipolaire/ Premier épisode (%)	Kétamine dose (mg/kg)/ Administration	Score initiale à l'échelle de dépression (DS) kétamine/Contrôle	ECT nb /semaine	Moyenne crise EEG (s) kétamine/contrôle (DS)	ECT bilatéral/ unilatéral /les deux
Rasmussen 2014	Kétamine vs methohexital	38 / 38	47 (13.2) / 48.6 (7.2)	37	ND	1 / IV	ND/ND	ND	57.78 (23.64) / 48.95 (25.24)	19 / 17 / 2
Yoosefi 2014	Kétamine vs thiopental	31 / 29	40.87 (11.65) / 47 (11.721)	51.8	ND	1 or 2 / IV	23.6 (4.01) / 22.86 (3.63) *	3	ND / ND	29 / 0 / 0
Jarventausta 2013	Kétamine + propofol vs propofol + placebo	34 / 32	48.8 (ND) / 53.7 (ND)	41	87.5 / 0 / 12.5	0.4 / IV	36.88 (5.54) / 37.25 (5.85) **	3	35.9 (11.6) / 37.4 (10)	30 / 2 / 0
Abdallah 2012	Kétamine + thiopental vs thiopental	18 / 16	47.8 (14.1) / 46.5 (9.3)	56.2	ND / 38 / ND	0.5 / IV	35.3 (7.07) / 38.3 (5.94) ***	3	57.3 (15.27) / 43.9 (7.64)	13 / 3 / 0
Loo 2012	Kétamine + thiopental vs thiopental + placebo	51 / 46	45.2 (15.6) / 41.4 (12)	39.1	74 / 19.5 / 6.5	0.5 / IV	32.14 (4.54) / 32.67 (7.85) **	3	41 (17.1) / 43.1 (13.6)	0 / 46 / 0
Wang 2012	Kétamine vs propofol	32 / 24	56.2 (11.5) / 53.8 (11.5)	45.8	37 / 0 / 63	0.8 / IV	28.9 (3.6) / 30.1 (4.8) ****	1	36.75 (8.84) / 55.87 (7.75)	24 / 0 / 0

Ketamine et ECT



- **DMS 1-2** = -1.2, IC 95%: -2.4 à -0.1, $p < 0.05$; **hétérogénéité** = 78% (n=3)
- **DMS 3-4** = -0.1, IC 95%: -0.7 à 0.5, $p = 0.7$; **hétérogénéité** = 33% (n=2)
- **DMS 5-6** = -0.1, IC 95%: -0.4 à 0.3, $p = 0.7$; **hétérogénéité** = 0% (n=4)
- **DMS Post** = -0.11, IC 95%: -0.5 à 0.3, $p = 0.6$; **hétérogénéité** = 0% (n=3)

Ketamine et ECT



- **ECT 1-2** = -34,28% vs -17,78%
- **ECT 3-4** = -37,18% vs -33,67%
- **ECT 5-6** = -39,87% vs -39,82%
- **Post-ECT** = -52,03% vs -48,49%

Ketamine et ECT

Tolérance des séances ECT

- Moins bonne dans le groupe ketamine dans chacune des 6 études
- Majoration du nombre d'épisodes confusionnels
- 1 événement indésirable grave avec agitation, hyperventilation, tachycardie et tension artérielle élevée (204 patients)

Ketamine - dépression/suicide/ECT

Discussion

- Effet suicidolytique extrêmement rapide
- Effet majeur, faible hétérogénéité
- Cinétiques : forces et faiblesses
- Tolérance satisfaisante, avec nécessité de surveillance pendant 80 min

- Effet cliniquement pertinent dans TDC ou TBH
- Meilleur maintien de l'efficacité dans le trouble unipolaire

- Peu d'intérêt en combinaison ECT

Ketamine en pratique clinique

Ketamine en pratique clinique

AMM kétamine (IV 0,5-1 mg/kg dans la dépression ou crise suicidaire)

- anesthésie générale
- potentialisation de l'anesthésie générale
- induction de l'anesthésie générale
- douleur rebelle

AMM spravato (eskétamine en pulv. nasale) 28 mg

- EDC résistant à 2 antidépresseurs de 2 classes différentes
- ET contre-indication aux ECT (ou difficultés d'accès aux ECT ou refus ECT)
- ET co-administré avec un antidépresseur
- Non remboursé en dehors des limites de l'AMM (800euros la dose)
- Stupéfiant, réservé à l'usage hospitalier "avec accès à réanimation" (HAS)

Ketamine en pratique clinique

Principales indications

- Dépression pharmaco-résistante
- Crise suicidaire

Contre-indications

- Allergie
- Vigilance pour les patients chez qui une augmentation de TA ou de la pression intra-crânienne ou intra-oculaire constitue un risque grave
 - malformations vasculaires
 - événement vasculaire récent
 - ATCD d'hémorragie cérébrale

Ketamine en pratique clinique

Phase d'induction : semaines 1 à 4

- 2 administrations par semaine

Phase de maintien : semaines 5 à 8

- 1 administration par semaine

Phase de maintien : > semaines 9

- STOP ou 1 administration par semaine

Ketamine : notre retour d'expérience

Ketamine en pratique clinique

Début en psychiatrie de liaison

- Crise suicidaire chez des suicidants en réanimation
- Puis crise suicidaire chez des patients hospitalisés en psychiatrie (IV faite avec les anesthésistes ECT)
- Puis en milieu psychiatrique : dépression résistante et crise suicidaire, appel téléphonique en réanimation systématique avant l'IV
- Puis en milieu psychiatrique sans anesthésiste/réanimateur
- Puis création d'un HDJ "kétamine" (Dr Claret)

Expérience Spravato limitée à la 1ère AMM

- Plus large
- Usage Spravato stoppé par limites de remboursement et par difficultés d'adaptation des doses
- aujourd'hui : spravato stoppé, 100% IV

Ketamine en pratique clinique

Avant kétamine

- Evaluation de l'humeur
- Prévenir le patient du risque dissociatif, hallucinogène, d'induction d'une symptomatologie de type psychotique et de leur caractère réversible
- Arrêt des benzodiazépines 24h avant l'injection (compromis possible)
- 100% co-administration antidépresseur
- Une salle adaptée (peu ou choix de stimulations auditives et visuelles)

Après l'injection

- Surveillance hospitalière de 2h minimum
- TA toutes les 30 min, augmentation 20% TA
- "intégration" des phénomènes cognitifs - évolution vers KAP
- Evaluation de l'humeur

Ketamine en pratique clinique

A ce stade, on ne retient pas l'indication si :

- Trouble psychotique (y compris EDC avec caractéristiques psychotiques)
- Addiction - évolution à venir

Ketamine en pratique clinique

Notre file active

- 2016 : 40 injections sur l'année
- 2023 : 3 injections par jour, soit env. 40 par mois
- initiation > 60% en ambulatoire
- Réévaluation posologie toutes les 3 injections : le plus fréquemment augmentation à 0,75mg/kg
- Effet "cliniquement significatif" chez > 50% des patients EDC résistant, sans distinction unipolaire/bipolaire
- Grande pertinence dans la crise suicidaire

- env. 1 fois par mois, la surveillance est augmentée de 2h
- 1 épisode tensionnel sans conséquence ayant justifié un A/R en réanimation

**Perspectives
vers de nouvelles indications psychiatriques de la
kétamine ?**

Perspectives pour la kétamine

PTSD pharmaco-résistant

- 5 RCT en faveur de son intérêt
- Méta-analyse en faveur d'une efficacité de la kétamine
- Pas de risque dissociatif majeur

Addiction ?

- Données principalement sur alcool, cannabis, héroïne et cocaïne
- Méta-analyses non concluantes (Garel et al., 2022)
- Niveau de preuve limité à l'heure actuelle

Perspectives pour la kétamine

Psychothérapie augmentée ?

- KAP ketamine assisted psychotherapy
- Trouble de l'humeur ou PTSD
- Plusieurs modalités en cours d'étude
 - 1 dose - 1 session
 - multiples - doses multiples sessions
 - 1 dose - multiples sessions
- 3 phases : administration : préparation+accompagnement, H4-6 : intégration des modifications cognitives, J1-2 : amplification avec maintien du changement cognitif et dimension comportementale

En conclusion

Principales indications

- dépression
- crise suicidaire
- des recherches en cours avec de vraies perspectives

Bonne tolérance

- Nécessité d'une surveillance hospitalière : TA

Restriction d'utilisation du Spravato

- AMM

Merci pour votre attention