

2018-2019

# THÈSE

pour le

## DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Psychiatrie

# Perfusions intraveineuses de kétamine à dose subanesthésique dans des indications psychiatriques : série de cas au CHU d'Angers

**Lusven Marion**

Née le 24 mars 1988 à Paris (12e)

Sous la direction de Mme ROZET Marine

Membres du jury

Madame la Professeure GOHIER Bénédicte | Présidente

Madame la Docteure ROZET Marine | Directrice

Madame la Professeure SAUVAGET Anne | Membre

Monsieur le Maître de conférences BELONCLE François | Membre

Soutenue publiquement le :  
6 septembre 2019



**FACULTÉ  
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Marion Lusven  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le 28/08/2019

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

---

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr  
Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillessement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine

DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine

RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

#### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie

DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAL Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

### AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

### **PAST**

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie

### **ATER**

FOUDI Nabil	Physiologie	Pharmacie
KILANI Jaafar	Biotechnologie	Pharmacie
WAKIM Jamal	Biochimie et chimie biomoléculaire	Médecine

### **AHU**

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

### **CONTRACTUEL**

VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie
------------------	------------------	-----------



# REMERCIEMENTS

**À Madame la Professeure Bénédicte Gohier, présidente du jury,**

Pour avoir accepté de présider ce jury, pour vos conseils, précieux, et votre aide qui ont permis la réalisation de cette thèse.

Merci aussi de m'offrir cette belle opportunité professionnelle.

Veuillez accepter toute ma gratitude et mon respect.

**À Madame la Docteure Marine Rozet, directrice de thèse et membre du jury,**

Un très grand merci d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Merci pour tes conseils, tes encouragements, tes (très) nombreuses relectures, ta disponibilité.

Merci pour ta patience tout au long de ce travail ! Tu m'as transmis ta rigueur et ton engagement, et cette thèse a pris forme grâce à toi.

**À Madame la Professeure Anne Sauvaget et à Monsieur le Maître de conférences François Beloncle, membres du jury,**

Je tiens à vous remercier pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury, pour l'intérêt que vous portez à ce travail et pour votre disponibilité.

Veuillez accepter toute ma reconnaissance.

**Au Docteur Guillaume Ifrah,**

Merci de m'avoir offert l'opportunité de travailler sur ce sujet.

Je tiens aussi à adresser mes plus sincères remerciements aux personnes sans qui je n'aurais pas rédigé cette thèse :

Aux équipes médicales du service de Psychiatrie-Addictologie du CHU d'Angers, du service Psychiatrie du CH de Saumur, du service de Pédopsychiatrie de Nouméa, du service d'Addictologie de l'EPSM du Mans et du Pin en Mauges pour leur accueil et leurs enseignements.

Aux externes puis aux internes que j'ai eu la chance de rencontrer tout au long de ces années, et qui ont définitivement ajouté de la saveur aux journées.

Merci en particulier aux Calédoniens, Maeva, Sandra, Camille, Sousou, Gautier et les autres

Merci à Grégoire et Maryam

Merci aux internes de psychiatrie du CHU pour ce dernier semestre

À mes grands-parents,

À ma mère,

À ma sœur, Anna,

Et à toute ma famille.

À Mirabel, Hélène, Guéna, Julia

À Julie, Irène, Mélanie,

À Anne-Sophie

Et à tous les amis d'ici et d'ailleurs, d'hier et d'aujourd'hui, qui se reconnaîtront

À Aurélien, évidemment.

## Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
BDI	Beck Depression Inventory
CADSS	Clinician Administered Dissociative States Scale
CAPS-5	Clinician Administred Post-traumatic stress disorder Scale 5
Échelle H	Échelle de désespoir de Beck (Hopelessness Scale)
ECT	électroconvulsivothérapie
EDC	épisode dépressif caractérisé
ESPT	état de stress post-traumatique
HDRS-21	Hamilton Depression Rating scale- 21 items.
IES-R	Impact of Events Scale - Revised
PCLS	Postrumatic Stress Disorder Ckecklist Scale
SIGH-SAD	Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale – Seasonal Affective Disorder Version
STAI YA	State-Trait Anxiety Inventory Y-A

# **Plan**

## **INTRODUCTION**

## **MÉTHODES**

- 1. Population étudiée**
- 2. Contexte de soin**
- 3. Recueil de données**
- 4. Analyse**

## **RÉSULTATS**

- 1. Échantillon**
  - 1.1. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques
  - 1.2. Comorbidités médicales
  - 1.3. Traitements concomitants
- 2. Améliorations psychométriques maximales de l'EDC**
- 3. Efficacité en fonction du temps et tolérance des injections**
  - 3.1. Patient 1
  - 3.2. Patient 2
  - 3.3. Patient 3
  - 3.4. Patient 4
  - 3.5. Patient 5
  - 3.6. Patient 6
  - 6.7. Patient 7
  - 6.8. Patient 8

## **DISCUSSION ET CONCLUSION**

- 1. Limites**
- 2. Kétamine dans l'épisode dépressif caractérisé**
- 3. Kétamine et idéation suicidaire**
- 4. Kétamine et état de stress post-traumatique**
- 5. Impact des traitements psychotropes**
- 6. Effet dissociatif de la kétamine**
- 7. Perspectives**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **LISTE DES FIGURES**

## **LISTE DES TABLEAUX**

## **TABLE DES MATIERES**

## **ANNEXES**

- 1. BDI**
- 2. HDRS-21 et SIGH-SAD**
- 3. CADSS**
- 4. Echelle des états de conscience modifiés (5D-ASC)**

# INTRODUCTION

Le handicap, la mortalité prématurée et le coût liés à l'épisode dépressif caractérisé (EDC) et au suicide pèsent lourdement sur la santé publique (1, 2). Les médicaments antidépresseurs mettent plusieurs semaines avant d'agir pleinement (3, 4). Moins de 40 % des patients présenteraient une rémission après un premier traitement pharmacologique et ce taux diminuerait à chaque ligne thérapeutique supplémentaire (5). La dépression résistante unipolaire est ainsi souvent définie par l'échec successif de deux molécules administrées avec une posologie et une durée adéquates (6). De plus, il existe un débat sur une augmentation des comportements suicidaires à l'initiation des antidépresseurs (7, 8). L'électroconvulsivothérapie (ECT), rarement utilisée en première intention, pourrait améliorer l'EDC en une semaine (9). Cependant, son caractère invasif et les contraintes d'organisation incluant la présence d'un anesthésiste limitent son emploi. Le Lithium, qui pourrait diminuer le risque suicidaire associé à la dépression, n'agit qu'à long terme (10). Dans ce contexte, Berman et son équipe en 2000 ont suscité beaucoup d'intérêt en montrant qu'une perfusion intraveineuse de 0,5 mg/kg de kétamine administrée en 40 minutes réduisait significativement et en moins de 72 heures la symptomatologie dépressive et les idées suicidaires (11).

La kétamine dérive de la phencyclidine (12). Elle est antagoniste non compétitif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate du glutamate. Son métabolisme implique des isoformes enzymatiques du cytochrome hépatique P450 (13). Sa demi-vie est courte (180 minutes) (14). En France, la kétamine est d'abord utilisée comme anesthésique, à des doses de 1 à 4,5 mg/kg. Sa principale contre-indication est l'hypersensibilité, et des précautions sont nécessaires en cas d'hypertension artérielle, d'antécédent d'accident vasculaire cérébral et d'insuffisance cardiaque sévère. Elle provoque fréquemment des réactions psychomimétiques (hallucinations, cauchemars, désorientation, anxiété, dysphorie), l'élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, des hypotensions, des dépressions respiratoires modérées et transitoires, des nausées et des vomissements (15). La consommation récréative illicite de kétamine est aussi très répandue dans le monde (16).

Plusieurs études ont exploré à la suite de celle de Berman les effets d'une injection intraveineuse de kétamine sur l'EDC (**Tableau I**), le plus souvent à la dose de 0,5 mg/kg sur 40 minutes. La plupart avaient des échantillons de petite taille, recrutés sur des critères de sévérité de l'EDC et de résistance aux traitements. Des motifs d'exclusion fréquents étaient la psychose (entendue comme symptômes psychotiques associés à la dépression ou schizophrénie et autres troubles délirants), les troubles de l'usage de substance et d'alcool, et les maladies somatiques instables. Il y a eu moins de patients bipolaires que d'unipolaires inclus. Ils ont tous conservé du

lithium ou valproate à dose thérapeutique, alors que la plupart des travaux sur l'EDC unipolaire ont arrêté les traitements psychotropes avant l'administration de kétamine. L'effet antidépresseur a été évalué par la variation du score d'échelles psychométriques mesurant l'EDC, dont la baisse supérieure ou égale à 50 % a souvent défini la réponse antidépressive. Une diminution significative des symptômes a été observée de 40 minutes à sept jours après l'injection, et 45 % à 79 % des patients ont répondu. La dose la plus efficace paraissait être 0,5 mg/kg dans l'EDC unipolaire. D'autres études, majoritairement ouvertes, ont exploré l'efficacité de la répétition d'injections de kétamine pour prolonger la réponse antidépressive (**Tableau II**). Les critères d'inclusions et d'exclusions s'apparentaient à ceux des études de perfusion unique. Les patients ont reçu le plus souvent 6 injections de 0,5 mg/kg chacune, réparties sur deux ou trois semaines. Toutes ont fait état d'une amélioration significative de l'EDC se maintenant jusqu'à plusieurs jours après la fin des perfusions, mais une d'entre elles n'a pas mis en évidence de supériorité de la kétamine sur le placebo (17). Des méta-analyses ont confirmé la baisse transitoire des symptômes dépressifs à la suite d'une injection de kétamine (**Tableau III**). Elles évoquent des différences d'efficacité en fonction de la polarité dépressive. Seule une d'entre elles examinait spécifiquement les perfusions répétées. Leur effet antidépresseur dépassait celui des injections uniques. L'impact de la kétamine sur les idées suicidaires a été observé par le biais des scores d'items de mesures psychométriques de l'EDC, d'échelles spécifiques ou encore de scores composites (**Tableau IV**). La plupart des études ont recruté de petits échantillons de sujets présentant un EDC accompagné d'idées suicidaires. Les patients à risque imminent de suicide ont été le plus souvent exclus. Presque toutes montrent une baisse significative des idées suicidaires 4 heures à 3 jours après une perfusion, prolongée par des perfusions répétées. Quelques travaux suggèrent un effet bénéfique de l'injection de kétamine dans l'anxiété sociale, le trouble obsessionnel compulsif et le stress post-traumatique (**Tableau V**). Paradoxalement au vu de son mésusage, elle pourrait aussi faciliter l'abstinence dans l'abus de cocaïne, d'alcool et d'opioïdes (18).

L'absence de données sur la dépression avec traitement naturel et les principaux critères d'exclusion des premières études sur l'injection de kétamine dans l'EDC ont fait questionner le caractère généralisable des résultats dans une revue de 2016 (19). En 2017, un rapport de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (20) reconnaissait à la kétamine une efficacité rapide et transitoire dans la dépression résistante et l'état de stress post-traumatique (ESPT), comparable ou supérieure aux autres interventions habituelles. Cependant, il critiquait la qualité hétérogène de la littérature sur laquelle il se basait, et soulignait le besoin d'investigations sur de plus grands échantillons, avec de plus longs suivis et sur la répétition de doses. Il recommandait la limitation de l'usage de kétamine aux milieux de recherche. En 2018, la Canadian Network for

Mood and Anxiety Treatments et l'International Society for Bipolar Disorders (21) ont préconisé la kétamine intraveineuse en troisième ligne dans l'EDC bipolaire, en cas de symptômes dépressifs ou suicidaires sévères. Ce positionnement a été choisi en raison du caractère invasif de l'intervention, mais également de la courte durée d'action et de l'absence de données sur son innocuité à long terme. Il existe aussi un débat sur un réel effet antidépresseur de la kétamine ou d'un simple effet « high » commun aux drogues récréatives (22). Malgré les réserves émises par les milieux de recherche, l'usage hors étiquette de la kétamine se répand dans le monde. Un groupe de travail de l'American Psychiatric Association a souligné l'absence de données de surveillance résultant de son utilisation hors autorisation de la Food and Drug Administration (23). Cette remarque s'applique aussi en France, puisque la kétamine n'a pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en dehors de l'anesthésie. Ce travail décrit l'efficacité et la sécurité de l'emploi de kétamine intraveineuse dans des indications psychiatriques, dans un contexte de soins courants chez des patients présentant une polymédication et des comorbidités variées. Il a pour but d'approfondir les connaissances sur la mise en place de protocoles kétamine.

**Tableau I.** Injection intraveineuse (IV) unique de kétamine dans l'épisode dépressif caractérisé (EDC).

Auteurs	Type d'étude	Population	Résistance	Exclusions	Dose	Psychotropes	Effet antidépresseur	Limites
Berman and al (2000) (11)	Randomisée, double insu, croisée (≥ 1 semaine d'intervalle), contrôlée par solution saline	N=9, <b>EDC unipolaire</b> (N=8) et <b>bipolaire</b> (N=1)	Non spécifiée	Pas de maladie médicale grave	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes	Arrêt au moins 2 semaines avant le début de l'étude et pendant toute sa durée	N=8 ont reçu la kétamine, N=8 le placebo, N=7 les deux. Analyses des scores HDRS (version non précisée) des 7 finissants : effet significatif du médicament en fonction du temps, mais pas du temps ni du médicament seul. Pas de différence significative entre les scores initiaux moyens HDRS des groupes kétamine et placebo (tests t appariés). Avant la deuxième perfusion, scores HDRS abaissés de 10,3 (kétamine) et de 3,0 (placebo) points par rapport à la base (p= 0,29). Baisse des scores BDI dans le groupe kétamine, mais pas chez les témoins. Sur la BDI, effet significatif du médicament en fonction du temps, mais pas du médicament ou du temps seul. Pas d'effet de report significatif pour les mesures HDRS et BDI (p > 0,3). Baisse de 50 % ou plus des scores HDRS de quatre des huit patients sur la période de trois jours après l'injection de kétamine, contre un seul des huit sujets sous placebo (Fisher Exact, p > 0,05). Le score HDRS est revenu dans les 5 points de base 1 à 2 semaines après la perfusion à une exception près. Avec la kétamine, baisse significative des scores des items d'humeur dépressive, de suicidalité, d'impuissance et d'inutilité, sans correction pour les comparaisons multiples. Pas d'amélioration significative des items HDRS sous placebo.	Possible levée d'insu du fait des effets dissociatifs de la kétamine.
Zarate and al (2006) (24)	Randomisée, double insu, croisée (1 semaine d'intervalle), contrôlée par solution saline	N=18, <b>EDC unipolaire</b> récurrent, score HDRS-21 ≥ 28.	≥ 2 AD adéquats.	Psychose, TLUA/TLUS il y a moins de 3 mois, risque grave de suicide.	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes	Arrêt au moins 2 semaines avant le début de l'étude et pendant toute sa durée	N=17 ont reçu la kétamine, et N=14 le placebo. HDRS-21, intention de traiter et finissants : effet principal significatif pour le médicament et le temps et interaction significative entre le médicament et le temps. Supériorité significative de la kétamine par rapport au placebo de 110 minutes à 7 jours. Taille de la différence d'effet entre les médicaments très grande à 24 heures et modérée à 1 semaine. BDI, finissants : effets principaux significatifs pour le médicament et le temps et interaction à niveau tendanciel entre le médicament et le temps. Baisse des scores de 40 minutes à 7 jours. Items HDRS : améliorations significatives de l'humeur dépressive, la culpabilité, le travail et les intérêts, l'anxiété psychique. Avec la kétamine, au jour 1 : 71 % de réponse (baisse ≥ 50 % du score initial HDRS) et 29 % de rémission (HDRS < 8). Au jour 7, 35 % de réponse à la kétamine. Au total, 0 % de réponse avec le placebo. Tests de McNemar : taux de réponse significativement supérieur avec la kétamine les jours 1 et 2. Correction de Bonferroni : significativité au jour 1. Pas de supériorité pour la rémission.	Petite taille d'échantillon, possible levée d'insu, résultats non généralisables à tous les patients présentant un EDC unipolaire du fait des critères d'inclusion et d'exclusion.
Diazgranados and al (2010) (25)	Randomisée, double insu, croisée (2 semaines d'intervalle), contrôlée par solution saline	N=18, <b>EDC bipolaire</b> de plus de 4 semaines, score MADRS ≥ 20	≥ 1 AD adéquat et ≥ 1 SH adéquat	TLUS il y a moins de 3 mois, risque grave de suicide, état médical instable, usage antérieur de kétamine	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes	Maintien uniquement du Lithium ou du Valproate à dosage thérapeutique	N=13 ont reçu la kétamine, N=15 le placebo, N=13 les deux. Baisse significative des scores MADRS avec la kétamine comparativement au placebo, de 40 minutes à 3 jours (intention de traiter) ou 7 jours (finissants). Pic d'effet au jour 2 (d=0,80). Pas d'effet de report significatif. Réponse avec la kétamine (baisse ≥ 50 % du score MADRS initial) à 40 minutes et 1 jour : 56 % et 44 % de 16 patients, contre 0 % avec le placebo. Rémission (score MADRS <10) à 40 minutes et 1 jour : 13 % et 31 %. Délai médian de réponse : 40 minutes. Durée moyenne de réponse : 6,8 jours. HDRS et BDI : baisse significative des scores de 40 minutes à 3 jours et à 14 jours. Baisse significative des scores de tous les items de la MADRS à l'exception de la diminution du sommeil, des pensées suicidaires, de la diminution de l'appétit.	Petite taille d'échantillon, résultats pouvant ne pas être généralisables aux patients qui présentent des caractéristiques cliniques différentes, attribution possible de la réponse au lithium ou du valproate plutôt qu'à la kétamine, ou simple sortie d'épisode dépressif, pas d'évaluation de la possible levée d'insu du fait des effets dissociatifs de la kétamine.
Ibrahim and al (2011) (26)	Ouverte. Un groupe résistant à 6 sessions ECT bilatérales ou 7 sessions unilatérales, et un groupe contrôle.	N=42, <b>EDC unipolaire</b> de plus de 4 semaines, score MADRS ≥ 22	≥ 2 AD adéquats.	Psychose, TLUA/TLUS il y a moins de 3 mois, maladie grave ou instable, dysthyroïdie non corrigée	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes	Arrêt au moins 2 semaines avant le début de l'étude et pendant toute sa durée	Avec le point de référence comme point temporel dans le modèle mixte, supériorité significative des scores MADRS dans le groupe résistant à l'ECT par rapport au groupe témoin. Pas d'interaction significative entre le groupe et le temps. À 230 minutes post-injection : amélioration significative de taille d'effet modérée pour le groupe résistant à l'ECT, et de taille importante pour le groupe témoin. Différence inter-groupe de taille modérée à 230 min. Pas de différence dans les taux de réponse (baisse ≥ 50 % du score MADRS) entre les deux groupes.	Caractère ouvert de l'étude.

Suite du tableau I à la page suivante

Tableau I. Suite.

Auteurs	Type d'étude	Population	Résistance	Exclusions	Dose	Psychotropes	Effet antidépresseur	Limites
Zarate and al (2012) (27)	Simple centre, randomisée, double insu, croisée (2 semaines d'intervalle), contrôlée par solution saline	N=15, <b>EDC bipolaire</b> de plus de 4 semaines, score MADRS $\geq 20$	$\geq 1$ AD adéquat et $\geq 1$ SH adéquat	TLUS il y a moins de 3 mois, état médical instable, usage antérieur de kétamine	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes	Maintien uniquement du Lithium ou du Valproate à dosage thérapeutique	N=14 ont reçu la kétamine, N=12 le placebo, N=11 les deux. Baisse significative du score MADRS de 40 minutes à 3 jours après la perfusion de kétamine comparativement au placebo (intention de traiter et finissants). Taille d'effet modérée à importante de 40 minutes au jour 2, pic à 40 minutes. Amélioration significative de tous les items MADRS, à l'exception de la diminution de l'appétit et du sommeil. Délai médian de réponse : 40 minutes. Taux de réponse (baisse $\geq 50$ % du score MADRS initial) à 40 minutes et au jour 1 : 64 % et 43 %. Taux de rémission (score MADRS $<10$ ) à 40 minutes et au jour 1 : 7 % et 29 %. Au total, 79 % de réponse au cours de l'étude avec la kétamine, 0 % avec le placebo. Effet différentiel de la kétamine significatif de 40 minutes au jour 2 sur l'HDRS et de 40 minutes au jour 14 pour la BDI.	Échantillon de petite taille, résultats pouvant ne pas être généralisables à des patients présentant des caractéristiques différentes, possible levée d'insu du fait des effets dissociatifs de la kétamine.
Thakurta and al (2012) (28)	Étude pilote monocentrique, prospective, à étiquetage en clair, à un seul bras.	N=27, <b>EDC unipolaire</b>	$\geq 2$ AD	Psychose, TLUA/TLUS il y a moins de 6 mois, maladie médicale ou neurologique instable.	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes	Arrêt au moins 2 semaines avant le début de l'étude et pendant toute sa durée	Baisse significative des scores HDRS-17 en fonction du temps. À 80 minutes après la perfusion, baisse des scores moyens HDRS de 6 points par rapport au départ ( $P<0,01$ ). Baisse significative des scores de la minute 80 au jour 2 après la perfusion à chaque point dans le temps. Variation maximale à 230 minutes, supérieure à 45 % de la valeur initiale.	Petit échantillon, pas de groupe placebo. Les résultats pourraient ne pas être généralisés à toutes les populations.
Ibrahim and al (2012) (29)	Ouverte puis à 4 ou 6 heures randomisation, double insu pour riluzole ou solution saline	N=42, <b>EDC unipolaire</b> récurrent de plus de 4 semaines, score MADRS $\geq 22$	$\geq 2$ AD adéquats.	Psychose. TLUA/TLUS il y a moins de 3 mois, maladie médicale instable grave, usage antérieur de kétamine	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes	Arrêt au moins 2 semaines avant le début de l'étude et pendant toute sa durée	Baisse significative des scores MADRS au fil du temps. Pas de différences significatives entre les groupes traités ni dans l'interaction entre le temps et le groupe traité. Scores MADRS significativement plus bas que les scores de base du jour 1 au jour 28 pour l'ensemble de l'échantillon. Les cotes HDRS et BDI se sont nettement améliorées pour l'ensemble du groupe du jour 1 au jour 28. En tout, 62 % de réponse (baisse $\geq 50$ % du score MADRS initial) à un moment donné avant la randomisation. Délai moyen de rechute : 17,2 jours (groupe riluzole) et 9,8 jours (groupe placebo).	Petit échantillon, patients réfractaires au traitement empêchant la généralisation des résultats à tous les patients présentant un EDC unipolaire.
Murrough and al (2013) (30)	Bicentrique, randomisée, bras parallèles, contrôlée par midazolam	N=73, <b>EDC unipolaire</b> récurrent ou $\geq 2$ ans, score IDS- C30 $> 32$	$\geq 3$ AD adéquats	Psychose, TLUA/TLUS il y a moins de 2 ans, maladie médicale instable, risque suicidaire grave et imminent	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes	Arrêt 1 semaine avant l'étude, sauf les benzodiazépines (dose stable)	Amélioration significativement supérieure du score MADRS à 24 heures de la perfusion de kétamine comparativement au midazolam. Baisse de 7,95 points en moyenne dans le groupe kétamine par rapport au groupe midazolam ( $d=0,81$ ). Probabilité de réponse (baisse $\geq 50$ % du score MADRS initial) après 24 heures supérieure dans le groupe kétamine. Taux de réponse de 64 % pour la kétamine et 28 % pour le midazolam. Modélisation linéaire mixte générale des scores MADRS à 1, 2, 3 et 7 jours : différence pour le temps et le traitement, mais pas du temps en fonction du traitement. Légère détérioration des scores MADRS des deux groupes pour chaque jour supplémentaire après la perfusion. Augmentation de la probabilité de ne pas répondre au fil du temps et augmentation de la probabilité de répondre en fonction de l'affectation à la kétamine. Pas de différence des scores MADRS à 7 jours de la perfusion entre les groupes de traitement.	Critères stricts de recrutement, exclusion des patients refusant ou incapables d'arrêter les traitements psychotropes
Feifel and al (2017) (31)	Analyse rétrospective des 50 premiers patients d'un centre à recevoir de la kétamine.	N=41, <b>EDC unipolaire</b> (N=34) et <b>bipolaire</b> (N=7). N= 24 anxiété comorbide.	Non spécifiée	Absence de BDI initiale ou à 24 heures	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes	Traitement habituel, arrêt des benzodiazépines ou opiacés le matin même. Moyenne de 2,4 psychotropes.	À 24 heures de la perfusion, 54 % de réponse (baisse de 50 % du score initial de la BDI) et 41,5 % de rémission (BDI $<13$ ). Le score initial moyen de la BDI était de $32,6 \pm 8,43$ (écart-type), et a baissé de 49,5 % et 51 % 1 h et 24 h après la perfusion, respectivement. Les patients atteints d'EDC bipolaire et unipolaire présentaient des réductions comparables de la BDI à 24 heures (49 % et 51 %). N=16 patients qui ont répondu au traitement 24 heures après la perfusion ont été évalué avec un BDI 7 jours après la perfusion. Parmi ce sous-ensemble, 75 % ont continué de répondre au critère de réponse.	Caractère rétrospectif de l'étude (biais de sélection ou d'information), absence de groupe témoin, traitement payant sélectionnant une population plus aisée, examen et prescription du traitement par un seul psychiatre.
Su et al (2017) (32)	Randomisée, double insu, groupes parallèles, contrôlée par solution saline	N=71, <b>EDC unipolaire</b> récurrent, score HDRS-17 $\geq 18$ .	$\geq 2$ AD adéquats.	Psychose, TLUA/ TLUS, maladie médicale évolutive	1 perfusion IV de 0,2 ou 0,5 mg/kg en 40 minutes	Dose stable depuis les 2 semaines précédentes. $\geq 1$ AD et 1 antipsychotique deuxième génération (51 %), 1 AD (28 %), $< 1$ AD (21 %)	Avec 0,5 mg/kg de kétamine, mais pas avec 0,2 mg/kg, baisse significativement supérieure des scores HDRS-17 comparativement au placebo. Pas de différence significative entre ces deux doses. Augmentation des effets distinctifs de la kétamine à 0,5 mg/kg par rapport au placebo ou à la dose de 0,2 mg/kg de kétamine avec la gravité de la dépression. Différence entre les groupes maximale aux jours 1 et 5 après la perfusion. Taux de réponse (baisse $\geq 50$ % du score HDRS initial sur deux mesures) : 45,8 % (0,5 mg/kg), 39,1 % (0,2 mg/kg), 12,5 % (placebo) Taux de réponse significativement plus élevé dans le groupe 0,5 mg/kg que dans le groupe placebo (test post hoc) et dans le groupe 0,2 mg/kg que dans le groupe placebo, mais pas entre les deux groupes kétamine.	Non décrit.

Suite du tableau I à la page suivante



Tableau I. Suite.

Auteurs	Type d'étude	Population	Résistance	Exclusions	Dose	Psychotropes	Effet antidépresseur	Limites
Fava and al (2018) (33)	Multicentrique randomisée, double insu, contrôlée par midazolam	N=9, <b>EDC unipolaire</b> de plus de 8 semaines, score MADRS $\geq 20$	$\geq 2$ AD adéquats.	Psychose, TLUS il y a moins de 6 mois, tramadol, valroate, lamotrigine, carbamazepine, zopiclone	1 perfusion IV de 0,1, 0,2, 0,5 ou 1 mg/kg en 40 minutes	Dose stable depuis le mois précédent et adéquate.	Taille d'effet (Cohen) supérieure à 0,8 au jour 1 pour trois doses (0,1, 0,5 et 1,0 mg/kg) et supérieur à 0,4 au jour 3 pour trois doses (0,1, 0,5 et 1,0 mg/kg) comparativement au placebo. Après ajustement en fonction des comparaisons multiples, seules les doses 0,5 mg/kg et de 1,0 mg/kg étaient statistiquement supérieures au midazolam et seulement au jour 1. Taux de réponse (baisse du score HDRS-6 $\geq 50$ %) au jour 1 : 59 % (0,5 mg/kg), 53 % (1,0 mg/kg) et 11 % (midazolam). Scores CADSS significativement plus élevés à 40 minutes de la perfusion pour les doses de 0,5 mg/kg et de 1 mg/kg comparativement au midazolam.	Possible levée d'insu pour les cliniciens et les sujets, en particulier dans les groupes 0,5 mg/kg et 1 mg/kg. Petite taille de chaque groupe de traitement et grands intervalles de confiance autour des estimations de l'ampleur de l'effet pour chaque dose. Ne réponds pas à la question de l'utilité de majorer ou diminuer les doses de kétamine chez les personnes répondant ou tolérant mal la dose standard de 0,5 mg/kg.

N= nombre de patients. AD : antidépresseur, SH : stabilisateur de l'humeur. TLUA : trouble de l'usage de l'alcool, TLUS : trouble de l'usage de substance. MADRS : Mongotmery-Asberg Depression Rating Scale, HDRS-X : Hamilton Depression Rating scale- X items. BDI : Beck Depression Inventory. IDS-C : Inventory for Depressive Symptomatology – Clinician. ECT : électroconvulsivothérapie.

**Tableau II. Répétition d'injections intraveineuses (IV) de kétamine dans l'épisode dépressif caractérisé (EDC).**

Auteurs	Type d'étude	Population	Résistance	Exclusions	Dose	Psychotropes	Effet antidépresseur	Limites
Aan Het Rot (2010) (34)	Ouverte	N=10, <b>EDC unipolaire</b> chronique ou récidivant, score IDS C $\geq$ 32	$\geq$ 2 AD adéquats	Psychose, TLUS il y a moins de 3 mois, IS actives avec danger imminent, maladie instable, dysthyroïdie.	6 perfusions IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes sur 12 jours	Arrêt deux semaines avant l'inclusion.	N=10 ont reçu P1. N=9 ont répondu (baisse $\geq$ 50 % du score MADRS initial) à 24 heures, avec un effet principal significatif du temps, et étaient admissibles aux perfusions subséquentes. N=1 a manqué P4. À 4 heures de P6, N=9 répondants, et N=8 en rémission (MADRS > 10). Parmi les neuf patients qui ont reçu des perfusions répétées, huit ont rechuté dans un délai moyen estimé de 30 jours (écart-type 13).	Étude ouverte, sélection de patients ayant déjà répondu à la kétamine et l'ayant bien tolérée.
Murrough and al (2013) (35)	Ouverte	N= 24, <b>EDC unipolaire</b> chronique ou récidivant, score IDS C $\geq$ 32	$\geq$ 2 AD adéquats	Psychose, TLUS, hypertension non contrôlée, maladie médicale instable	Jusqu'à 6 perfusions (N=21) IV de 0,5 mg/kg sur 12 jours, puis suivi maximum 83 jours.	Arrêt deux semaines avant l'inclusion.	Taux de réponse (baisse $\geq$ 50 % du score MADRS initial) global à la fin de l'étude : 70,8 %. À deux heures de P1, baisse significative de la moyenne des scores MADRS de l'ensemble de l'échantillon de 18,9 $\pm$ 6,6 points. Pour les répondants à la première perfusion, baisse moyenne quotidienne significative du score MADRS après l'amélioration initiale de deux heures (de 0,35 $\pm$ 0,10 points), tandis que pour les non-répondants augmentation moyenne quotidienne moyenne significative du score MADRS (de 0,78 $\pm$ 0,40 points). 94 % des répondants à l'étude avaient répondu en quatre heures, tout comme 29 % des non-répondants, avec des valeurs prédictives positives et négatives de 0,89 et 0,83 respectivement. Suivi des 17 répondants pendant 83 jours : délai médian de rechute de 18 jours. Risque estimatif de demeurer sans rechute jusqu'à 83 jours de 0,25 $\pm$ 0,11. N=14 n'ont reçu aucun psychotrope au cours de la période de suivi, tandis que N=3 ont participé à une étude contrôlée par placebo sur la venlafaxine pour la prévention des rechutes après la prise de kétamine.	Interprétation de l'efficacité limitée par le modèle ouvert de l'étude. Taille modeste de l'échantillon, résultats peu généralisables du fait des critères d'inclusion et d'exclusion.
Diamond and al (2014) (36)	Ouverte	N=28, <b>EDC unipolaire et bipolaire</b>	$\geq$ 2 AD adéquats, dans l'épisode actuel ou dans les épisodes passés	Psychose, démence ou déficience cognitive légère, glaucome à angle fermé, insuffisance rénale ou hépatique importante, hypertension non maîtrisée	3 (N=15, groupe 1) ou 6 (N=13, groupe 2) perfusions IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes sur 3 semaines	Traitement habituel	N=3 du groupe 1 et N=5 du groupe 2 n'ont pas reçu toutes les perfusions prévues. N=2 en raison d'effets indésirables aigus pendant la perfusion, N=5 en raison de l'absence de bienfaits ressentis et d'anxiété croissante et N=1 pour des raisons non reliées. Moyenne des scores BDI 6 heures après la première perfusion de kétamine : 7,3 (écart-type (ET) 7,9). Réponse (baisse $\geq$ 50 % du score BDI initial) à 6 heures : 10,7 %. Réponse au jour 21 : 29 %, 33,3 % et 23 % dans les groupes 1 et 2 respectivement. Tous les répondants au jour 21 ont répondu avant P3. Score moyen de la BDI au jour 21 des répondants des groupes 1 et 2 : 12,2 (ET 7,5) et 11 (ET 4,4), respectivement. Baisse moyenne de 23,4 (ET 10,5) et 31,7 (ET 7,6) par rapport au départ. Au jour 21, la moitié de tous les répondants (14 % de tous les patients) ont atteint le critère de rémission, N=3 dans le groupe 1 et N=1 du groupe 2. Chez les répondants à 21 jours, durée de la réponse variable (médiane 70, intervalle 25-168 jours) ; groupe 1: 84 jours ; groupe 2 : 25 jours.	Absence d'un groupe témoin, nature ouverte.
Shiroma and al (2014) (37)	Ouverte	N=12. <b>EDC unipolaire</b> récurrent, score HDRS-17 $\geq$ 14	$\geq$ 2 AD de différentes classes pharmacologiques.	Psychose, ESPT, ESA, maladie neurologique, TLUS il y a moins de 6 mois. Maladie médicale instable. Barbituriques, narcotiques. IS avec danger imminent.	6 perfusions IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes sur 12 jours (N=12)	Doses stables de 2 mois avant le début de l'étude à la fin de l'étude	Après P1, N=3 répondants (baisse $\geq$ 50 % du score MADRS initial) et N=1 en rémission (MADRS < 10). Sur le temps de l'étude, N=11 (91,6 %) répondants et N=8 (66,6 %) en rémission. Baisse significative des scores MADRS au cours de la période de perfusion. Variation statistiquement significative intrasujet du score MADRS entre la mesure initiale et la mesure finale (après la dernière perfusion). Sur les onze répondants en phase de perfusion, N=5 répondants pendant quatre semaines de suivi. Délai moyen de rechute après la dernière perfusion pour les autres patients : 16 jours (intervalle de 7 à 28 jours).	Petit nombre de patient, tous mâles, manque d'une comparaison placebo.
Singh and al (2016) (38)	Phase 2, multicentrique, randomisée, double insu, contrôlée par solution saline	N=68 randomisés, <b>EDC unipolaire</b> récurrent, score IDS CR $\geq$ 34	$\geq$ 1 AD dans l'épisode actuel	Psychose, diagnostic primaire de TOC, ESPT, TCA, trouble de personnalité limite, IS avec danger imminent, TLUS il y a moins d'un an	Perfusions IV de 0,5 mg/kg deux ou trois fois par semaine ou placebo mêmes fréquences, en 40 minutes, N=57 pendant 15 jours et N=25 sur 4 semaines	Doses stables d'un mois avant le début de l'étude à la fin de l'étude	La majorité des patients qui ont abandonné le traitement avant le 29e jour ont abandonné le traitement en raison d'un manque d'efficacité et la plupart d'entre eux recevaient un placebo (abandon total, N=29 ; groupes bihebdomadaires : kétamine, N=1 ; placebo, N=11 ; groupes trihebdomadaires : kétamine, N=2 ; placebo, N=15). Baisse significative du score moyen MADRS entre le début de l'étude et le 15e jour dans les deux groupes de fréquence de la kétamine par rapport aux groupes placebo respectifs. Dans l'ensemble, pas de différence moyenne des scores MADRS entre les deux fréquences testées. Baisse du score moyen MADRS entre le début de l'étude et le 29e jour pour les deux groupes de kétamine. Proportion plus élevée de réponse (baisse $\geq$ 50 % du score MADRS initial) dans les groupes kétamine versus groupe placebo respectifs au cours de la première semaine, maintenue jusqu'au jour 15. Proportion supérieure de réponse et de rémission dans les groupes de kétamine versus les groupes placebo respectifs.	Petite durée de suivi, comparateur non actif entraînant la possible levée de l'insu, étude pas suffisamment puissante pour détecter une différence significative entre les deux modes d'administration.

Suite du tableau II à la page suivante

Tableau II. Suite.

Auteurs	Type d'étude	Population	Résistance	Exclusions	Dose	Psychotropes	Effet antidépresseur	Limites
Sinyor and al (2018) (39)	Essai pilote randomisé, double insu, contrôlé par midazolam	N=5, <b>EDC unipolaire</b> score > 0 au SSI et/ou CSSRS	≥ 2 AD adéquats	Psychose, TLUS il y a moins d'un mois, maladie neurologique, maladie médicale instable, IMAO	6 perfusions IV de 0,5 mg/kg en environ deux semaines	Traitements habituels	Baisse des scores MADRS de tous les sujets. Les scores MADRS dans le groupe kétamine ont diminué de 47 %, passant de 42,2 ± 5,3 au départ à 22,4 ± 8,0.	Petite taille de l'échantillon, possibles variations fortuites (amplifiant ou obscurcissant l'effet de la kétamine), comorbidités et traitement (possibles sources de confusion), absence de contrôle des médicaments psychotropes
Zheng and al (2018) (40)	Ouverte	N=97, <b>EDC unipolaire</b> (N=77) et <b>bipolaire</b> (N=20), scores HDRS-17 ≥ 17 et SSI partie 1 ≥ 2	≥ 2 AD adéquats durant l'épisode actuel	Psychose, toxiques urinaires positifs, insuffisance cardiaque instable, maladie neurologique importante (démence)	Jusqu'à 6 perfusions (N=84) IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes sur 12 jours	Même dose de traitement qu'à l'inclusion	Délai moyen de réponse (baisse ≥ 50 % du score MADRS initial) de 10,5 jours, et de rémission (MADRS <11) de 14,2 jours. À 24 heures de la première et de la sixième perfusion, taux de réponse de 14,4 % et 68,0 %, respectivement, et taux de rémission de 9,3 % et 50,5 %. Baisse significative des scores MADRS à 4 heures de la première perfusion, maintenue au cours de la période de perfusion subséquente dans l'échantillon complet. Dans le sous-groupe des non-répondants, baisse significative des scores MADRS jusqu'à 24 heures après la troisième perfusion. 25,8 % de rechute sur les deux semaines de suivi après les perfusions.	Conception ouverte de l'étude, période de suivi après les perfusions courte, traitements concomitants pouvant biaiser les résultats.
Zheng and al (2019) (41)	Ouverte, un seul bras	N=64, <b>EDC unipolaire</b> , scores SSI partie 1 ≥ 2, HDRS ≥ 17	≥ 2 AD	Psychose, maladie médicale instable, TLUA/ TLUS à vie, risque suicidaire imminent	6 perfusions IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes sur 12 jours	Doses stables d'un mois avant le début de l'étude, à la fin de l'étude.	Effet principal significatif du temps sur les scores MADRS. Baisse significative des scores du jour 0 au jour 13 (moyenne = 31,9 vs 11,4 ; taille d'effet = 2,99) et au jour 26 (moyenne = 31,9 vs 15,2 ; taille d'effet = 1,66).	Étude ouverte, traitements concomitants, patients chinois (résultats non généralisables)
Zhan and al (2019) (42)	Ouverte	N= 86, <b>EDC unipolaire</b> (N=67) ou <b>bipolaire</b> , unique ou récidivant, scores HDRS-17 ≥ 17 et SSI partie 1 ≥ 2	Non spécifiée	Psychose, troubles mentaux organiques, TLUS/ TLUA, maladie médicale instable, antécédents de maladies neurologiques	Jusqu'à six perfusions de kétamine (N=73) de 0,5 mg/kg pendant 40 minutes sur 12 jours	Doses stables avant l'étude et pendant toute la période de perfusion.	24 h après la sixième perfusion, N=51 (59,3 %) répondants (baisse du score initial HDRS-17 ≥ 50 %) et N=35 (40,7 %) rémissions (HDRS <8). Deux semaines après la dernière perfusion, N=49 réponses soutenues et N=26 toujours en rémission. Amélioration significative des scores HDRS pour les groupes à idéation suicidaire faible (score aux 5 premiers items de la partie 1 du SSI (SSI5) > 3) et élevées (SSI5 <4). Effet principal significatif du temps, mais pas du groupe, ni du groupe en fonction de temps. Baisse des scores moyens HDRS de six points entre le départ et à 4 h de la première perfusion (18,5 ± 6,6), poursuivie de façon significative pendant la période de traitement de 12 jours et lors du suivi en milieu naturel de 2 semaines dans tout l'échantillon. Changement maximal détecté 4 h de la sixième perfusion, avec près de 60 % de baisse du score moyen HDRS.	Absence de groupe contrôle, pas de wash-out des psychotropes (possible effet sur la réduction des symptômes dépressifs), suivi rapproché par les psychiatres pendant l'étude (possible impact sur la symptomatologie dépressive), évaluation clinique pouvant être imprécise.
Ionescu and al (2019) (17)	Randomisée, double insu, contrôlée par solution saline	N= 26 randomisés, <b>EDC unipolaire</b> , scores HDRS-28 ≥ 20, IS pendant plus de 3 mois (score d'IS sur la CSSR ≥ 1 et item suicide HDRS ≥ 2)	≥ 3 AD à dose et durée adéquates dans l'épisode actuel	Psychose, TLUS il y a moins d'un an, risque suicidaire imminent, maladie médicale instable, millepertuis, théophylline, tramadol	Jusqu'à 6 perfusions IV de 0,5 mg/kg en 45 minutes sur trois semaines (pour N=9 patients kétamine et N=9 patients placebo)	Doses stables d'un mois avant le début de l'étude, à la fin de l'étude. Pas de prise de benzodiazépines la veille des perfusions.	24/26 patients répartis au hasard ont répondu à au moins une série d'évaluations post-infusion. Pas de différence entre les groupes du score total HDRS-28 avant les perfusions. Baisse significative des scores HDRS d'une perfusion à l'autre pour tout l'échantillon, sans différence statistique significative entre les groupes kétamine et placebo selon les perfusions. Scores totaux moyens HDRS pour la kétamine et le placebo supérieurs à 20 à la fin des perfusions. Après la perfusion finale, 3/12 sujets répondants (baisse ≥ 50 % du score HDRS initial) dans le groupe kétamine et 4/12 dans le groupe placebo. Rémission (HDRS <8) : 2/12 dans le groupe kétamine et 1/12 dans le groupe placebo. Pas de différence significative de réponse ou de rémission dans les deux groupes.	Petit échantillon, traitements concomitants, exclusion des patients à haut risque suicidaire, absence d'évaluation à 24 et 48 h après les perfusions, et dans la semaine suivant la dernière perfusion.

N : nombre de patients. IS : idées suicidaires. AD : antidépresseur, SH : stabilisateur de l'humeur. TLUA : trouble de l'usage de l'alcool. TLUS : trouble de l'usage de substance. ESPT : état de stress post-traumatique. ESA : état de stress aigu. TOC : trouble obsessionnel compulsif. TCA : trouble du comportement alimentaire. IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase. MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, HDRS-X : Hamilton Depression Rating scale- X items, BDI : Beck Depression inventory, C-SSRS : Columbia Suicide Severity Rating Scale. IDS-C : Inventory for Depressive Symptomatology – Clinician, SSI : Beck Scale for Suicide Ideation. Px : Xième perfusion.

**Tableau III.** Injection de kétamine dans l'épisode dépressif caractérisé : méta-analyses.

Auteurs	Etudes analysées	Population	Exclusions	Dose	Psychotropes	Résultat	Limites
Fond and al, 2014 (43)	9 études randomisées, contrôlées par solution saline, midazolam, ECT	N=192 (cas + témoins) <b>EDC unipolaire et bipolaire</b>	Psychose, TLUA/ TLUS	0,5 mg/kg dans la plupart des études	Pour 4 études, arrêt au moins deux semaines de tout traitement	N=163 ont reçu de la kétamine. Baisse significative des scores de dépression avec la kétamine comparativement aux témoins (DMN=-0,99), y compris après exclusion de deux études présentant un risque élevé de biais (DMN=-1,1). Baisse significative des scores de dépression dans les 127 cas d'EDC unipolaire par rapport aux 112 témoins (DMN=-0,91), et dans les 27 cas bipolaires comparativement à ceux des 27 témoins (DMN=-1,34). Kétamine efficace dans les études sans ou avec psychotropes associés (DMN=-1,15 vs DMN=-0,87), lorsque seuls les patients présentant une dépression résistante étaient inclus (DMN=-1,11 pour les études de dépression résistante vs DMN=-0,84 pour les autres études), et dans des études où le groupe témoin a reçu un placebo (DMN=-0,99) ou pas (DMN=-1,00). Efficacité significative de la kétamine après avoir retiré les quatre études croisées (DMN=-1,01).	Petit nombre d'études, critères d'inclusions et d'exclusion des études empêchant la généralisation des résultats à tous les patients EDC
Coyle and al, 2015 (44)	21 études sur la perfusion IV de kétamine, mesure de la dépression par le MADRS ou l'HDRS, et ≥ 8 participants	N=437, <b>EDC unipolaire et bipolaire.</b>	Non décrit	17 études sur une perfusion unique, les autres perfusions répétées, doses non détaillées.	Non décrit	Données à 4 h : études (K) = 11 ; à 24 h : K = 13 ; à 7 jours : K = 6 ; à 12-14 jours : K = 4. Études portant sur une perfusion unique, à 4h : K=9, à 24h K =11 ; à 7 jours K=5 ; à 12-14 jours K=2. Risque de biais : valeurs g de l'ensemble de la couverture regroupée importantes et significatives à tous les points dans le temps. Pas de différence significative dans l'ampleur de l'effet entre les différents points de temps. Hétérogénéité entre les études grande et significative à tous les moments. Ampleur de l'effet des perfusions répétées significativement supérieure à celle des perfusions individuelles à 4 h, 24 h et à 12-14 jours après la perfusion, mais pas à 7 jours. Effet significatif de la kétamine dans les études de perfusion unique à 4 heures (k=11), 1 (k= 13) et 7 jours (k= 7), mais pas à 12-14 jours (k=4). Pas de différence significative de taille d'effet entre les points de mesure. Différence significative de taille d'effet entre l'EDC unipolaire et bipolaire 1 et 7 jours après la perfusion, mais pas à 4 heures. Taille d'effet supérieure pour l'EDC unipolaire à 24 heures, et supérieure pour l'EDC bipolaire à 7 jours. Biais de publication à 4 h et 24 h pour les études de perfusion unique.	Petit nombre d'études
Lee and al, 2015 (45)	5 études randomisées, groupes croisés ou parallèles, contrôlées par solution saline	<b>EDC unipolaire et bipolaire</b>	Non décrit	0,5 mg/kg en 40 minutes (k=4), 0,27 mg/kg 10 min, puis 0,27 mg/kg 20 minutes (k=1)	Non décrit	Études incluses à risque faible à modéré de biais. Baisse significativement supérieure des symptômes dépressifs avec la kétamine aux jours 1 et 7 après la perfusion. Au jour 1, taille d'effet importante, statistiquement significative (DMN globale de 0,4). Au jour 1, effet de taille importante dans les deux études sur l'EDC bipolaire, ainsi que dans les trois études sur l'EDC unipolaire (1,29 et 0,90), avec une hétérogénéité faible et non significative. Au jour 7, absence d'effet (0,28) dans les deux études sur l'EDC bipolaire et effet de taille moyenne (0,46) dans les trois études sur l'EDC unipolaire, sans hétérogénéité significative.	Petit nombre d'études
Romeo and al, 2015 (46)	6 études randomisées, double insu, contrôlées par solution saline	N= 103, <b>EDC unipolaire et bipolaire</b>	Non décrit	0,5 mg/kg en 40 minutes (k=4), 2*0,27 mg/kg en 30 minutes (k=1), IN à 50 mg (k=1)	Non décrit	Action antidépressive significative de la kétamine comparativement au placebo au départ (k=6 ; DMN = 0,06) et aux jour 1 (k=6 ; DMN = 1), 2 (k=5 ; DMN = 1,03), 3-4 (k=6, DMN = 0,77), 7 (k=5 ; DMN = 0,36) et 14 (k=2 ; DMN = 0,38). Supériorité du pourcentage moyen d'amélioration avec la kétamine, pondéré en fonction de la taille de l'échantillon, par rapport aux scores initiaux de dépression au jour 1 (41,17 % vs 6,06 %), 2 (41,24 % vs 0,94 %), 3-4 (34,24 % vs 7,03 %), 7 (20,04 % vs 7,18 %) et 14 (15,38 % vs 5,87 %). Pas de changement des résultats en excluant les données intranasales, ni en incluant uniquement les patients unipolaires, mais signification statistique perdue pour les jours 7 et 14 en n'incluant que le trouble bipolaire. Pourcentage moyen d'amélioration sous kétamine plus élevés dans le groupe unipolaire comparativement au groupe bipolaire aux jours 1, 2, 3-4 et 7.	Nombre limité d'essais et de données inclus dans les analyses : faible pouvoir statistique.
Xu and al, 2015 (47)	9 études randomisées, groupes parallèles ou croisés, contrôlées par solution saline	N= 201, <b>EDC unipolaire et bipolaire</b>	Psychose, consommation d'alcool ou de drogue récente	0,5 mg/kg en 40 minutes IV (k=6), 50 mg IN (k=1), 0,1 à 0,4 mg/kg IV, (k=1), 0,1 à 0,5 mg/kg IV, IM ou SC (k=1)	Pas de traitement associé ou dose stable	Au jour 1, taux de réponse (baisse du score MADRS/ HDRS ≥ 50 %) supérieur avec la kétamine comparativement au placebo (RR = 2,6 ; NST= 2,9). Effet tout aussi important sur la rémission au jour 1 (RR = 5,2 ; NST = 4,5). Au jour 7, réponse plus élevée dans le groupe kétamine (RR=3,4 ; NST =6,3), ainsi que la rémission (RR= 2,6 ; NST= 9,1). Résultats regroupés de trois essais cliniques sur la kétamine à très faible dose : pas d'effet significatif sur la réponse ou la rémission aux jours 1, 3 ou 7, et effet plus faible comparativement à la kétamine à faible dose, mais pas de significativité des tests officiels d'hétérogénéité des sous-groupes. Biais de report pas évaluable en raison du moindre nombre de patients des groupes traités par la kétamine à passer en deuxième période.	Petite taille de l'échantillon, conception croisée dans tous les essais sauf un, traitements ponctuels et diverses mesures des effets secondaires dans tous les essais, suivi relativement court.
Kishimoto and al, 2016 (48)	9 études randomisées, groupes parallèles ou croisés, contrôlées par solution saline ou midazolam	N=234, <b>EDC unipolaire (N=208) et bipolaire (N=26)</b>	TLUA/ TLUS, maladie médicale instable, risque de suicide grave, imminent	0,1 à 0,5 mg/kg, ou 0,27 mg/kg deux fois en 30 minutes (k=1)	Pas de traitement ou dose stable selon les essais	Baisse significativement supérieure des symptômes dépressifs avec une perfusion de kétamine par rapport au groupe contrôle de 40-60 minutes (k = 4, g de Hedges = -0,50) aux jours 5-8 (k = 5, g de Hedges = -0,38), avec un pic au jour 1 (k = 7, g de Hedges = -1,00). Comparativement au groupe contrôle, réponse (baisse du score HDRS/MADRS ≥ 50 %) significativement supérieure de 40-60 min (k = 3, NST = 3) au jour 7 (k = 5, RR = 3,43, NST = 5), avec un pic à 230-240 min (k = 3, RR = 14,7, NST = 2). De même, rémission (MADRS < 10 ou HDRS < 7) significativement supérieure de 80 minutes (k = 3, RR = 6,63, NST = 7) aux jours 3-5 (k = 3, RR = 5,22, NST = 7), pic au jour 1 (k = 4, RR = 9,89, NST = 3). Pas de biais de publication concernant la réduction, la réponse ou la rémission des symptômes dépressifs. Pas de supériorité significative d'élévation du score CADSS avec la kétamine comparativement aux témoins 40-60 minutes après la perfusion (k = 5, Hedges' g = 2,42).	Plan croisé pour six études, nombre limité d'études et de patients, délais d'évaluation différents d'une étude à l'autre, effets sédatifs, euphoriques ou dissociatifs importants de la kétamine pouvant lever l'insu.

N= nombre de patients. AD : antidépresseur, SH : stabilisateur de l'humeur. TLUA : trouble de l'usage de l'alcool, TLUS : trouble de l'usage de substance. IN : intranasal, IM : intramusculaire, SC : sous-cutané. MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, HDRS-X : Hamilton Depression Rating scale- X items. BDI : Beck Depression Inventory. CADSS : Clinician administered Dissociative States Scale. ECT : électroconvulsivothérapie. DMN : différence moyenne normalisée. k : nombre d'études. RR : Risque relatif. NST : nombre de sujets à traiter

**Tableau IV. Effets d'injections intraveineuses (IV) de kétamine sur les idées suicidaires (IS).**

Auteurs	Type d'étude	Population	Résistance	Exclusions	Dose	Psychotropes	Effets sur les idées suicidaires	Limitations
Price and al, 2009 (49)	Essai ouvert	N=26, EDC unipolaire, score de l'IDS $\geq 32$	$\geq 2$ AD pour l'épisode actuel	Psychose, TLUA/TLUS il y a moins de 6 mois, TDAH, trouble médical ou neurologique instable, IS très actives	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes, et N=9 ont reçu 6 perfusions en 12 jours	Arrêt deux semaines avant l'étude	Avec une seule perfusion de kétamine, baisse significative des scores de l'item suicide de la MADRS (MADRS-SI) de 2,08 points en moyenne sur une échelle de 0 à 6 ( $d = 1,37$ ), 81 % des patients ayant un score de 0 ou 1 24 heures après la perfusion. Sous-groupe avec score initial MADRS-SI $\geq 4$ (N=13) : à 24 heures de la perfusion, score de 0 ou 1 pour 62 %, et score de 2 ou 3 pour 23 %. Mesures répétées ANCOVA des scores MADRS-SI de base et de 24 heures : avec les scores de changement des items MADRS non liés au suicide comme covariable, pas de significativité, suggérant une médiation des effets antisuicide de la kétamine par une réduction de la dépression. Kétamine à dose répétée (N=10) : baisse significative des scores MADRS-SI avec la première perfusion (diminution moyenne de 2,8 points ; $d = 2,17$ ), 90 % des patients recevant une cote 0 sur 24 heures. Maintien de la baisse des scores tout au long de la période de traitement de 12 jours chez les neuf patients ayant reçu des perfusions répétées (diminution moyenne de 2,89 $d = 2,42$ ) aucun patient n'ayant obtenu la une note $> 2$ après le traitement.	Absence de contrôle. Population de patients déprimés résistants. Résultats pas extrapolables aux patients à haut risque de suicide.
Diazgranados and al, 2010 (50)	Essai ouvert	N=33, EDC unipolaire SSI $> 3$ (N=10)	Non spécifiée	TLUA/TLUS il y a moins de 3mois	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes puis randomisation pour rizulole ou placebo	Arrêt deux semaines avant l'étude	Association significative des IS élevées (SSI) au départ à des scores élevés sur les échelles MADRS et HDRS-17, les items suicides de la MADRS et de l'HDRS et l'item d'anxiété de l'HDRS, ainsi qu'à des taux plus élevés d'idées et tentatives de suicide antérieures. Modèles linéaires mixtes avec l'échantillon complet : amélioration significative dans toutes les échelles de suicide après perfusion de kétamine (SSI ; items suicide HDRS, MADRS et BDI). Baisse significative des scores de chaque échelle de 40 minutes à 230 minutes. Pour l'ensemble de l'échantillon, effet très important à 40 minutes ( $d=1,05$ ) et modéré à 230 minutes ( $d=0,45$ ). Sous-groupe avec scores SSI de base $> 3$ : effet $d=2,36$ à 40 minutes et $d=1,27$ à 230 minutes. Sous-groupe SSI de base $> 4$ : effet $d=3,13$ à 40 minutes et $d=1,84$ à 230 minutes. Délai moyen pour obtenir un score SSI inférieur à 4 : 44 minutes. Six patients ont atteint un score de zéro au cours de la première journée, en un temps moyen de 120 minutes.	Petite taille d'échantillon. Étude ouverte. Possible variation des idées suicidaires due au hasard. Contexte de dépression sévère.
Zarate and al, 2012 (27)	Randomisée, double insu, croisée, contrôlée par solution saline	. EDC bipolaire de plus de 4 semaines et MADRS $\geq 20$	$\geq 1$ AD adéquat et $\geq 1$ SH adéquat	TLUS il y a moins de 3 mois, état médical instable, usage antérieur de kétamine	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes	Lithium ou Valproate à dose thérapeutique	N=14 ont reçu la kétamine, N=12 le placebo, N=11 les deux. Examen des changements dans les scores des items suicidaires de la MADRS, l'HDRS-17 et la BDI en utilisant des modèles mixtes linéaires. Chaque modèle a utilisé la base de référence comme covariable. Baisse significative des scores d'IS sur la MADRS de 40 minutes au jour 3, sur l'HDRS, de 40 à 80 minutes et au jour 2 et sur la BDI de 40 minutes au jour 2 et au jour 10.	Échantillon de petite taille, résultats pouvant ne pas être généralisables à des patients présentant des caractéristiques différentes, possible levée d'insu du fait des effets dissociatifs de la kétamine non mesurée.
Thakurta and al, 2012 (51)	Étude pilote, prospective, à étiquetage en clair, à un seul bras.	N=27, EDC unipolaire	$\geq 2$ AD	Psychose, TLUA/TLUS il y a moins de 6 mois, maladie médicale ou neurologique instable.	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes	Arrêt deux semaines avant l'étude	Mesures répétées de l'analyse de variance avec correction de Huynh-Feldt : baisse des scores SSI avec la kétamine, effet principal de la mesure du temps significatif. Baisse significative du score moyen de 4 points entre la mesure initiale et 40 minutes après la perfusion. Le changement est demeuré significatif jusqu'à 230 minutes après la perfusion. Variation maximale à 40 minutes, de plus de 80 % de la valeur initiale. Perte de significativité à partir du jour 1, les scores se rapprochant de la ligne de base au jour 2. Baisse significative du score de l'item d'IS de l'HDRS-17 dans le temps. Analyse post hoc : changement significatif, de 40 à 230 minutes après la perfusion. Baisse maximale des scores à 40 minutes avec une réduction de plus de 70 %. Perte de significativité à partir du jour 1.	Petite taille d'échantillon, nature ouverte de l'étude. Amélioration des idées suicidaires dans un contexte de dépression sévère. Pas de mesure des marqueurs biologiques.
Diamond and al (2014)	Étude ouverte	N=28, EDC unipolaire et bipolaire	$\geq 2$ AD adéquats, dans l'épisode actuel ou dans les épisodes passés	Psychose, démence ou déficience cognitive légère, IR ou IH importante, hypertension non maîtrisée	3 (N=15, groupe 1) ou 6 (N=13, groupe 2) perfusions IV de 0,5 mg/kg en 4 à 4 minutes sur 3 semaines	Traitement habituel	Baisse des idées suicidaires chez 61 % des patients dans les 6 heures suivant une seule perfusion, selon l'échelle en cinq points de l'item 3 de la HDRS. Après une seule perfusion, le score moyen pour tous les patients est passé de 2,0 (écart-type (ET) 0,9) à 0,7 (ET 1,1). Cette situation a persisté jusqu'au jour 21 chez les répondants (réduction moyenne de 2,13 (ET 0,64)), mais n'a pas été apparente chez les non-répondants (-0,25 (ET 0,58)). Les corrélations entre le changement d'humeur (total de la BDI) et le changement du score de suicidalité de l'HDRS étaient modestes et non significatives six heures après la première perfusion et au jour 21.	Absence d'un groupe témoin, nature ouverte de l'étude.
Price and al, 2014 (52)	Deux sites, randomisée (ratio 2:1 pour la kétamine) double insu, comparée au midazolam	N= 57, EDC unipolaire modéré à grave (score IDS-C $\geq 32$ )	$\geq 3$ essais cliniques adéquats d'AD.	IS graves avec risque imminent	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes	Arrêt une semaine avant la perfusion	24 heures après la perfusion, baisse significativement supérieure du score composite d'IS (items de la SSI, MADRS, QIDS-SR) avec la kétamine par rapport au midazolam, en tenant compte des valeurs de base ( $d$ de Cohen = 0,82). Score nul des trois mesures du suicide pour 53 % du groupe kétamine après 24 heures, comparativement à 24 % des patients du groupe midazolam ( $\chi^2 = 4,6$ ; $P = .03$ ) et à 7 % de tous les patients au départ. Score SSI $< 4$ pour 86,1 % du groupe kétamine à 24 heures, comparativement à 61,9 % des patients du groupe midazolam à 24 heures ( $\chi^2 = 4,4$ ; $P = .04$ ) et à 47,4 % de tous les patients au départ. Analyses de régression, groupe kétamine : diminutions plus intenses du score composite d'IS avec un score composite de base plus élevé, et avec un antécédent de tentative de suicide. Pas d'impact de la gravité des symptômes de dépression non liés au suicide au départ (MADRS-sans l'item suicide) sur le changement du score composite d'IS. Analyse exploratoire : médiation entière de la relation entre le groupe et le changement du score composite d'IS par le changement dans le score MADRS-total nonSI à la fois à 4 heures et 24 heures.	Les résultats peuvent ne pas être applicables aux patients à risque suicidaire imminent. Pas d'évaluation de l'impact de la kétamine sur le risque suicidaire. Pas d'exploration des variables biologiques.

Suite du tableau IV à la page suivante

Tableau IV. Suite.

Auteurs	Type d'étude	Population	Résistance	Exclusions	Dose	Psychotropes	Effets sur les idées suicidaires	Limitations
Bartoli and al, 2017 (53)	Méta-analyse (5 essais)	N=99, IS avant et réévaluées dans les 4 heures.	Non spécifiée	Non décrites	1 bolus IV de 0,2 mg/kg (N=63), 1 perfusion IV de 0,5 mg/kg (N=36)	Non décrit	Quatre heures après la perfusion, nette diminution des idées suicidaires (DMN = -0,92 ; p < 0,001), avec une faible hétérogénéité entre les études. Bien que non significatif, l'effet du bolus de kétamine (DMN = -2,11) était supérieur à l'effet de la perfusion de kétamine (SMD = -0,86). En raison du petit nombre d'études, pas d'évaluation du risque de biais de publication, à considérer comme incertain.	Les études incluses n'ont pas atteint les niveaux de qualité standards en termes de randomisation, allocation du traitement et d'insu des patients et des évaluateurs. Petits échantillons, intervalles de confiance larges. Pas d'attribution possible d'une signification statistique au biais de publication.
Zheng and al, 2018 (40)	Ouverte	N=97, <b>EDC unipolaire</b> (N=77) et <b>bipolaire</b> (N=20), scores HDRS-17 $\geq$ 17 SSI partie 1 $\geq$ 2	$\geq$ 2 AD adéquats durant l'épisode actuel	Psychose, TLUS, insuffisance cardiaque instable, maladie neurologique importante.	Jusqu'à 6 perfusions (N=84) IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes sur 12 jours	Même dose qu'à l'inclusion	Réductions importantes et significatives du SSI partie 1 à 4 heures de la première perfusion par rapport aux scores de référence, maintenues au cours de la période de perfusion subséquente dans l'échantillon de l'étude complète. Sous-groupe des non-répondants (baisse du score MADRS <50 %) : baisse significative et rapide du score SSI partie 1 par rapport au score de base tout au long des perfusions.	Conception ouverte de l'étude, période de suivi courte après les perfusions, traitements concomitants pouvant biaiser les résultats.
Ballard and al, 2018 (54)	Analyse rétrospective	N=128 (5 essais), <b>EDC</b> , scores HDRS $\geq$ 18 ou MADRS $\geq$ 20	Non spécifiée	TLUS il y a moins de 3 mois	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes	Arrêt deux semaines avant l'étude sauf dans l'EDC bipolaire, Lithium ou Valproate à dose thérapeutique	Score composite d'IS (2 items de la BDI et 1 item de l'HDRS): 29 % de non-répondants (niveaux d'IS de référence les plus élevés, pas de changement de l'IS aux jours 1, 2 ou 3), 44 % de répondants (pente et terme quadratique statistiquement significatif, reflétant une amélioration de l'IS au cours de l'étude), et 27 % de rémissions (score de 0 au jour 2). Pas de différence de l'IS de base entre la classe des répondants et celle des rémissions. Entropie du modèle choisi élevée (0,93) et probabilité postérieure moyenne pour chaque classe >0,95. Réponse au score composite d'IS < 50 % représentée dans les trois groupes au jour 1, mais pas dans le groupe rémission au jour 3. Aucune différence dans l'humeur dépressive de référence entre les trois groupes. Réponse antidépressive plus élevée dans le groupe rémission. Baisse de l'IS indépendante de l'amélioration d'une variable composite de l'humeur dépressive (éléments de la BDI, de l'HDRS, de la MADRS) pour les répondants, et partiellement indépendante pour les rémittents.	Sélection des patients, issus d'études sur les effets antidépresseurs de la kétamine et non sélectionnés sur leurs idées suicidaires. Pas d'étude des comportements suicidaires. Analyse uniquement jusqu'au jour 3, en raison des légères variations des protocoles des études.
Sinyor and al, 2018 (39)	Essai pilote randomisé, double insu, contrôlé par midazolam	N=5, <b>EDC unipolaire</b> score > 0 au SSI et/ou CSSRS	Non spécifiée	Psychose, TLUS il y a moins d'un mois, maladie neurologique ou maladie médicale instable, IMAO	6 perfusions IV de 0,5 mg/kg en environ deux semaines	Variable, modifications permises pendant les injections	Baisse des scores SSI de tous les sujets avec la kétamine. Baisse de 84 %, passant de $14,0 \pm 4,5$ au départ à $2,2 \pm 2,5$ à au jour 42 après la première perfusion. Baisse de la note moyenne à l'item 10 du MADRS (idéation suicidaire) de 68 %, passant de $3,8 \pm 0,45$ au départ à $1,2 \pm 0,84$ au jour 42.	Petite taille d'étude entraînant son arrêt prématuré pour raisons financières. Possibles variations dues au hasard ayant diminué ou amplifié l'impact de la kétamine sur les IS. Impact possible des traitements non contrôlés et des comorbidités sur les résultats. Pas d'étude du schéma d'administration le plus adapté.
Wilkinson and al, 2018 (55)	Méta-analyse (10 essais contrôlés par solution saline ou midazolam)	N=167, MADRS- item 10 $\geq$ 2 ou HDRS-17 - item "estime que la vie ne vaut pas d'être vécue" $\geq$ 1, ou QIDS-SR-item 12 $\geq$ 1 ou BDI-item 9 $\geq$ 1	Non spécifiée	Absence d'IS	1 perfusion IV, dose non décrite	Non décrit	MADRS, HDRS-17, QIDS-R et BDI : baisse des IS plus rapide avec la kétamine comparativement aux témoins, significative des jour 1 à 7, y compris après correction par les covariables de référence (âge, sexe, race, utilisation concomitante de psychotropes, statut ambulatoire ou hospitalier, diagnostic), sans atténuation significative par aucune des variables de base. MADRS et HDRS : proportion significativement plus élevée de sujets exempts d'IS, aux jours 1, 2, 3 et 7 (NST : 3,1 à 4,0 un à sept jours après la perfusion de kétamine). Baisse significative des IS sur le QIDS-SR, mais pas sur la BDI. Corrélation entre les changements dans l'IS et la gravité des symptômes dépressifs sur la MADRS, l'HDRS, le QID-SR et la BDI à tous les points du temps, y compris après ajustement pour tenir compte de l'évolution de la gravité des symptômes dépressifs au fil du temps. Sujets sans IS 24 heures après l'administration de la dose : persistance de l'effet de la kétamine jusqu'à une semaine chez 86,0 % (HDRS/MADRS) et 89,2 % (QIDS-SR/BDI) des sujets.	Petit échantillon limitant l'analyse de sensibilité des échelles individuelles. Pas d'étude de l'impact de la kétamine sur le comportement suicidaire. Caractéristiques de la population limitant la généralisation des résultats : exclusion des patients à haut risque de suicide, patients présentant un EDC. Période courte de suivi empêchant la mesure des effets au-delà de 7 jours. Possible levée d'insu dans les études utilisant une solution saline comme comparateur.

Suite du tableau IV à la page suivante

Tableau IV. Suite.

Auteurs	Type d'étude	Population	Résistance	Exclusions	Dose	Psychotropes	Effets sur les idées suicidaires	Limitations
Zhan and al, 2019 (42)	Ouverte	N= 86, <b>EDC unipolaire</b> (N=67) <b>ou bipolaire</b> , unique ou récidivant, scores HDRS-17 $\geq 17$ et SSI - partie I $\geq 2$	Non spécifiée	Psychose, , TLUS/ TLUA, maladie médicale instable, antécédents de maladies neurologiques	Jusqu'à 6 perfusions de kétamine (N=73) de 0,5 mg/kg pendant 40 minutes sur 12 jours	Doses stables avant l'étude et pendant toute la période de perfusion	Absence d'IS (5 premiers items de la partie 1 du SSI (SSI5)): 57 % à 24 heures de P1 et 65,1 % après P6. Délai moyen de soulagement des IS : 3 jours dans le groupe IS faibles (SSI5 initial $<4$ ) et 6 jours dans le groupe IS élevées (SSI5 initial $>3$ ). Baisse significative des IS à 4 heures de P1 dans les groupes IS faibles et IS élevées, maintenue jusqu'au 26e jour. Soulagement des IS à 4 h de P1 : 81,8 % (IS faibles) et 41,3 % (IS élevées), différence significative. À 24 h de P6 : 81,8 % (IS faibles) et 59,4 % (IS élevées), sans différence significative. Analyse de régression logistique : association significative de la réponse antisuicide après six perfusions de kétamine à la réponse 4 h de P1 et au score total initial HDRS-17. À 24 h de P6, corrélation significative du changement du SSI au changement de l'HDRS sans l'item suicide.	Absence de groupe contrôle limitant l'interprétation de l'efficacité. Pas d'arrêt des médicaments avant l'étude (impact possible sur les résultats). Mesure de l'efficacité par des échelles psychométriques (moins précis que des biomarqueurs). Pas de mesure de l'impact de la kétamine sur le comportement suicidaire.
Ionescu and al, 2019 (17)	Randomisée, double insu, contrôlée par solution saline	N= 26, <b>EDC unipolaire</b> , scores HDRS-28 $\geq 20$ , IS $\geq 3$ mois (score d'IS CSSR $\geq 1$ et item suicide HDRS $\geq 2$ )	$\geq 3$ AD à dose et durée adéquates pendant l'épisode actuel	Psychose, TLUS il y a moins d'un an, risque suicidaire imminent maladie médicale instable, millepertuis, théophylline, tramadol	Jusqu'à 6 perfusions de 0,5 mg/kg en 45 minutes sur trois semaines	Doses stables depuis un mois, pas de prise de benzodiazépines la veille de la perfusion.	Baisse significative du score d'IS C-SSRS moyen sur les trois premières visites avant le début des perfusions pour l'échantillon entier. Pas d'effet significatif du temps sur le score d'intensité de l'IS sur le C-SSRS avant la perfusion. Pas de différence entre la kétamine et le placebo dans le score d'IS C-SSRS ou sur l'intensité de l'IS au dépistage ou au départ. Pas d'interaction significative entre le groupe et le temps entre les groupes kétamine et placebo pour le score d'IS C-SSRS ou l'intensité de l'IS sur le C-SSRS. Après la perfusion finale, réponse aux critères d'absence d'IS (c.-à-d. score d'IS du C-SSRS = 0) pour 5/12 (42 %) des patients dans le groupe kétamine et 3/12 (25 %) dans le groupe placebo. Pas de différence statistique significative dans l'absence d'IS entre les groupes.	Petit échantillon, traitements concomitants, exclusion des patients à haut risque suicidaire, absence d'évaluation à 24 et 48 h après les perfusions, et dans la semaine suivant la dernière perfusion.

Certaines de ces études avaient comme objet premier d'observer l'effet antidépresseur de la kétamine. Elles sont aussi présentées dans les tableaux précédents. N : nombre de patients. IS : idées suicidaires. AD : antidépresseur. TLUA : trouble de l'usage de l'alcool. TLUS : trouble de l'usage de substance. IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase. IR : insuffisance rénale. IH : insuffisance hépatique. MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, HDRS-X : Hamilton Depression Rating scale- X items, C-SSRS : Columbia Suicide Severity Rating Scale. IDS-C : Inventory for Depressive Symptomatology – Clinician, SSI : Beck Scale for Suicide Ideation. Px : Xième perfusion

**Tableau V. Injections intraveineuses (IV) de kétamine dans les troubles anxieux, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et le stress post-traumatique (ESPT).**

Auteur	Type d'étude	Population	Résistance	Exclusion	Dose	Psychotropes	Effet de la kétamine	Limites
Taylor and al, 2018 (56)	Randomisée, double insu, croisée (28 jours d'intervalle), contrôlée par solution saline	N=18, <b>trouble d'anxiété sociale</b> , score d'anxiété social de Liebowitz (LSAS) ≥ 60, pas de TCC	Non spécifiée	TLUS actuel, comorbidité psychiatrique autre que trouble anxieux, dépression, test de toxicologie urinaire positif, maladie médicale ou neurologique, TCC	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes	Posologie stable depuis 2 mois avant le début de l'étude. Arrêt des médicaments prescrits "si besoin".	Effets de report significatif sur le LSAS 28 jours après la perfusion initiale, mais pas avec les autres mesures (avant la deuxième perfusion, scores LSAS significativement inférieurs pour les sujets ayant reçu la kétamine en premier comparativement à ceux ayant reçu un placebo). Avec la kétamine, baisse significativement supérieure des scores LSAS aux jours 2, 5 et 10 après la perfusion, comparativement au placebo. N=6 sujets ont répondu au traitement (réduction de plus de 35 % du LSAS) avec la kétamine, contre N=0 avec le placebo. Baisse significativement supérieure au placebo des scores des sous-échelles du LSAS Peur, Évitement, Anxiété sociale et Évitement social, mais pas des sous-échelles Anxiété de performance ni Évitement de la performance. Pas de différence d'effet significative entre la kétamine et le placebo pour réduire les scores d'anxiété sur la VAS, malgré une probabilité de réponse significativement plus élevée avec la kétamine sur le VAS. Avantage significatif de la kétamine pour l'évaluation STAI-S de l'anxiété par rapport au placebo à 1, 7 et 10 jours après la perfusion. Pas de baisse significative des symptômes dépressifs comorbides chez les 12 sujets en présentant au départ.	Levée de l'insu mesurée pour 17 des patients. Caractère croisé de l'étude. Mesure non aveugle de l'anxiété. Pas de mesure objective des symptômes anxieux (par exemple par conduction cutanée)
Rodriguez and al, 2013 (57)	Randomisée, double insu, croisée (à plus d'une semaine d'intervalle) contrôlée par solution saline	N=15, <b>trouble obsessionnel compulsif</b> depuis plus d'un an, score Y-BOCS ≥ 16, obsessions intrusives ≥ 8 heures par jour.	≥ 1 IRS et/ ou à la TCC	HDSR-17 ≥ 25, bipolarité, psychose, TCA, TLUS il y a moins d'un an, IS importantes, parent au premier degré schizophrène, trouble médical ou neurologique instable	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes	Arrêt de tous les médicaments psychotropes, y compris les médicaments susceptibles d'altérer le glutamate cérébral	Le score Y-BOCS moyen au départ était de 28,2 (SD ¼ 3,9). N=2 EDC comorbide (scores HDRS-17 de 13 et 16). Effets de report sur la VAS-OCD et l'Y-BOCS après la perfusion de kétamine. Seules les données de la première phase (kétamine d'abord (N= 8), solution saline d'abord (N = 7)) ont donc été utilisées dans des analyses supplémentaires. Avec la kétamine, baisse du score VAS-OCD significativement supérieure comparativement au placebo au milieu de la perfusion, à 230 min et 7 jours, avec une grande taille d'effet. De plus, une proportion significativement plus élevée de ceux qui recevaient de la kétamine (N= 8) répondait aux critères de réponse au traitement (réduction de 35 % du score Y-BOCS) comparativement à ceux qui recevaient un placebo (50 % vs 0 %). La gravité de la dépression mesurée par le HDRS-17 ne différait pas de façon significative au départ ou trois jours après la perfusion entre ceux qui avaient reçu de la kétamine et ceux qui avaient reçu du soluté physiologique. Les personnes qui ont reçu de la kétamine en premier et celles qui ont reçu de la kétamine en second ont connu une réduction similaire de la VAS-OCD sans différence significative. Une semaine après la perfusion de kétamine, l'un des sept patients a répondu sur la Y-BOCS.	Petite taille d'échantillon. Levée d'insu.
Bloch and al, 2012 (58)	Essai ouvert	N=10, <b>trouble obsessionnel compulsif</b> TOC, score Y-BOCS ≥ 24	≥ 2 ISRS à dose et durée adéquates	Maladie médicale ou neurologique, médicaments agissant sur le SNC à dose non stable, TLUS à vie, test de toxicologie urinaire positif.	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes	Posologie stable depuis le mois précédant le début de l'étude	Amélioration de l'indice Y-BOCS légère (sommet de 11 %), mais statistiquement significative au cours des jours 1 à 3 après la perfusion de kétamine. Aucune réponse (amélioration de 35 % de la Y-BOCS) à la perfusion de kétamine. Quatre des sept sujets présentant des symptômes dépressifs comorbides importants ont présenté une réponse dépressive à la kétamine (amélioration de 50 % ou plus de l'HDSR-17). Les scores HDRS-17 moyens au cours des trois premiers jours suivant la perfusion de kétamine ont également été significativement réduits par rapport aux valeurs initiales. Le pourcentage de réduction des symptômes dépressifs en réponse à la kétamine était significativement plus élevé que la réduction des symptômes du trouble obsessionnel compulsif dans les 3 premiers jours suivant la perfusion. Corrélation significative entre le pourcentage de réduction du trouble obsessionnel compulsif et les symptômes dépressifs au cours des trois premiers jours suivant la perfusion chez les 7 sujets atteints d'un trouble obsessionnel compulsif avec dépression comorbide.	Petite taille d'échantillon. Absence de contrôle et d'insu.
Feder and al, 2014 (59)	Randomisée, double insu, croisée (2 semaines d'intervalle) contrôlée par midazolam	N=41, <b>état de stress post-traumatique</b> , score CAPS ≥ 50	Non spécifiée	Psychose, bipolarité, TCA, TLUA il y a moins de 3 mois, maladie médicale instable grave ou apnée du sommeil, d'IS actives	1 perfusion IV de 0,5 mg/kg en 40 minutes	Arrêt deux semaines avant la randomisation et pendant toute la durée de l'étude.	Dans l'analyse croisée, amélioration significative des scores IES-R totaux à 24 heures avec la kétamine comparativement au midazolam. De plus, les symptômes de 7 patients du groupe kétamine sont demeurés significativement réduits après la perfusion, comparativement à un seul patient du groupe midazolam en premier. L'analyse des scores IES-R à 24 heures basée sur la première période seulement, incluant l'ensemble des 41 patients assignés au hasard, était similaire. Pas d'effet significatif du diagnostic d'EDC au dépistage et du score MADRS au début de la perfusion sur le changement du score IES-R après 24 heures. Le score MADRS 24 heures après la perfusion et le score IES-R initial ont montré des effets significatifs sur le score IES-R 24 heures après perfusion et la kétamine a montré une amélioration nettement supérieure au midazolam. Effet significatif du traitement sur le score IES-R et effet significatif du temps sur les scores IES-R et MADRS. L'effet du traitement sur le score MADRS a approché la signification. Il n'y a pas eu d'interactions significatives du traitement en fonction du temps. La kétamine a eu un effet similaire sur les trois groupes de symptômes du SSPT, mesurés par les sous-échelles IES-R. Le score CAPS moyen 7 jours après la perfusion ne différait pas significativement selon le traitement. Les résultats n'ont pas changé après que les analyses ont été effectuées sans les deux patients qui ont reçu leur deuxième perfusion une semaine plus tard.	Plusieurs patients n'ont pas reçu de deuxième perfusion du fait des effets persistants de la kétamine. Possible levée d'insu du fait des effets dissociatifs de la kétamine. Pas d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité de la kétamine avec d'autres traitements psychotropes.

N= nombre de patients. LSAS : échelle d'anxiété sociale de Liebowitz. Y-BOCS : Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale. CAPS : Clinician Administred Post-traumatic stress disorder Scale. IRS : Inhibiteur de la Recapture de Sérotonine. ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine. TCC : thérapie cognitivo-comportementale. TLUS : trouble de l'usage de substance. HDRS-X : Hamilton Depression Rating scale- X items. TCA : troubles du comportement alimentaire. IS : idées suicidaires. SNC : système nerveux central. VAS : Visual Analogue Scale. STAI : State-Trait Anxiety Inventory. IES-R : Impact of Event Scale Revised. MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale.



# MÉTHODES

## 1. Population étudiée

Tous les patients ayant reçu une ou plusieurs injections intraveineuses de kétamine dans des indications psychiatriques au CHU d'Angers jusqu'à août 2019 ont été inclus. Il n'y avait pas de critères d'exclusion.

## 2. Contexte de soin

Au CHU d'Angers, les patients arrivent dans le service de psychiatrie-addictologie sur la recommandation d'un psychiatre de ville ou hospitalier. Ils peuvent aussi être orientés par les urgences générales. Les perfusions de kétamine sont prescrites par les médecins de l'unité, en fonction de la balance bénéfice-risque et des éventuelles contre-indications. Le patient reste hospitalisé de la première à la dernière injection. Le nombre de perfusions (initialement de trois par semaine sur deux semaines) est réévalué selon l'évolution clinique et la tolérance. Elles se font systématiquement à la dose de 0,5 mg/kg sur 40 minutes. Les traitements concomitants sont modifiés à la discrétion du psychiatre responsable du patient dans l'unité de soin. L'information appropriée reçue par le patient (incluant la nature hors AMM de la prescription) et son accord sont notés dans le dossier. Il ne s'agit pas d'un programme de recherche. Les injections sont faites en réanimation médicale, avec surveillance scopée de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de la saturation en oxygène. Une infirmière de réanimation effectue la perfusion et se tient auprès du patient pendant toute sa durée.

Selon le protocole, des mesures de l'intensité de la symptomatologie dépressive doivent être réalisées avant la première injection de kétamine puis à 24 heures, 48 heures, 7 jours et 14 jours. Les patients remplissent l'inventaire de dépression de Beck à 21 items (« Beck Depression Inventory », BDI)<sup>1</sup>. Un score supérieur à 9 indique une dépression, considérée modérée pour un total de 19 à 29 points, et sévère au-delà de 29 points (60). Les médecins évaluent les patients à l'aide du questionnaire de Hamilton à 21 items (« Hamilton Depression Rating scale », HDRS-21), suivi de l'entretien structuré pour les troubles saisonniers de l'humeur (« Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale – Seasonal Affective Disorder Version », SIGH-SAD)<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Détail disponible en annexe

<sup>2</sup> Détail disponible en annexe.

Un score supérieur à 8 signale une dépression, considérée modérée entre 17 et 23 points et sévère au-delà de 23 points (61). Un ratio du score SIGH-SAD sur le total des scores SIGH-SAD et HDRS-21 égal ou supérieur à 0,29 marque une dépression atypique (62). D'autres échelles sont réalisées en fonction de la symptomatologie du patient, comme l'autoquestionnaire de désespoir de Beck (« Hopelessness Scale » - échelle H). Un score supérieur à 8 à l'échelle H est un indicateur d'un risque suicidaire significatif (63) (un score de 9 à 14 détermine un désespoir modéré et un score supérieur à 14 un désespoir sévère (64)). En cas d'ESPT, le médecin utilise la « Clinician Administred PTSD Scale-5 » (CAPS-5) pour confirmer le diagnostic et évaluer la gravité des symptômes (65). Le patient remplit ensuite les échelles « Posttraumatic Stress Disorder Ckecklist Scale » (PCL-S) et « Impact of Events Scale – Revised » (IES-R). Pour mesurer l'anxiété comorbide, c'est l'autoquestionnaire en deux parties « State-Trait Anxiety Inventory » (STAI) qui est employé. Le STAI-YA porte sur l'anxiété au moment de la passation, tandis que le STAI-YB évalue l'anxiété habituelle. À chaque perfusion de kétamine, les cliniciens cotent l'état dissociatif des patients avec la « Clinician Administered Dissociative States Scale » (CADSS)<sup>3</sup>.

### 3. Recueil de données

Les données ont été étudiées a posteriori, sur la base des observations médicales et infirmières enregistrées dans le dossier informatisé du patient au moment de son séjour. Les informations recueillies concernent les données sociodémographiques, les antécédents psychiatriques et addictologiques ainsi que les comorbidités médicales et l'histoire de l'épisode actuel. La composition du traitement habituel, ses éventuelles modifications et dosages plasmatiques ont été relevés de l'entrée en hospitalisation à la dernière injection de kétamine. Les scores des échelles psychométriques et les observations cliniques plurihebdomadaires de l'équipe médicale (incluant la symptomatologie psychiatrique et la tolérance des injections) ont aussi été examinés.

### 4. Analyse

Le critère de jugement concernant l'effet thérapeutique de la kétamine est le taux de variation des scores des échelles psychométriques par rapport à leur valeur initiale. Le nombre et le rythme des injections différant d'un patient à l'autre en fonction de l'évolution clinique, la fréquence des mesures n'est pas comparable entre les membres de l'échantillon. Les résultats sont donc présentés séparément pour chaque patient. Les changements

---

<sup>3</sup> Détail disponible en annexe

dans les items des échelles psychométriques et les observations comportementales y ont été associés. La tolérance et la sécurité des injections sont évaluées par les scores de la CADSS, la description clinique des effets psychomimétiques, les chiffres de la surveillance cardio-vasculaire pendant les injections et les notifications d'effets indésirables dans le dossier (constatés par l'équipe ou rapportés par le patient).

# RÉSULTATS

## 1. Échantillon

### 1.1. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques

Entre décembre 2017 et août 2019, 8 patients ont reçu des perfusions de kétamine. Ils présentaient tous un EDC (**Tableau VI**). L'intensité de la symptomatologie dépressive initiale des patients variait de modérée à sévère sur les BDI ; elle était légère à sévère sur les HDRS-21 (**Tableau VII**). Cinq patients répondaient aux critères de dépression atypique. Six patients montraient un risque suicidaire significatif sur l'échelle H. Une patiente présentait un ESPT évalué par la CAPS-5, la PCL-S et l'IES-R.

Tableau VI. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques de l'échantillon.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8
Genre (M/F)	F	F	M	M	M	M	F	F
Âge (années)	36	19	59	59	80	62	73	48
Motif de la perfusion de kétamine	CS	CS	EDC	EDC-R	EDC-R	EDC-R	EDC-R	EDC-R
Antécédent d'hospitalisation en psychiatrie (oui/non)	Oui	Oui	Oui	Oui	NS	Oui	Oui	Oui
Antécédents familiaux au 1er degré de trouble de l'humeur (oui/non)	Oui	Non	Non	NS	Oui	Oui	Oui	Oui
EDC antérieurs (nombre)	1	1	>2	1	>2	1	0	>2
Âge du premier EDC (années)	33	15	29	17	NS	25	68	<18
EDC actuel	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Bipolarité type 1 (oui/non)	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Bipolarité type 2 (oui/non)	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui
Durée d'évolution de l'EDC à l'entrée	2 mois	> 3 mois	21 jours	3 ans	>2 mois	10 ans	6 ans	20 ans
Antécédent de comportements suicidaires (oui/non)	Oui	Oui	NS	Oui	Non	NS	Non	Oui
Tabagisme actuel (oui/non)	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non
Trouble de l'usage d'alcool de moins de trois mois (oui/non)	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Schizophrénie, trouble schizoaffectif, trouble délirant (oui/non)	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Symptômes psychotiques sur l'épisode actuel (oui/non)	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
État de stress post-traumatique actuel (oui/non)	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
Trouble des conduites alimentaires actuel (oui/non)	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
Antécédent d'électro-convulsivothérapie pour l'EDC actuel (oui/non)	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non
Autres techniques de neuromodulation (oui/non)	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
Médicaments antidépresseurs référencés pour l'EDC actuel, incluant celui/ceux en cours à l'entrée (Nombre)	0	4	1	6	4	8	4	3
Classes d'antidépresseurs référencée	Ø	ISRS IRSNa	ATC	ISRS IRSNa ATC	ISRS IRSNa	ISRS IRSNa ATC IMAO	ISRS IRSNa	ISRS
Médicaments thymorégulateurs (y compris neuroleptiques) référencés pour l'EDC actuel, incluant celui/ceux en cours à l'entrée (Nombre)	1	0	3	4	4	5	2	0
Résistance de l'EDC actuel selon la classification de Thase and Rush (Stade)	0	0*	0	5	2**	5**	2	1

CS : crise suicidaire. EDC(-R) : épisode dépressif caractérisé (-résistant). NS : non spécifié dans le dossier. ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine. IRSNa : Inhibiteur de la recapture de sérotonine et noradrénaline. ATC : antidépresseur tricyclique. IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase. ND : non déterminable. \*En raison d'une mauvaise observance du traitement. \*\*A supposer que les posologies des traitements antérieurs, non communiqués par les psychiatres traitants, aient été correctes.

Tableau VII. Mesures psychométriques initiales de l'échantillon.

Mesures psychométriques initiales	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Médiane
Beck Depression Inventory - 21 items initiale (sur 63)	40	47	34	40	39	30	34	29	36,5
Hamilton Depression Rating Scale – 21 items initiale (sur 63)	26	28	12	16	22	21	29	22	22
Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale – Seasonal Affective Disorder Version à 8 items initiale (sur 26)	6	12	11	7	8	12	Ø	10	10
Ratio d'atypicité	0,18	0,30	0,48	0,30	0,27	0,36	Ø	0,31	0,305
Échelle de Desespoir de Beck initiale (sur 20)	14	Ø	Ø	19	16	9	11	11	12,5
Clinician Administred Posttraumatic Stress Disorder Scale-5 initiale (sur 120)	Ø	61	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Postraumatic Stress Disorder Cchecklist Scale initiale (sur 85)	Ø	76	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Impact of Events Scale -Revised (sur 88)	Ø	82	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
State-Trait Anxiety Inventory initial, YA/YB (sur 80)	Ø	59/71	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Ø signifie l'absence de mesure disponible.

## 1.2. Comorbidités médicales

Les patients 4, 5 et 6 présentaient un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (**Tableau VIII**) et étaient tous appareillés. Le patient 5 a un rétrécissement aortique modéré, pour lequel un avis cardiologique a été demandé : il n'a pas contre-indiqué l'administration répétée de kétamine.

Tableau VIII. Comorbidités médicales des patients.

Comorbidités médicales	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8
Apnées obstructives du sommeil				x	x	x		
Bronchopneumopathie chronique obstructive					x	x		
Asthme								x
Dyslipidémie					x	x		
Rétrécissement aortique					x			
Artériopathie des membres inférieurs						x		
Surpoids								x
Insuffisance veineuse								x
Lacunes cérébrales objectivées à l'imagerie					x			
Ectopie des tonsilles cérébelleuses vue à l'imagerie	x							
Migraines								x
Oligoarthritis rhumatoïde			x					
Lupus								x
Maladie de Gougerot Sjögren								x
Prurigo								x
Lobectomie thyroïdienne substituée							x	
Myélodysplasie					x			
Hypertrophie prostatique					x			
Hernie hiatale					x			
Reflux gastro-oesophagien					x			

« x » indique la présence de la comorbidité.

### 1.3. Traitements concomitants

Les posologies des thymorégulateurs de 3 patients ont été modifiées la semaine précédant les perfusions de kétamine (**tableau IX**). Le patient 1 a débuté un traitement antidépresseur 5 jours avant le début des injections. Sur la période des injections, les doses de Venlafaxine du patient 1 et de Lamotrigine du patient 5 ont été majorées. Le patient 1 a reçu quatre fois de la Cyamémazine, prescrite en si besoin à visée sédatrice dans un contexte d'idées suicidaires. Le patient 4 a reçu une fois de la Loxapine, à visée sédatrice et anxiolytique face à une réaction paranoïaque prolongée suivant l'injection de kétamine.

**Tableau IX.** Traitements psychotropes et leurs modifications par rapport à la cure de kétamine.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8
Date d'entrée	J-20	J-1	J-18	J-2	J-37	J-22	J-19	J-25
Traitements à l'entrée	Lithium 400 (lithémie J-16 : 0,5 mmol/L) Clorazépatate 20	Venlafaxine 150 (mauvaise observance notifiée dans le dossier)	Lithium 800 (lithémie J-16 : 1,35 mmol/L) Quétiapine 500 Valproate 1500 Clomipramine 100 Oxazéпам 100	Lithium 800 (pas de lithémie avant J22) Fluoxétine 60 Alimémazine 15 Hydroxyzine 75	Lamotrigine 25 Duloxétine 90 Buspirone 30 Zopiclone 7,5	Lithium 600 (lithémie J-20 : 0,84) Quétiapine 400 Clozapine 25 Clomipramine 225 Prazéпам 10 Trihexyphénidyle chlorhydrate 5	Oxazéпам 150	Fluoxétine 40
Modifications avant la cure	<b>J-8</b> : Lithium 1200 (lithémie J-5 : 0,93 mmol/L) <b>J-5</b> : Venlafaxine 37,5		<b>J-17</b> : Lithium 600 (lithémie J-12 : 1,09 mmol/L) <b>J-12</b> : arrêt Clomipramine <b>J-5</b> : Quétiapine 300 et Valproate 500 <b>J-2</b> : mélatonine 8		<b>J-11</b> : Lamotrigine 100 et Duloxétine 60	<b>J-7</b> : arrêt Quétiapine Arrêt Clozapine	<b>J-18</b> : Oxazéпам 10 SB, Prazéпам 80, Zopiclone SB. <b>J-15</b> : Prazéпам 100 <b>J-9</b> : Lithium 800 <b>J-8</b> : arrêt Oxazéпам	<b>J-19</b> : Arrêt Diazéпам 20 <b>J-24</b> : Arrêt Fluoxétine <b>J-11</b> : Loxapine 10 SB <b>J-12</b> : Olanzapine 5 <b>J-6</b> : Lamotrigine 50
À J0	Lithium 1200 Venlafaxine 37,5 Clorazépatate 30 Cyamémazine SB	Venlafaxine 150	Lithium 600 Quétiapine 300 Valproate 500 Mélatonine 8 Prazéпам 20	Lithium 800 Fluoxétine 60 Alimémazine 15 Hydroxyzine 75	Lamotrigine 100 Duloxétine 60 Buspirone 30 Zopiclone 7,5	Lithium 600 Clomipramine 25 Prazéпам SB Trihexyphénidyle chlorhydrate 5	Lithium 800 Prazéпам 100 Zopiclone SB	Lamotrigine 50 Olanzapine 15
Modifications pendant la cure	À partir de J7 : Venlafaxine 75 À J6, J8, J9 et J10 : Cyamémazine		Suspension Quétiapine et Prazéпам la veille des injections	À J14 : Loxapine 5	À partir de J0 : Lamotrigine 150 À partir de J10 : Lamotrigine 200	Suspension Prazéпам avant chaque perfusion	À partir de J0 : Lithium 1000, Prazéпам 60 (suspendu le jour de la perfusion) À J2 : Prazéпам 20 puis arrêt	Suspension Olanzapine la veille de la perfusion
Dosages plasmatiques après J0	<b>J7</b> : Lithémie 1,06 mmol/L		<b>J5</b> : Lithémie 1 mmol/L	<b>J22</b> : Lithémie 0,62 mmol/L			<b>J0</b> : Lithémie 0,65 mmol/L	
Dates de perfusion	J0 J3 J7 J10	J0	J0 J2 J6 J8 J12 J14	J0 J2 J6 J8 J13 J15	J0 J4 J6 J12 J14 J17	J0 J2 J7 J9 J14 J16	J0 J3 J5 J7	J0 J3 J6

Les mentions « J-x » et « Jx » indiquent le nombre de jours avant ou après J0, jour de la première perfusion. Avant la cure, seules les dernières modifications thérapeutiques de chaque molécule sont indiquées. Les chiffres à la droite des molécules indiquent la dose en milligrammes par jour.

## 2. Améliorations psychométriques maximales de l'EDC

Seule la patiente 2 n'a présenté aucune diminution de la symptomatologie mesurée par la BDI, l'HDRS21, la SIGH-SAD (**Tableau X**).

**Tableau X.** Principales variations psychométriques de la BDI, l'HDRS-21, la SIGH-SAD et l'échelle H.

		Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8
	Nombre d'injections	4	1	6	6	6	6	4	3
	Période d'injection (jours)	11	1	15	16	18	17	8	7
BDI	Pourcentage maximal de diminution	Augmentation	Augmentation	32 %	42 %	10 %	Augmentation	62 %	55%
	Diminution maximale (points)	0	0	11	17	4	0	21	26
	Score minimal (points)	40	47	23	23	35	30	13	13
	Date	Avant P1	Avant P1	J7	J14	J8	Avant P1	J5	J1
	Sévérité à l'entrée	Sévère	Sévère	Sévère	Sévère	Sévère	Sévère	Sévère	Modérée
	Sévérité minimale	Sévère	Sévère	Modérée	Modérée	Sévère	Sévère	Légère	Légère
HDRS-21	Pourcentage maximal de diminution	38 %	Augmentation	25 %	31 %	59 %	Augmentation	66 %	59%
	Diminution maximale (points)	10	0	3	5	13	0	21	13
	Score minimal	16	28	9	11	9	21	11	9
	Date	J14	Avant J0	J9	J1	J19	Avant J0	J4	J1
	Catégorie à l'entrée	Sévère	Sévère	Légère	Légère	Modéré	Modérée	Sévère	Modérée
	Catégorie minimale	Légère	Sévère	Légère	Légère	Légère	Modérée	Légère	Légère
SIGH-SAD	Pourcentage maximal de diminution	33 %	Augmentation	91 %	86 %	50 %	25 %	Ø	60%
	Diminution maximale (points)	2	0	10	6	4	3		6
	Score minimal	4	12	1	1	4	9		4
	Date	J14	Avant P1	J2 et J3	J14	J5, J7 et J13	J1		J7
Échelle H	Pourcentage de diminution maximal	Augmentation	Ø	Ø	21 %	38 %	Augmentation	45 %	36%
	Diminution maximale (points)	0			4	6	0	5	4
	Score minimal	14			15	10	9	6	7
	Date	Avant P1, J1			J7	J8	Avant P1	J5	J1

P1 : première injection. Jx : Xième jour après J0, jour de la première perfusion. Ø signifie l'absence de mesure disponible.

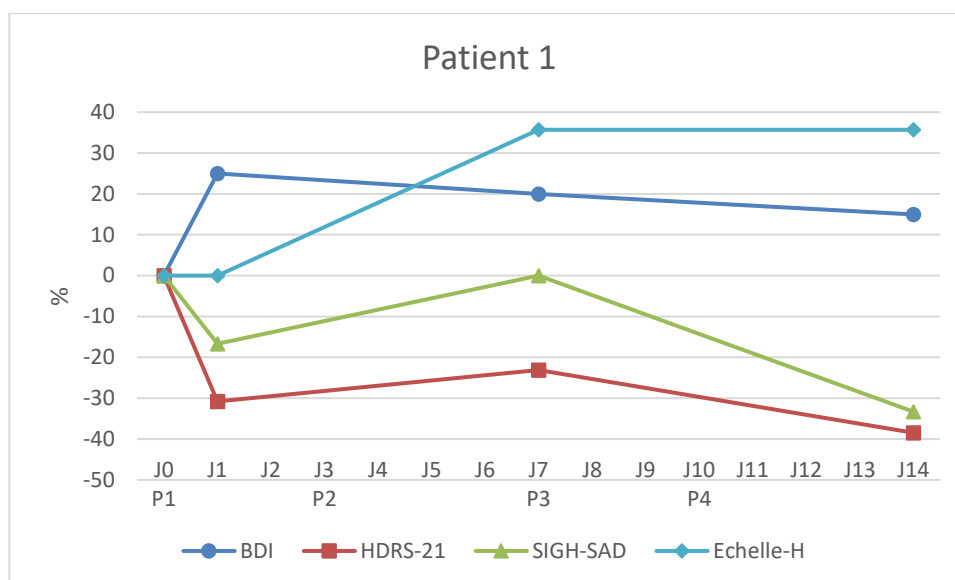
BDI : Beck Depression Inventory. HDRS-21 : Hamilton Depression Rating Scale - 21 items. SIGH-SAD : Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale – Seasonal Affective Disorder Version. Échelle H : Beck Hopelessness Scale.

### 3. Efficacité en fonction du temps et tolérance des injections

#### 3.1. Patient 1

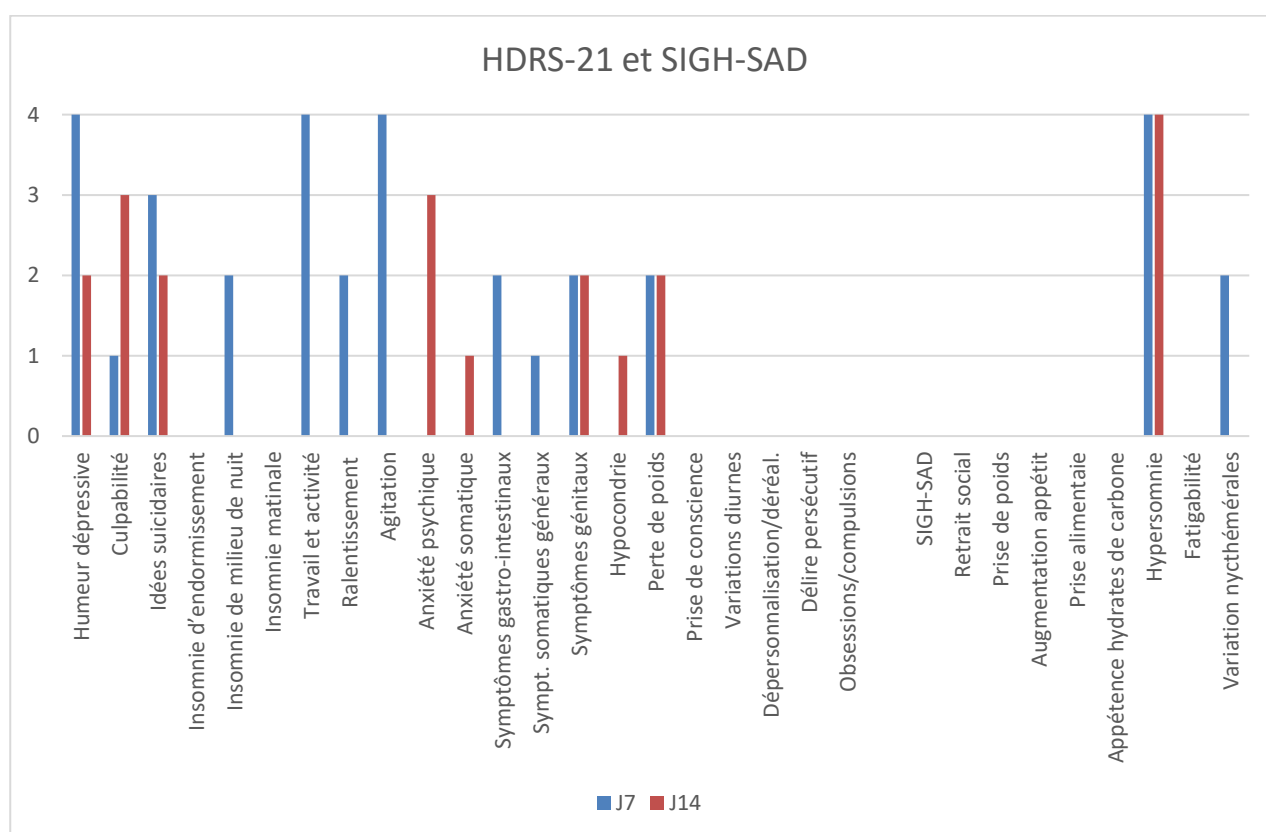
##### 3.1.1. Évolution de la symptomatologie

Les scores de l'HDRS-21 et la SIGH-SAD ont diminué dès J1, mais ceux de l'échelle H et de la BDI ont augmenté (**Figure 1**). Les symptômes présents à J7 sur l'HDRS-21 et la SIGH-SAD étaient améliorés à J14 à l'exception des symptômes génitaux, de la perte de poids et de l'hypersomnie qui étaient stables (**Figure 2**). Le sentiment de culpabilité s'est aggravé. De l'anxiété accompagnée d'hypocondrie est apparue. Le détail des autres échelles psychométriques n'était pas disponible. Le dossier mentionne au huitième jour chez cette patiente présentant un trouble du comportement alimentaire une crise d'hyperphagie suivie de scarifications sans notion de sutures sur le bras. Le manque de place disponible en réanimation médicale puis le transfert programmé en clinique avec un projet de traitement par ECT ont empêché l'administration de perfusions supplémentaires.



**Figure 1 :** Taux de variation des mesures psychométriques du Patient 1 par rapport à leurs valeurs initiales.

Px : Xième perfusion. Jx : Xième jour à partir de J0, jour de la première perfusion



**Figure 2 :** Scores des différents items de l'HDRS-21 (à gauche) et de la SIGH-SAD (à droite) chez le patient 1.

Jx : Xième jour à partir de J0, jour de la première perfusion. Le détail des mesures initiales et suivantes n'était pas disponible.



### 3.1.2. Tolérance

Tableau XI. Scores CADSS et tolérance des perfusions de kétamine chez le patient 1

	Perfusion 1	Perfusion 2	Perfusion 3	Perfusion 4
Score CADSS	0	1	Non mesurée	0
Tolérance de la perfusion	Élévation de la tension artérielle jusqu'à 110/80, fréquence cardiaque stable.	Majoration discrète de la tension artérielle à son maximum en 20 min, de 98/70 initialement à 110/77 mm/Hg avec augmentation de la fréquence cardiaque de 76 à 86 battements par minute. Flou visuel.	Crise d'épilepsie tonico-clonique généralisée avec perte de contact	Flou visuel résolutif en 30 minutes après la perfusion.

La patiente n'a pas présenté de symptomatologie psychomimétique marquée (**Tableau XI**). La crise d'épilepsie à la troisième perfusion a entraîné son interruption. Il n'a pas été retrouvé d'étiologie.

## 3.2. Patient 2

### 3.2.1. Évolution de la symptomatologie

Les mesures de l'EDC et de l'anxiété étaient majorées à J7, tandis que les celles de l'ESPT sont restées stables ou ont diminué (**Figure 3**). Le détail des échelles psychométriques n'était pas disponible. Le dossier mentionne au troisième jour, chez cette patiente présentant un trouble du comportement alimentaire, une pesée montrant une prise de poids suivie de scarifications superficielles non suturables sur l'avant-bras.

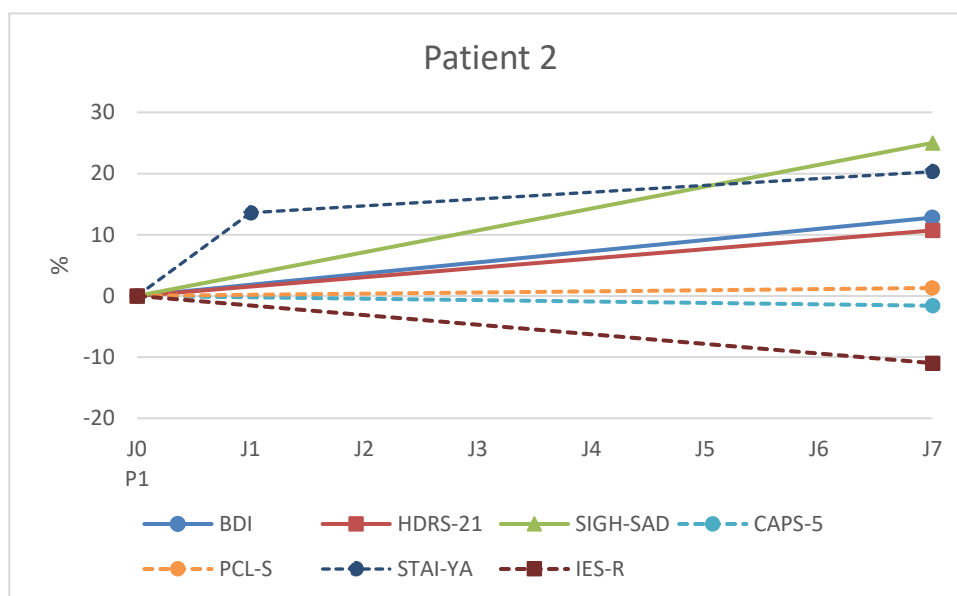


Figure 3 : Taux de variation des mesures psychométriques du patient 2 par rapport à leurs valeurs initiales.

Px : Xième perfusion. Jx : Xième jour à partir de J0, date de la première perfusion.

### 3.2.2. Tolérance

Tableau XII. Scores CADSS et tolérance des perfusions de kétamine chez le patient 2

	Perfusion 1
Score CADSS	31
Tolérance de la perfusion	Bonne tolérance hémodynamique. Anxiété accessible à a réassurance. Flou visuel, disparu une heure après la perfusion. Céphalée, disparue en quelques heures.

Lors de la perfusion, bien tolérée (**Tableau XII**), la patiente a exprimé une certaine désinhibition, avec une sensation de pression interne à devoir parler. Elle a évoqué des épisodes traumatiques plus nombreux et variés que ce que l'équipe connaissait jusqu'alors.

### 3.3. Patient 3

#### 3.3.1. Évolution de la symptomatologie

Les scores de l'HDRS-21 et de la BDI se sont d'abord majorés avant de diminuer, à l'inverse du score de la SIGH-SAD (**Figure 4**). L'HDRS-21 à J9 montre une symptomatologie dépressive composée principalement d'une diminution de l'activité et d'un ralentissement psychomoteur (3 et 2 points pour chaque item, respectivement). Il y avait aussi une humeur dépressive, un sommeil agité, des symptômes somatiques généraux et de l'hypocondrie (1 point par item). La SIGH-SAD indique une variation nycthémérale prononcée (3 points) et de la fatigabilité (1 point). Le détail des autres échelles n'était pas disponible.

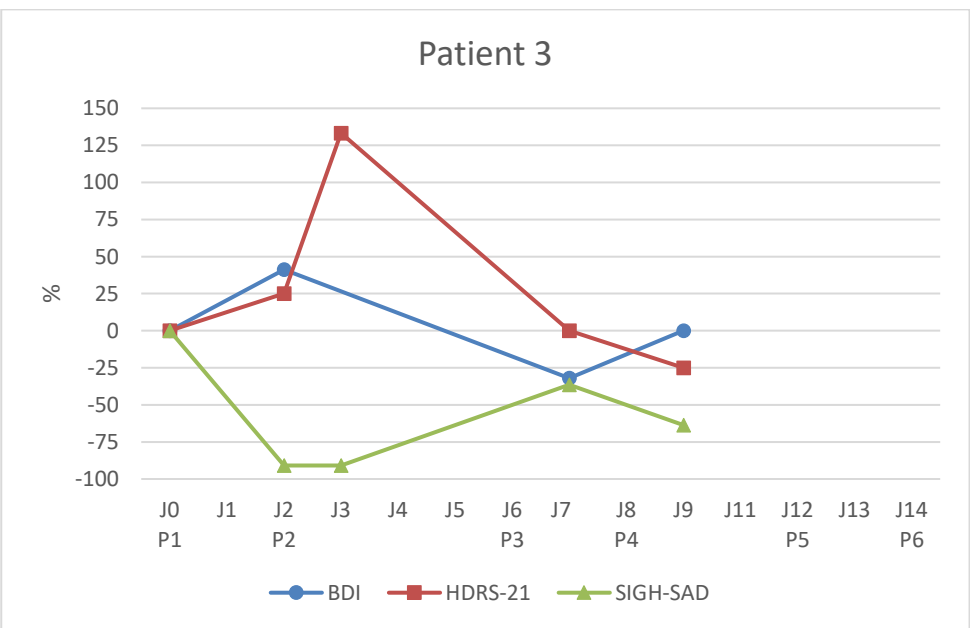


Figure 4 : Taux de variation des mesures psychométriques du patient 3 par rapport à leurs valeurs initiales  
Px : Xième perfusion. Jx : Xième jour à partir de J0, date de la première perfusion.

### 3.3.2. Tolérance

Tableau XIII. Scores CADSS et tolérance des perfusions de kétamine chez le patient 3

	P1	P2	P3	P4	P5	P6
Score CADSS	18	16	6	7	3	0
Tolérance de la perfusion	Notification d'une bonne tolérance	Notification d'une bonne tolérance	Pas d'effet indésirable décrit	Pas d'effet indésirable décrit	Pas d'effet indésirable décrit	Pas d'effet indésirable décrit

Px : Xième perfusion.

Les scores CADSS ont diminué d'une perfusion à l'autre (**Tableau XIII**). Les injections ont été bien tolérées, et il n'a pas été signalé d'effet indésirable.

## 3.4. Patient 4

### 3.4.1. Évolution de la symptomatologie

Les scores des mesures de l'EDC et du désespoir ont diminué après la première injection, sauf pour la SIGH-SAD qui s'est d'abord majorée (**Figure 5**). Sur l'HDRS-21 et la SIGH-SAD, l'humeur dépressive, l'insomnie d'endormissement, l'aboulie, les symptômes génitaux et la fatigabilité se sont améliorés au fil des mesures (**Figure 6**). Les idées suicidaires, apaisées à J1 sont réapparues majorées à J14. Une dépersonnalisation-déréalisation était présente sur les deux dernières évaluations, accompagnée à J14 d'agitation et d'une symptomatologie persécutrice. Sur la BDI (**Figure 7**) la tristesse, l'insatisfaction, la déception de soi et l'autocritique se sont améliorées à J1 et sont demeurées stables par la suite. Les idées suicidaires ont diminué à 48 heures. Le sentiment d'échec a augmenté sur les deux dernières évaluations.

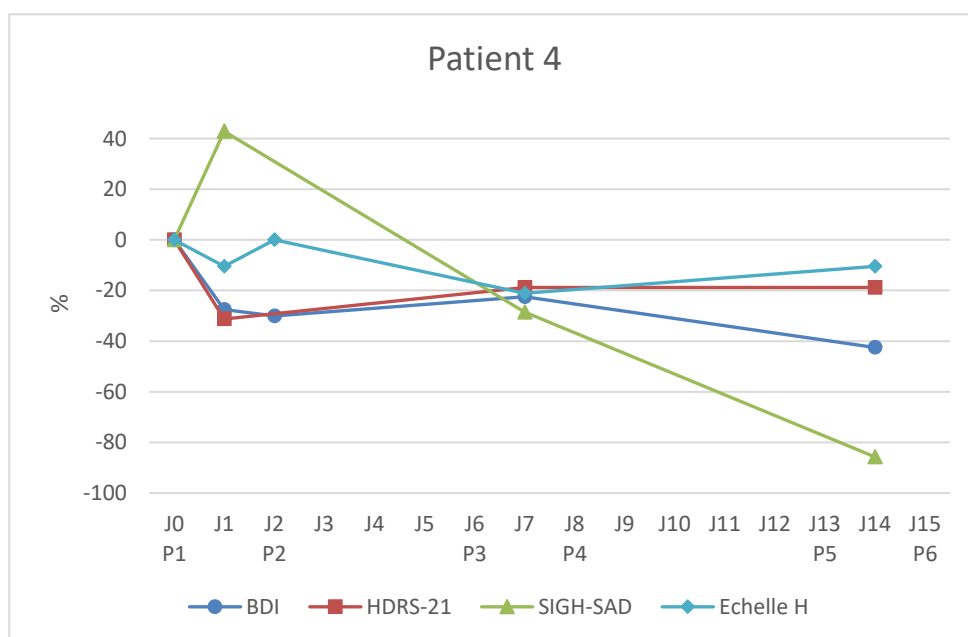


Figure 5 : Taux de variation des mesures psychométriques du patient 4 par rapport à leurs valeurs initiales  
Px : Xième perfusion. Jx : Xième jour à partir de J0, date de la première perfusion.

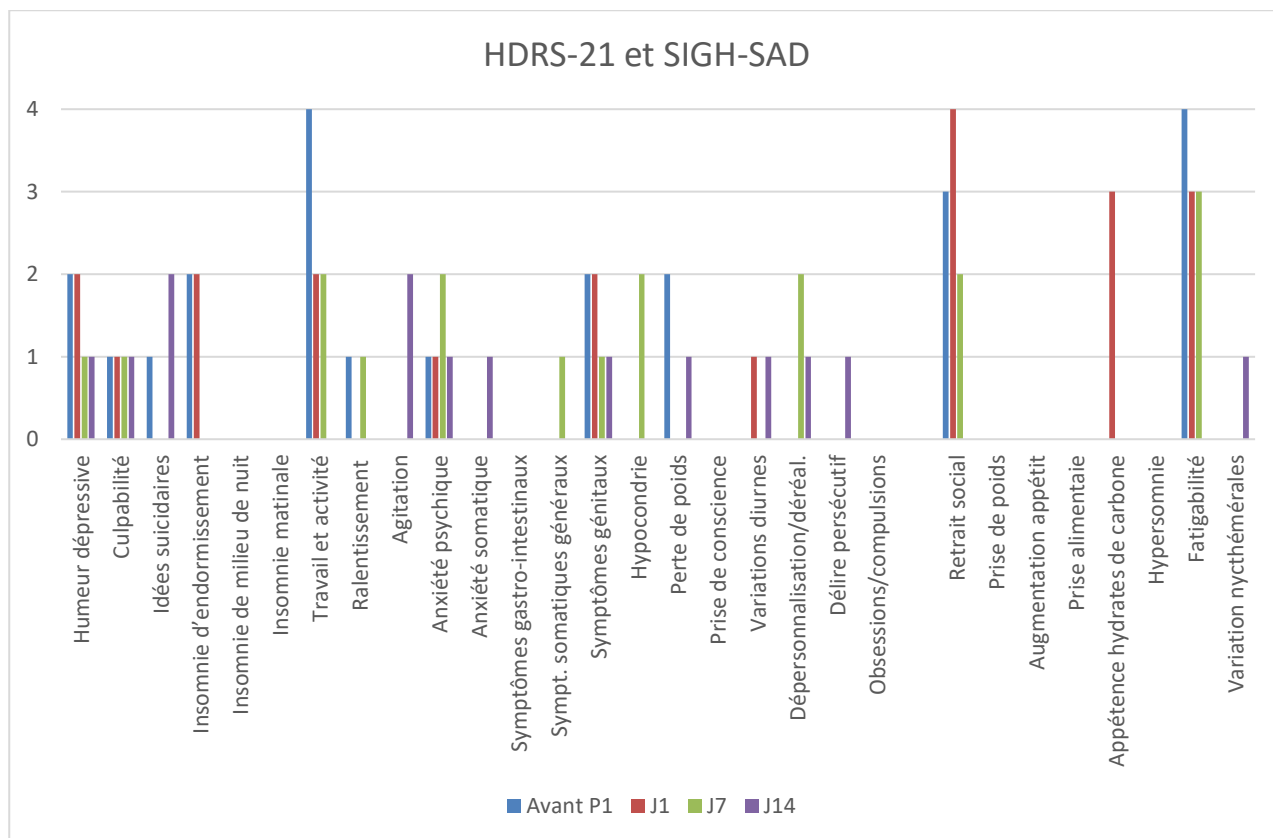


Figure 6 : Scores des différents items de l'HDRS-21 (à gauche) et de la SIGH-SAD (à droite) chez le patient 4. P1 : première perfusion. Jx : Xième jour à partir de J0, jour de la première perfusion.

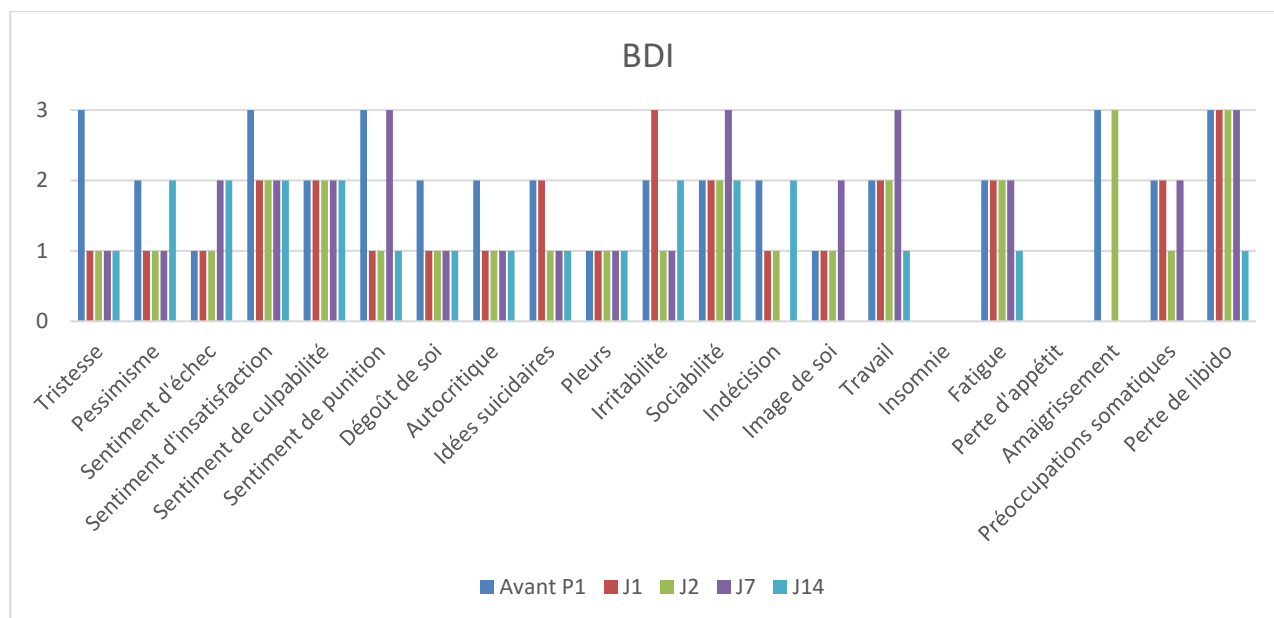


Figure 7 : Scores des différents items de la BDI chez le patient 4

P1 : première perfusion. Jx : Xième jour à partir de J0, jour de la première perfusion.

### 3.4.2. Tolérance

Tableau XIV. Scores CADSS et tolérance des perfusions de kétamine chez le patient 4

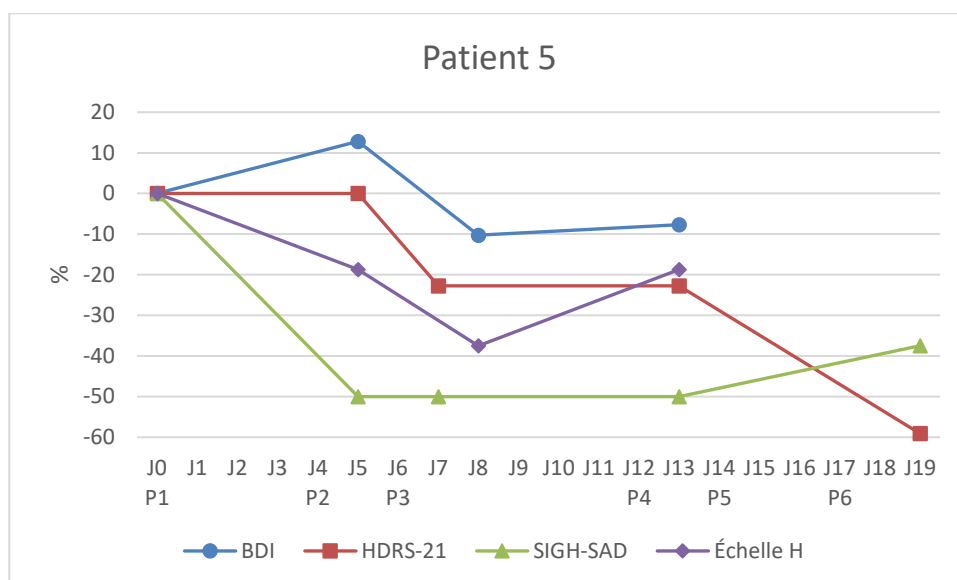
	Perfusion 1	Perfusion 2	Perfusion 3	Perfusion 4	Perfusion 5	Perfusion 6
CADSS	37	27	24	20	15	16
Tolérance de la perfusion	Légère appréhension en début de perfusion	Pas d'effet indésirable décrit	Pas d'effet indésirable décrit	Pas d'effet indésirable décrit	Pas d'effet indésirable décrit	Pas d'effet indésirable décrit

Les scores CADSS ont diminué avec la répétition des injections (**Tableau XIV**). Le dossier mentionne des diarrhées spontanément résolutive à la suite des perfusions 4 et 5. L'état dissociatif des perfusions 4 et 5 a duré environ 24 heures. Il était accompagné d'une symptomatologie paranoïaque critiquée (méfiance soupçonneuse, discours projectif, perception injustifiée d'attaques contre sa personne). Dans les heures suivant la quatrième perfusion, le patient a rapporté la réémergence gênante d'un souvenir apparu sous forme de flash-back lors de l'état dissociatif. Il concernait une agression sexuelle dont il aurait été victime dans sa jeunesse. Une intrusion mémorielle et un cauchemar au sujet de son agresseur sont décrits les jours 16 et 17.

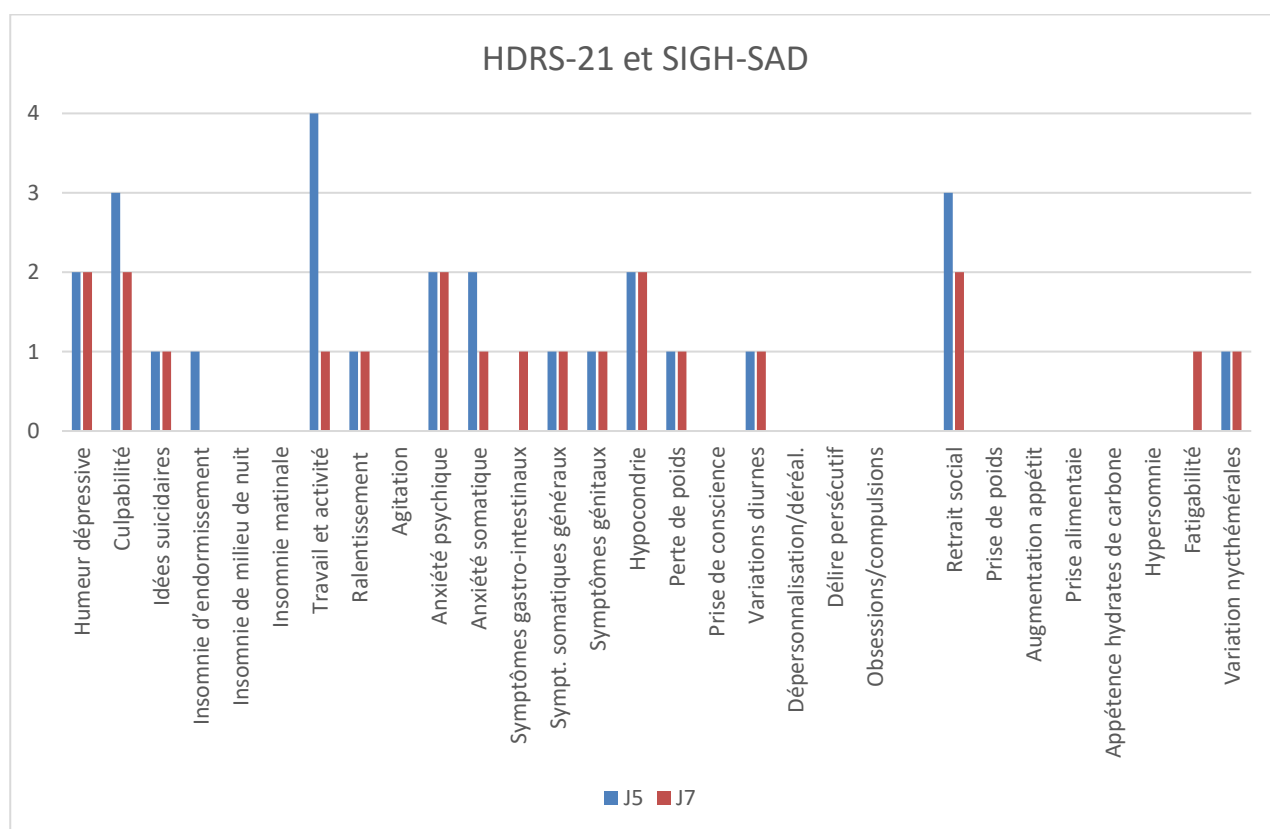
## 3.5. Patient 5

### 3.5.1. Évolution de la symptomatologie

Après la troisième perfusion, toutes les évaluations montraient une diminution des scores (**Figure 8**). Sur l'HDRS-21 et la SIGH-SAD l'aboulie, la culpabilité, l'anxiété somatique et le retrait social ont diminué à J7 comparativement à J5 (**Figure 9**). L'insomnie matinale a disparu. Des symptômes somatiques gastro-intestinaux et une fatigabilité sont apparus. Sur la BDI, comparativement à J5, la tristesse, les sentiments d'échec et de punition, le dégoût de soi et les pleurs se sont améliorés sur les évaluations suivantes (**Figure 9**). Les scores des items pessimisme, sentiment de culpabilité, irritabilité, travail et insomnie ont baissé transitoirement à J8. L'autocritique, l'image de soi, la fatigue et les préoccupations somatiques ont augmenté ponctuellement à J8. Le détail des autres échelles n'était pas disponible.



**Figure 8 :** Taux de variation des mesures psychométriques du patient 5 par rapport à leurs valeurs initiales.  
Px : Xième perfusion. Jx : Xième jour à partir de J0, date de la première perfusion.



**Figure 9 :** Scores des différents items de l'HDRS-21 (à gauche) et de la SIGH-SAD (à droite) chez le patient 5.  
Jx : Xième jour à partir de J0, jour de la première perfusion.

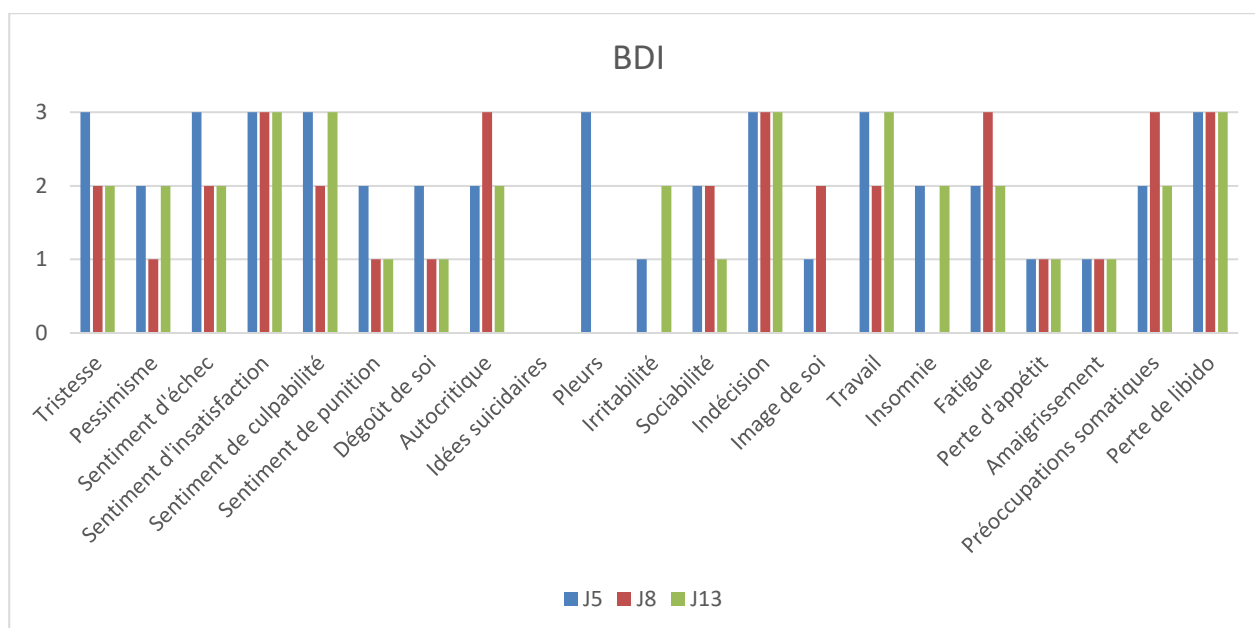


Figure 10 : Scores des différents items de la BDI chez le patient 5.

Jx : Xième jour à partir de J0, jour de la première perfusion.

### 3.5.2. Tolérance

Tableau XV. Scores CADSS et tolérance des perfusions de kétamine chez le patient 5

	P1	P2	P3	P4	P5	P6
Score CADSS	77	32	57	37	33	31
Tolérance de la perfusion	Pas d'effet indésirable décrit	Anxiété modérée pendant la perfusion.	Pas d'effet indésirable décrit	Pas d'effet indésirable décrit	Anxiété modérée pendant la perfusion	Pas d'effet indésirable décrit

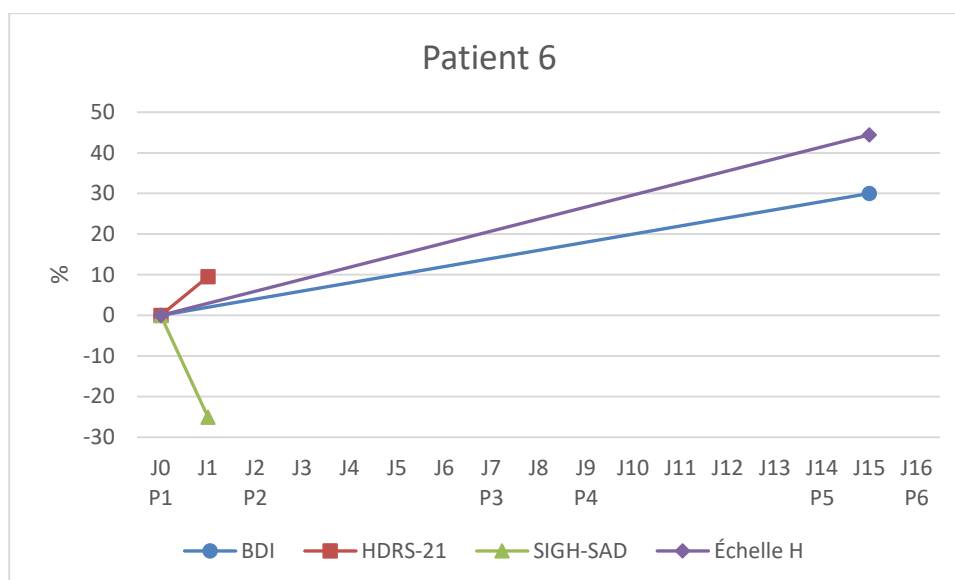
Px : Xième perfusion.

Les scores CADSS ont semblé diminuer avec la répétition des perfusions (**tableau XV**). Le patient a décrit l'expérience dissociative liée à la kétamine comme une « douce béatitude ».

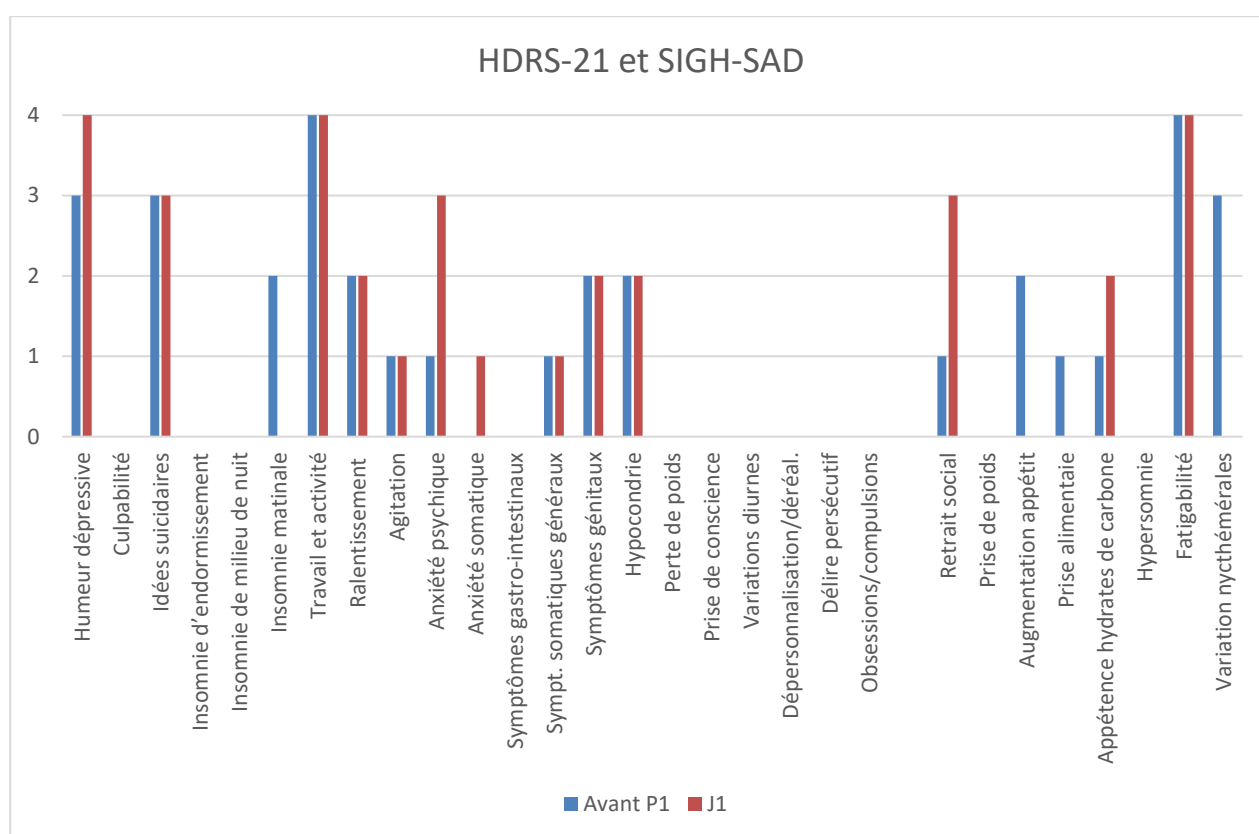
## 3.6. Patient 6

### 3.6.1. Évolution de la symptomatologie

À l'exception de la SIGH-SAD, les scores de toutes les mesures ont augmenté. (**Figure 11**). Sur l'HDRS-21 et la SIGH-SAD à J1 l'humeur dépressive, l'anxiété, le retrait social et l'appétence pour les hydrates de carbone se sont aggravés (**Figure 12**). À J15, la BDI montre l'apparition de sentiments d'échec et de dégoût de soi, d'une autocritique et d'une perte d'appétit (**Figure 13**). Les idées suicidaires, l'image de soi et les préoccupations somatiques se sont aggravées. Le pessimisme s'est amélioré.



**Figure 11 :** Taux de variation des mesures psychométriques du patient 6 par rapport à leurs valeurs initiales.  
Px : Xième perfusion. Jx : Xième jour à partir de J0, date de la première perfusion.



**Figure 12 :** Scores des différents items de l'HDRS-21 (à gauche) et de la SIGH-SAD (à droite) chez le patient 6.  
P1 : première perfusion. Jx : Xième jour à partir de J0, jour de la première perfusion.



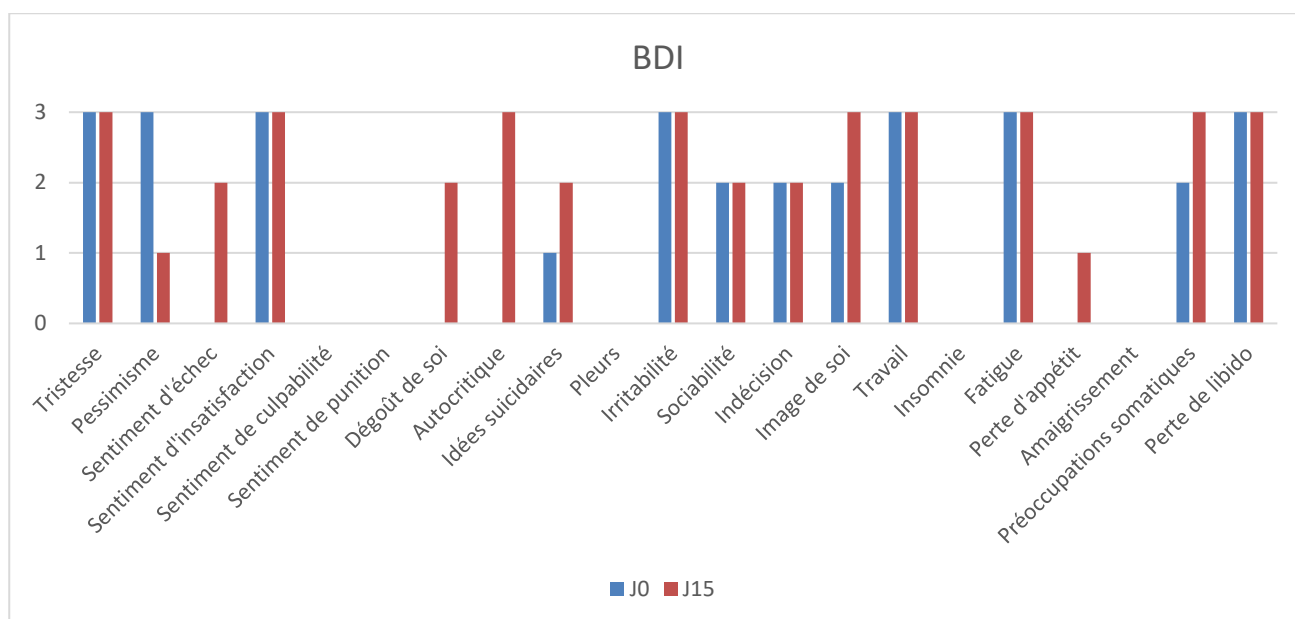


Figure 13 : Scores des différents items de la BDI chez le patient 6.

P1 : première perfusion. Jx : Xième jour à partir de J0, jour de la première perfusion.

## 6.6.2. Tolérance

Tableau XVI. Scores CADSS et tolérance des perfusions de kétamine chez le patient 5

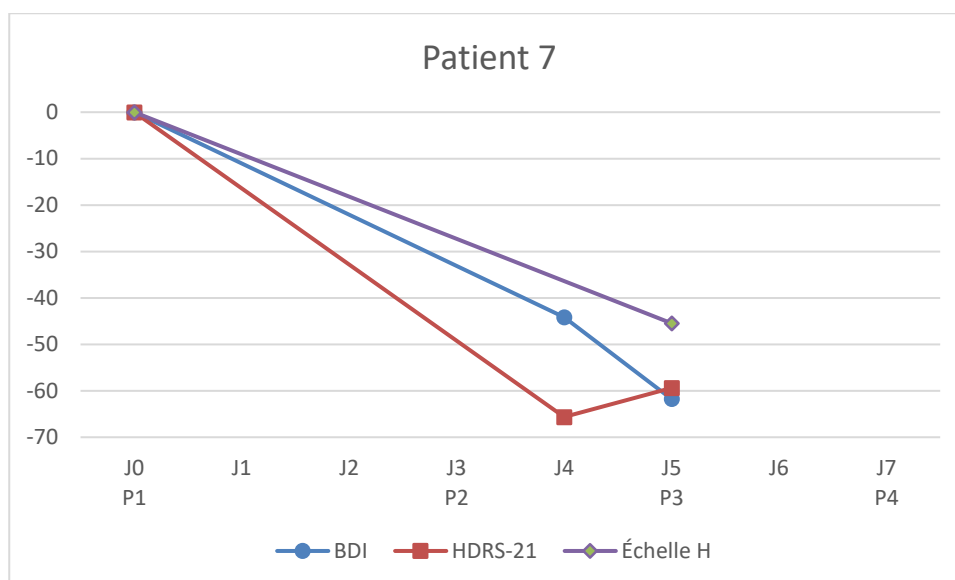
	Perfusion 1	Perfusion 2	Perfusion 3	Perfusion 4	Perfusion 5	Perfusion 6
<b>CADSS</b>	1 (non représentatif selon l'évaluateur, en raison de l'état dissociatif marqué empêchant la verbalisation)	15	14	7	6	7
<b>Tolérance de la perfusion</b>	Vécu négatif de la dissociation. Sédaté. Verbalisation d'idées suicidaires par pendaison en fin de perfusion, cédant à l'arrêt des effets dissociatifs.	Effet sédatif de la kétamine	Pas d'effet indésirable décrit	Pas d'effet indésirable décrit	Pas d'effet indésirable décrit	Pas d'effet indésirable décrit

Les scores CADSS ont diminué successivement entre les perfusions 2 et 5 (**Tableau XVI**). Le dossier mentionne des propos du patient évoquant de l'appréhension à réitérer les perfusions de kétamine.

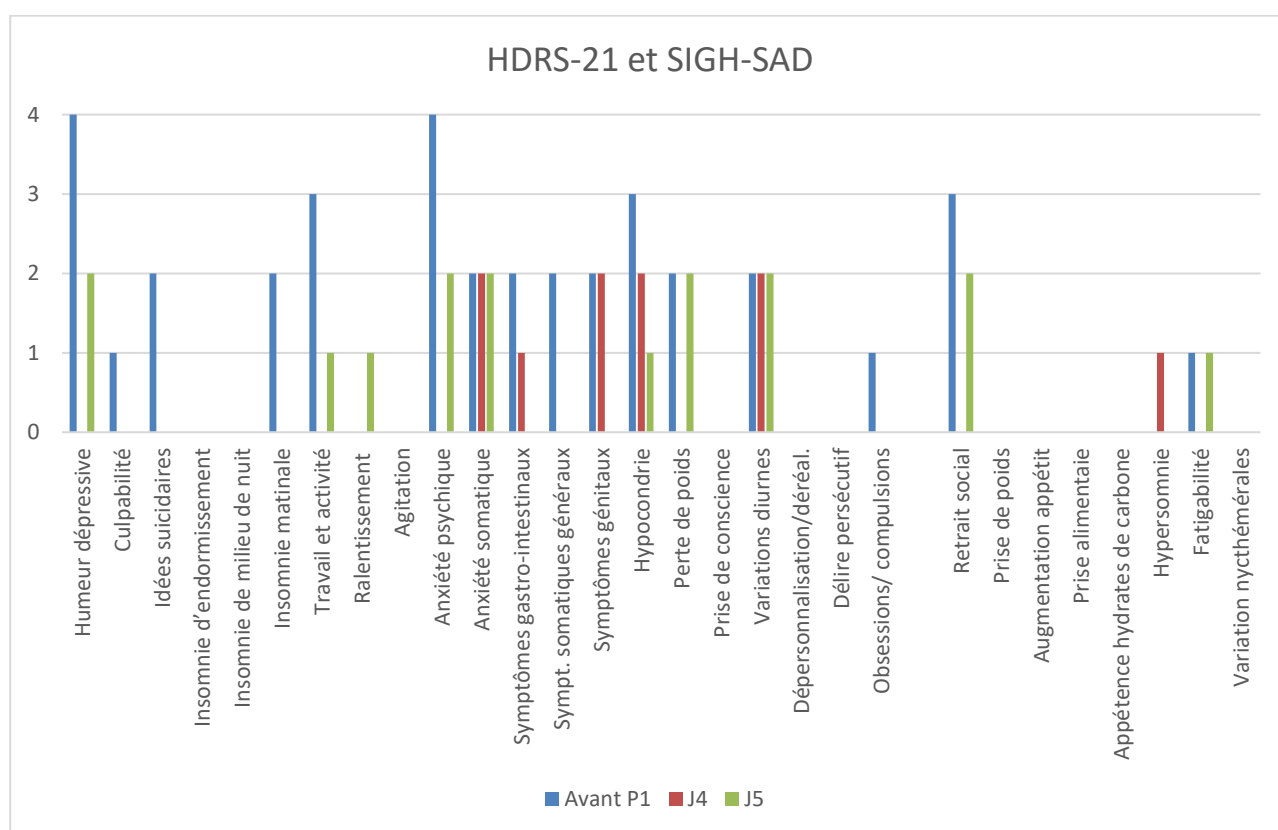
## 6.7. Patient 7

### 6.7.1. Évolution de la symptomatologie

Les mesures de l'EDC étaient toutes abaissées après la deuxième perfusion (**Figure 14**). Sur l'HDRS-21 et la SIGH-SAD tous les symptômes présents initialement se sont améliorés au moins transitoirement, à l'exception de l'anxiété somatique et des variations diurnes (**Figure 15**). Un ralentissement et une hypersomnie sont apparus à J4 et J5 respectivement. Sur la BDI, seuls les pleurs, la perte d'appétit et de libido n'ont pas diminué (**Figure 16**). Une irritabilité est apparue à J4.



**Figure 14** : Taux de variation des mesures psychométriques du patient 7 par rapport à leurs valeurs initiales.  
Px : Xième perfusion. Jx : Xième jour à partir de J0, date de la première perfusion



**Figure 15** : Scores des différents items de l'HDRS-21 (à gauche) et de la SIGH-SAD (à droite) chez la patiente 7.  
Jx : Xième jour à partir de J0, jour de la première perfusion (P1). Le détail des items appétence pour les hydrates de carbone et Hypersomnie de la SIGH-SAD avant P1 n'était pas disponible.

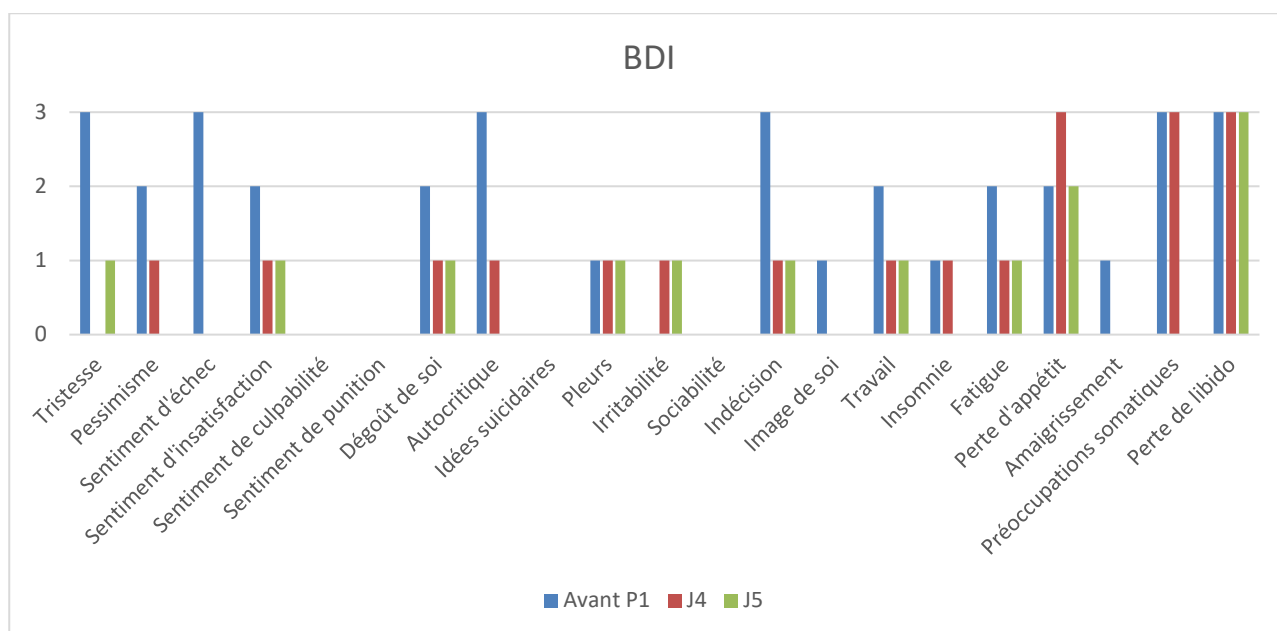


Figure 16 : Évolution des scores des items de la BDI chez le patient 7.

P1 : première perfusion. Jx : Xième jour à partir de J0, jour de la première perfusion.

## 6.7.2. Tolérance

Tableau XVII. Scores CADSS et tolérance des perfusions de kétamine chez le patient 7

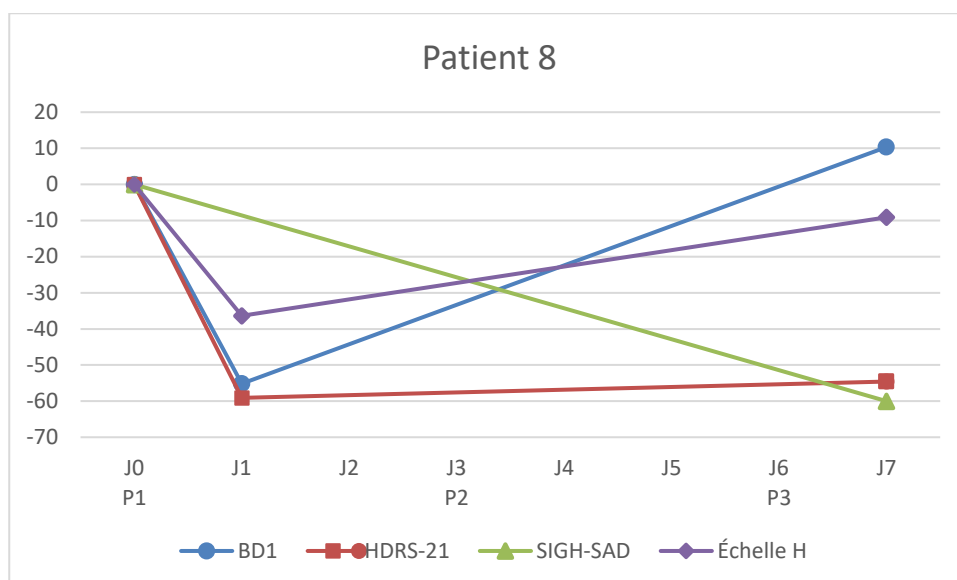
Perfusion	Perfusion 1	Perfusion 2	Perfusion 3	Perfusion 4
Scores CADSS	8	0	11	Non mesurée
Tolérance de la perfusion	Pas de complication pendant et au décours. Sensation rapportée de détente pendant la perfusion.	Notification d'une bonne tolérance. Patiente sédaturée.	Notification d'une bonne tolérance.	Sédaturée, a dormi pendant toute la perfusion.

Les scores CADSS ont semblé varier avec la sédation de la patiente (**Tableau XVII**). La patiente a apprécié l'expérience dissociative.

## 6.8. Patient 8

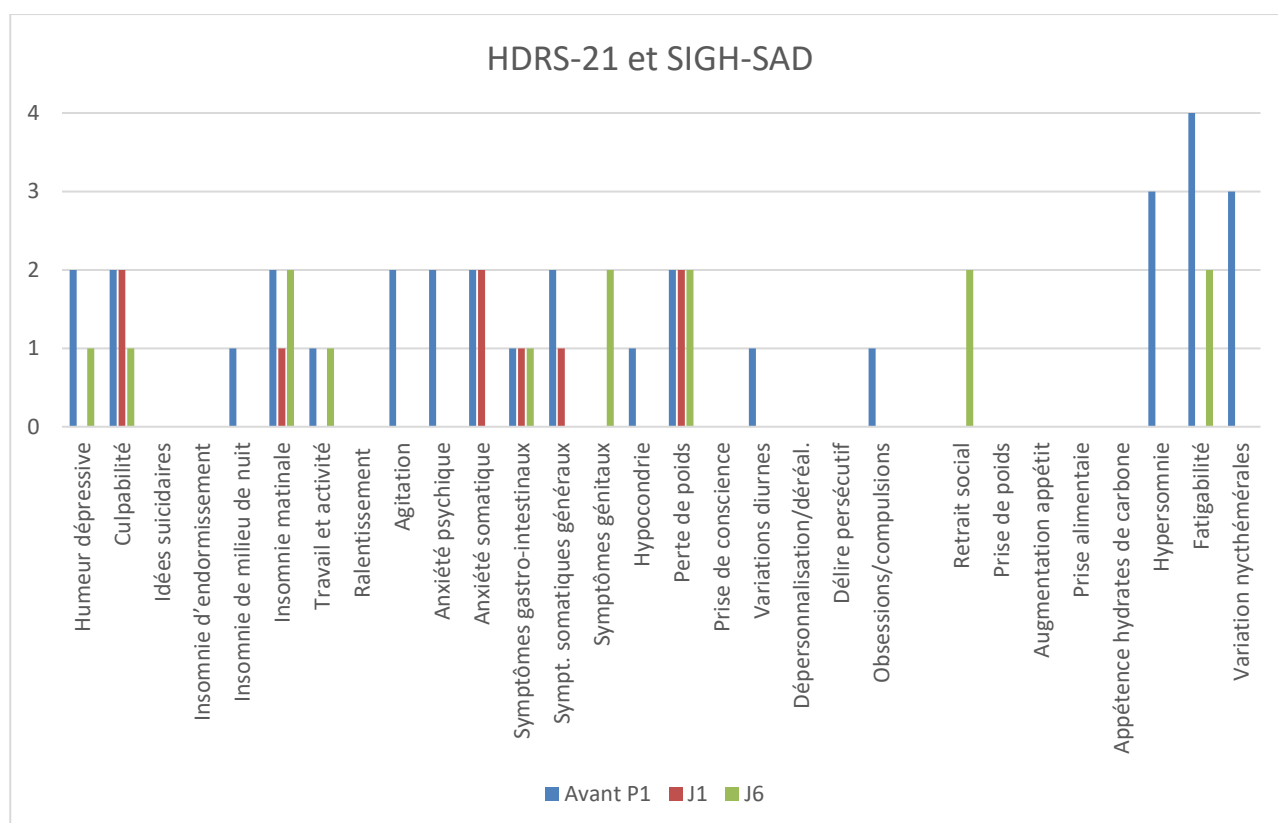
### 6.8.1. Évolution de la symptomatologie

Les scores de toutes les échelles ont baissé dès la première mesure, mais la BDI a par la suite dépassé son niveau initial (**Figure 17**). Sur l'HDRS-21 et la SIGH-SAD tous les symptômes présents initialement se sont améliorés au moins transitoirement sauf les symptômes gastro-intestinaux et la perte de poids (**Figure 18**). Un retrait social et des symptômes génitaux sont apparus à J6. Sur la BDI l'humeur triste, les sentiments d'échec, d'insatisfaction, de culpabilité et de punition, le dégoût de soi, les pleurs, l'indécision et l'aboulie ont diminué à J4 et/ou J5 (**Figure 19**). L'irritabilité, la sociabilité, l'image de soi, l'insomnie, l'amaigrissement et la perte de libido avaient des scores majorés à J5.



**Figure 17 :** Taux de variation des mesures psychométriques du patient 8 par rapport à leurs valeurs initiales.

Px : Xième perfusion. Jx : Xième jour à partir de J0, date de la première perfusion



**Figure 18 :** Scores des différents items de l'HDRS-21 (à gauche) et de la SIGH-SAD (à droite) chez le patient 8.

Jx : Xième jour à partir de J0, jour de la première perfusion (P1). Le détail des items de la SIGH-SAD de J1 n'était pas disponible.

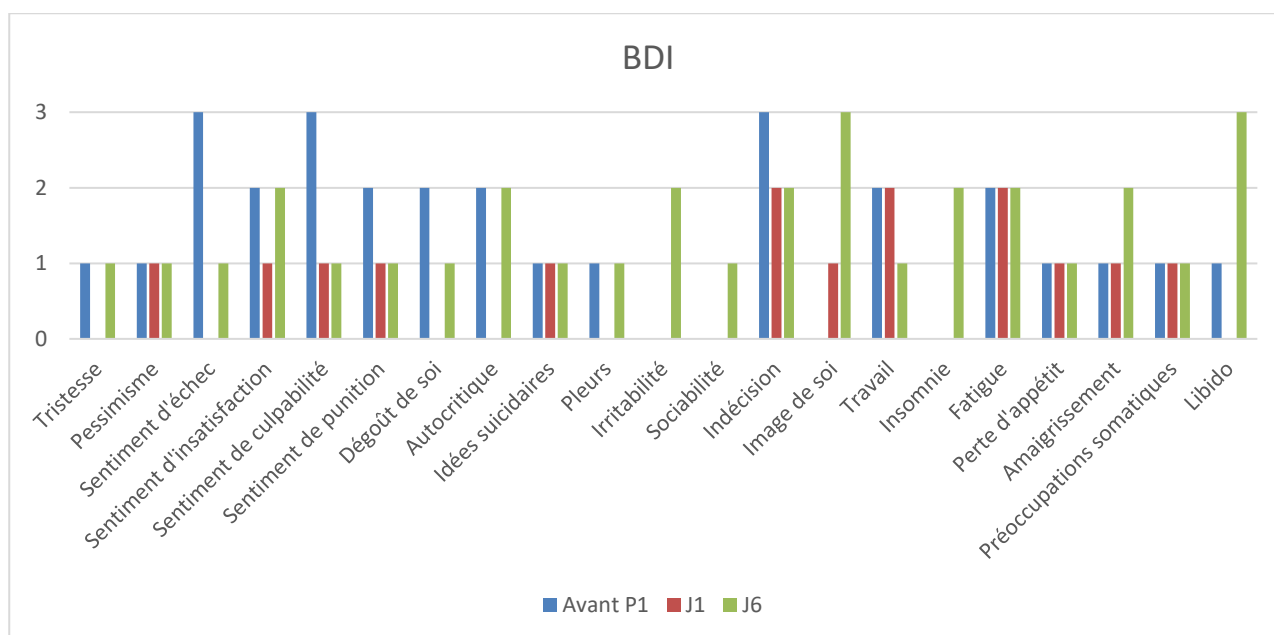


Figure 19 : Évolution des scores des items de la BDI chez le patient 8.

P1 : première perfusion. Jx : Xième jour à partir de J0, jour de la première perfusion.

## 6.8.2. Tolérance

Tableau XVIII. Scores CADSS et tolérance des perfusions de kétamine chez le patient 8

Perfusion	Perfusion 1	Perfusion 2	Perfusion 3
Scores CADSS	4	9	20. L'examineur estime que la suggestibilité de la patiente peut avoir majoré les scores de la CADSS
Tolérance de la perfusion	Bonne tolérance, pas de complications.	Pas de complications.	Pas de complications. Anxiété modérée en fin de perfusion.

Les scores CADSS ont augmenté d'une perfusion à l'autre (**Tableau XVIII**). Elles ont été bien tolérées.

# DISCUSSION ET CONCLUSION

Les études de Zarate and al. (24) et de Feifel and al. (31) ont défini la réponse antidépressive à la kétamine par la diminution d'au moins 50 % de la symptomatologie, la première sur l'HDRS-21 et la seconde sur la BDI. Selon ces critères, trois patients ont répondu. Ils avaient les scores de désespoir les plus abaissés, pour deux d'entre eux sous le seuil indiquant un risque suicidaire significatif. La majorité de l'échantillon a présenté une dissociation lors des injections, qui ont été bien tolérées sur un plan cardio-vasculaire et respiratoire.

## 1. Limites

La revue de littérature illustrée par des tableaux dans l'introduction se compose d'études dont le contenu était accessible en ligne. Elle n'a pas fait l'objet d'un protocole de recherche systématisé et ne prétend pas être exhaustive. Les limites citées sont celles que les auteurs ont évoquées. La quantité d'articles, la présentation des critères d'inclusion et d'exclusion des patients et la mise en avant des résultats offrent cependant au lecteur une vue synthétique du sujet.

Du fait de l'absence de tests statistiques et de groupe contrôle, cette série de cas ne permet pas d'extrapolations sur l'efficacité de la kétamine. Les variations observées peuvent être liées au hasard. Elle illustre la pratique réelle du service, ce qui est utile pour la faire évoluer. Le caractère rétrospectif implique que des informations peuvent manquer selon ce qui a été renseigné dans le dossier.

Les instructions de l'HDRS-21 et de la SIGH-SAD portent l'évaluation sur la semaine précédente, et celles de la BDI sur les trois semaines précédentes. Cela a pu entraîner une variabilité intra et intercotateurs sur les items non modifiables rapidement (par exemple, baisse du score de de l'item « perte de poids » à J1 sur l'HDRS-21 du patient 4). La meilleure façon de mesurer un changement rapide de la symptomatologie dépressive est encore à l'étude (66).

Plusieurs patients ne présentaient pas d'évaluation aux jours 1, 2 ou après leur dernière perfusion. Un patient est parti le jour de sa dernière injection, empêchant la passation des questionnaires. Le protocole ne demandait pas de mesure après le jour 14 alors que pour trois patients la répétition des injections a duré plus longtemps. Il est quand même possible d'apprécier les effets des perfusions de kétamine situées avant la dernière évaluation.

Le détail de certaines échelles dont les scores totaux sont rapportés dans les observations médicales n'était pas disponible. Cela a pu empêcher l'analyse de l'évolution individuelle des symptômes.

## 2. Kétamine dans l'épisode dépressif caractérisé

Les résultats de cette série de cas sont cohérents avec des études indiquant que l'effet de la kétamine pourrait augmenter avec l'intensité de la symptomatologie dépressive (32), et que l'EDC fortement résistant aux traitements (Stade 5 de la classification de Thase and Rush) y serait moins sensible (17, 26). L'efficacité de la kétamine dans l'EDC non résistant a été moins explorée (Tableaux I et II). L'effet de la kétamine sur l'EDC a aussi pu être modulé par les comorbidités psychiatriques des patients. Une étude sur l'injection de kétamine dans l'ESPT ne mettait pas en évidence de changement significatif de la dépression comorbide (59). L'impact de la kétamine sur les troubles du comportement alimentaire n'a pas été étudié à notre connaissance.

La chronologie des évaluations psychométriques pourrait expliquer certains résultats. Dans le cadre d'une perfusion simple de kétamine, la réévaluation tardive de l'EDC de la patiente 2 a pu masquer son amélioration passagère. En effet, des travaux ont situé le pic d'action antidépressive à 24 heures de l'injection (45, 48). D'autre part, une étude sur la répétition de 6 injections en 12 jours a observé un délai moyen de 10,5 jours avant une réponse antidépressive (40), or les mesures du patient 3 se sont arrêtées au neuvième jour. Toutefois des données indiquent que la réponse à 4 heures de la première perfusion prédirait la réponse à la répétition d'injections avec une spécificité de 94 % et une sensibilité de 71 % (35). Une différence significative dans la diminution de la symptomatologie dépressive entre les répondants ou non à la kétamine ne serait cependant identifiable qu'à 24 heures (67).

Bien que ne répondant pas aux critères standards de réponse présentés précédemment, la symptomatologie dépressive du patient 4 a connu quelques améliorations. Une étude montrait des réductions significatives de la tristesse, de la tension intérieure, des pensées pessimistes et des pensées suicidaires signalées chez les non-répondants à la kétamine (41). Chez le patient 6, la symptomatologie s'est aggravée avec le temps. Elle était accompagnée d'une anxiété croissante. Des cas similaires de détérioration de l'humeur et d'anxiété à la suite d'injections de kétamine simples ou répétées ont été signalés dans le travail de Diamond and al. (36). En plus de l'anxiété, les scores HDRS du patient 4 ont été majorés par la rémanence des effets dissociatifs de la kétamine (items « dépersonnalisation /déréalisation » et « symptômes délirants » notamment).

Enfin, trois patients dont le détail des mesures SIGH-SAD initiales était disponible présentaient une diminution de l'hypersomnie et/ou de la fatigabilité. La kétamine pourrait avoir une efficacité particulière sur la fatigue, indépendante (68) ou non (69) de l'amélioration de la symptomatologie dépressive.

### 3. Kétamine et idéation suicidaire

La baisse des scores de l'échelle H a été liée dans une étude sur les effets antidépresseurs de la kétamine à une diminution du score d'idéation suicidaire (52). Le changement dans la gravité des symptômes dépressifs aurait un lien de corrélation (55) voire de médiation (49) avec le changement dans l'idéation suicidaire. Plus les idées suicidaires s'atténueraient sous l'effet de la kétamine, plus l'amélioration des symptômes dépressifs y aurait participé (70).

Aucune des deux patientes ayant présenté des comportements de scarification n'a montré d'amélioration du désespoir. Une d'entre elles avait des idées suicidaires sur les évaluations intermédiaires. Les antécédents de blessures auto-infligées ont été associés à une probabilité plus faible de répondre à la kétamine sur le plan des idéations suicidaires (54).

### 4. Kétamine et état de stress post-traumatique

Comme pour l'EDC, la réévaluation de l'ESPT de la patiente 2 une semaine après la perfusion a pu masquer l'effet de la kétamine. Une étude sur l'emploi de kétamine intraveineuse dans l'ESPT montrait une baisse significative de l'IES-R à 24h, persistant de manière atténuée à sept jours (59). La CAPS n'était pas modifiée. Un protocole d'étude publié récemment (71) a ainsi expliqué ne pas utiliser la CAPS-5 comme évaluation des effets aigus de la kétamine, car cette échelle n'a pas été conçue pour les détecter.

Les propriétés psychomimétiques de la kétamine ont eu des effets inattendus : l'évocation par deux patients de traumatismes psychiques qui n'avaient pas été confiés à l'équipe jusqu'alors. Le flash-back décrit par le patient 4 est un effet indésirable connu de la kétamine (15). Dans les deux cas, l'état dissociatif a semblé faciliter la parole. La désinhibition observée chez la patiente 2 est un phénomène rapporté dans une analyse qualitative des effets psychoactifs de la kétamine (72). Ceci pourrait aider le traitement en psychothérapie. Un enfant présentant de graves troubles du comportement aurait ainsi pu aborder avec son thérapeute des événements traumatiques à la suite d'une injection de kétamine dans un contexte opératoire, facilitant la prise en charge (73). L'association kétamine-psychothérapie a d'ailleurs été testée, et produirait un effet plus soutenu dans le temps que la psychothérapie associée à un placebo (74).

### 5. Impact des traitements psychotropes

Deux des patients dont l'EDC s'est le plus amélioré étaient sous lamotrigine. Son administration per os avait été associée à une réduction des effets psychomimétiques (75) mais une étude plus récente n'a pas confirmé ce



résultat (76). La première pratiquait un bolus de kétamine avant de la perfuser lentement. Il n'était pas décrit de supériorité d'effet antidépresseur. La prise de lamotrigine n'était chronique dans aucune de ces études.

Beaucoup des patients de cette série de cas prenaient du lithium avec ou sans valproate. L'association d'une injection de kétamine à un traitement par lithium ou valproate aurait un effet antidépresseur supérieur à l'administration simple d'un de ces thymorégulateurs, bien que transitoirement (77). Les concentrations sériques de ces molécules et l'efficacité de la kétamine ne seraient pas liées.

Les benzodiazépines ont majoritairement été suspendues ou arrêtées pour les injections. Elles pourraient provoquer un délai de réponse et de rémission à la kétamine plus long, ainsi qu'une rechute plus rapide (78).

Il y a peu d'informations sur les effets de la kétamine associée à d'autres traitements psychotropes. Zheng et son équipe (40) ont testé l'association entre l'effet antidépresseur de perfusions répétées de kétamine et la prise d'un antidépresseur ou de plusieurs antidépresseurs, de thymorégulateurs, d'antipsychotiques, d'anxiolytiques, de benzodiazépines, ou d'anticholinergiques. Aucune n'était significative, bien que pour les antipsychotiques le seuil soit proche ( $p=0,05$ ). L'analyse concernait les classes de traitement, pas les molécules.

## 6. Effet dissociatif de la kétamine

Les effets psychomimétiques de la kétamine seraient liés à la réponse antidépressive. La diminution des symptômes d'EDC sur l'HDRS a été corrélée à l'élévation du score global de la CADSS (79). Une étude ne validant pas ce lien établissait plutôt la relation avec l'augmentation du score de la sous échelle de dépersonnalisation de la CADSS (80). Les patients dont la dépression ne serait pas améliorée par la kétamine pourraient avoir vécu plus d'anxiété, de sentiments négatifs de déréalisation et de perte de contrôle de soi et de son corps pendant la perfusion (67).

L'expression par un patient d'idées suicidaires pendant une injection pourrait découler d'une facilitation de leur verbalisation par le contexte dissociatif, ou d'une majoration liée ou non à la mauvaise tolérance des effets psychomimétiques. Dans l'étude de Fava and al. (33) deux patients ont également eu des propos suicidaires pendant les perfusions.

La baisse des scores de la CADSS d'une perfusion à l'autre chez certains patients a aussi été observée par Singh and al. (38). Elle pourrait indiquer le développement d'une tolérance à la kétamine, comme cela a déjà été rapporté dans un cas d'injections répétées à visée anesthésique (81).

## 7. Perspectives

À l'avenir, les patients recevant de la kétamine à visée antidépressive pourraient être sélectionnés sur des critères de sévérité de la dépression au moins modérée sur les échelles d'évaluation par le clinicien, et de stade 1 minimum de l'échelle de Thase and Rush pour l'EDC unipolaire. Au regard des possibles fluctuations de la symptomatologie à la hausse, ils devraient être surveillés étroitement dans les 24 heures suivant l'injection.

Des mesures de la dépression ou de la pathologie concernée par auto ou hétéroquestionnaire sont indispensables avant et à 24 heures de chaque perfusion pour analyser l'effet précoce de la kétamine et ses éventuelles modifications avec la répétition des injections. Une évaluation de l'état moyen sur les jours passés devrait également avoir lieu chaque semaine pour compléter l'observation. L'HDRS permet de mesurer l'anxiété, la persistance d'une dissociation ou l'apparition de symptômes persécutifs. Il est nécessaire d'informer les évaluateurs de la modalité de cotation des items dont le changement n'est pas détectable en 24 heures afin d'homogénéiser les mesures. Elle pourrait aussi être remplacée par la MADRS, le temps de passation court favorisant sa répétition dans la pratique clinique quotidienne. En plus de la CADSS, les effets psychomimétiques de la kétamine pourraient être évalués rétrospectivement par le questionnaire des états de conscience altérés<sup>4</sup> (82), qui a l'intérêt d'explorer la qualité de l'expérience vécue par le patient. Leur avis pourrait être sollicité sur le lieu des injections, et les améliorations possibles à y apporter afin de diminuer le stress éventuel associé à la perfusion. La passation des mesures psychométriques pourrait être informatisée, assurant leur enregistrement instantané.

Cette série de cas peut donc servir de base à un perfectionnement de la sélection des patients et de leur surveillance. Elle permet d'initier la collecte de données sur de plus grands échantillons, afin d'approfondir notre connaissance de la balance bénéfice-risque de l'administration intraveineuse de kétamine en soin courant dans des indications psychiatriques en France.

---

<sup>4</sup> Détail disponible en annexe

## BIBLIOGRAPHIE

1. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 9 nov 2013;382(9904):1575-86.
2. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*. 1 oct 2011;21(10):718-79.
3. Nakajima S, Suzuki T, Watanabe K, Kashima H, Uchida H. Accelerating response to antidepressant treatment in depression: A review and clinical suggestions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 17 mars 2010;34(2):259-64.
4. Kudlow PA, McIntyre RS, Lam RW. Early Switching Strategies in Antidepressant Non-Responders: Current Evidence and Future Research Directions. *CNS Drugs*. 1 juill 2014;28(7):601-9.
5. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR\*D Report. *AJP*. 1 nov 2006;163(11):1905-17.
6. Holtzmann J, Richieri R, Saba G, Allaïli N, Bation R, Moliere F, et al. Quelle définition pour la dépression résistante ? *La Presse Médicale*. 1 mars 2016;45(3):323-8.
7. Delavenne H, Garcia FD, Thibaut F. Les médicaments antidépresseurs influencent-ils les passages à l'acte auto- et hétéroagressifs ? *La Presse Médicale*. juin 2013;42(6):968-76.
8. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the Risk of Suicidal Behaviors. *JAMA*. 21 juill 2004;292(3):338-43.
9. Husain MM, Rush AJ, Fink M, Knapp R, Petrides G, Rummans T, et al. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry*. avr 2004;65(4):485-91.
10. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disorders*. 2006;8(5p2):625-39.
11. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 15 févr 2000;47(4):351-4.
12. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. PHARMACOLOGIC EFFECTS OF CI-581, A NEW DISSOCIATIVE ANESTHETIC, IN MAN. *Clin Pharmacol Ther*. juin 1965;6:279-91.

13. Chaki S. Is Metabolism of (R)-Ketamine Essential for the Antidepressant Effects? *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 1 févr 2018;21(2):154-6.
14. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci*. mai 1982;71(5):539-42.
15. Haute Autorité de Santé - KETAMINE RENAUDIN [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2831669/fr/ketamine-renaudin](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2831669/fr/ketamine-renaudin)
16. Liu Y, Lin D, Wu B, Zhou W. Ketamine abuse potential and use disorder. *Brain Research Bulletin*. sept 2016;126:68-73.
17. Ionescu DF, Bentley KH, Eikermann M, Taylor N, Akeju O, Swee MB, et al. Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *Journal of Affective Disorders*. 15 janv 2019;243:516-24.
18. Jones JL, Mateus CF, Malcolm RJ, Brady KT, Back SE. Efficacy of Ketamine in the Treatment of Substance Use Disorders: A Systematic Review. *Front Psychiatry* [Internet]. 24 juill 2018;9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6094990/>
19. Bobo WV, Voort JLV, Croarkin PE, Leung JG, Tye SJ, Frye MA. Ketamine for Treatment-Resistant Unipolar and Bipolar Major Depression: Critical Review and Implications for Clinical Practice. *Depression and Anxiety*. 2016;33(8):698-710.
20. Kim J, Mierzwinski-Urban M. Ketamine for Treatment-Resistant Depression or Post-Traumatic Stress Disorder in Various Settings: A Review of Clinical Effectiveness, Safety, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017. (CADTH Rapid Response Reports). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487457/>
21. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. mars 2018;20(2):97-170.
22. Ho RCM, Zhang MW. Ketamine as a rapid antidepressant: the debate and implications. *BJPsych Advances*. juill 2016;22(04):222-33.
23. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF, et al. A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry*. 1 avr 2017;74(4):399-405.

24. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. août 2006;63(8):856-64.
25. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, et al. A Randomized Add-on Trial of an N-methyl-d-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Arch Gen Psychiatry*. août 2010;67(8):793-802.
26. Ibrahim L, Diazgranados N, Luckenbaugh DA, Machado-Vieira R, Baumann J, Mallinger AG, et al. Rapid decrease in depressive symptoms with an N-methyl-d-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1 juin 2011;35(4):1155-9.
27. Zarate CA, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, et al. Replication of Ketamine's Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controlled Add-On Trial. *Biological Psychiatry*. 1 juin 2012;71(11):939-46.
28. Thakurta RG, Das R, Bhattacharya AK, Saha D, Sen S, Singh OP, et al. Rapid Response with Ketamine on Suicidal Cognition in Resistant Depression. *Indian J Psychol Med*. 2012;34(2):170-5.
29. Ibrahim L, DiazGranados N, Franco-Chaves J, Brutsche N, Henter ID, Kronstein P, et al. Course of Improvement in Depressive Symptoms to a Single Intravenous Infusion of Ketamine vs Add-on Riluzole: Results from a 4-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Neuropsychopharmacology*. mai 2012;37(6):1526-33.
30. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. oct 2013;170(10):1134-42.
31. Feifel D, Malcolm B, Boggie D, Lee K. Low-dose ketamine for treatment resistant depression in an academic clinical practice setting. *Journal of Affective Disorders*. 15 oct 2017;221:283-8.
32. Su T-P, Chen M-H, Li C-T, Lin W-C, Hong C-J, Gueorguieva R, et al. Dose-Related Effects of Adjunctive Ketamine in Taiwanese Patients with Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychopharmacology*. déc 2017;42(13):2482-92.
33. Fava M, Freeman MP, Flynn M, Judge H, Hoepfner BB, Cusin C, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial of Intravenous Ketamine as Adjunctive Therapy in Treatment-Resistant Depression (TRD). *Mol Psychiatry* [Internet]. 3 oct 2018; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6447473/>

34. aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, et al. Safety and Efficacy of Repeated-Dose Intravenous Ketamine for Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*. 15 janv 2010;67(2):139-45.
35. Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, Stern J, Parides MK, aan het Rot M, et al. Rapid and Longer-Term Antidepressant Effects of Repeated Ketamine Infusions in Treatment-Resistant Major Depression. *Biol Psychiatry*. 15 août 2013;74(4):250-6.
36. Diamond PR, Farmery AD, Atkinson S, Haldar J, Williams N, Cowen PJ, et al. Ketamine infusions for treatment resistant depression: a series of 28 patients treated weekly or twice weekly in an ECT clinic. *J Psychopharmacol*. juin 2014;28(6):536-44.
37. Shiroma PR, Johns B, Kuskowski M, Wels J, Thuras P, Albott CS, et al. Augmentation of response and remission to serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment resistant depression. *Journal of Affective Disorders*. 1 févr 2014;155:123-9.
38. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, Lim P, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. *American Journal of Psychiatry*. août 2016;173(8):816-26.
39. Sinyor M, Williams M, Belo S, Orser B, Vincent M, Mah L, et al. Ketamine augmentation for major depressive disorder and suicidal ideation: Preliminary experience in an inpatient psychiatry setting. *J Affect Disord*. 01 2018;241:103-9.
40. Zheng W, Zhou Y-L, Liu W-J, Wang C-Y, Zhan Y-N, Li H-Q, et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated-dose intravenous ketamine for patients with unipolar and bipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*. 1 nov 2018;106:61-8.
41. Zheng W, Zhou Y-L, Liu W-J, Wang C-Y, Zhan Y-N, Li H-Q, et al. Neurocognitive performance and repeated-dose intravenous ketamine in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 1 mars 2019;246:241-7.
42. Zhan Y, Zhang B, Zhou Y, Zheng W, Liu W, Wang C, et al. A preliminary study of anti-suicidal efficacy of repeated ketamine infusions in depression with suicidal ideation. *Journal of Affective Disorders*. 15 mai 2019;251:205-12.
43. Fond G, Loundou A, Rabu C, Macgregor A, Lançon C, Brittner M, et al. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology*. 1 sept 2014;231(18):3663-76.

44. Coyle CM, Laws KR. The use of ketamine as an antidepressant: a systematic review and meta-analysis. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2015;30(3):152-63.
45. Lee EE, Della Selva MP, Liu A, Himelhoch S. Ketamine as a novel treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review and quantitative meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*. 1 mars 2015;37(2):178-84.
46. Romeo B, Choucha W, Fossati P, Rotge J-Y. Meta-analysis of short- and mid-term efficacy of ketamine in unipolar and bipolar depression. *Psychiatry Research*. 15 déc 2015;230(2):682-8.
47. Xu Y, Hackett M, Carter G, Loo C, Gálvez V, Glozier N, et al. Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 17 nov 2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4851268/>
48. Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K, Zarate CA, Kane JM, Bauer M, et al. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-d-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychological Medicine*. mai 2016;46(07):1459-72.
49. Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. Effects of Intravenous Ketamine on Explicit and Implicit Measures of Suicidality in Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*. sept 2009;66(5):522-6.
50. DiazGranados N, Ibrahim L, Brutsche N, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA, et al. Rapid Resolution of Suicidal Ideation after a Single Infusion of an NMDA Antagonist in Patients with Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. déc 2010;71(12):1605-11.
51. Thakurta RG, Das R, Bhattacharya AK, Saha D, Sen S, Singh OP, et al. Rapid Response with Ketamine on Suicidal Cognition in Resistant Depression. *Indian J Psychol Med*. 2012;34(2):170-5.
52. Price RB, Iosifescu DV, Murrough JW, Chang LC, Al Jurdi RK, Iqbal SZ, et al. EFFECTS OF KETAMINE ON EXPLICIT AND IMPLICIT SUICIDAL COGNITION: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION. *Depress Anxiety*. avr 2014;31(4):335-43.
53. Bartoli F, Riboldi I, Crocamo C, Di Brita C, Clerici M, Carrà G. Ketamine as a rapid-acting agent for suicidal ideation: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1 juin 2017;77:232-6.
54. Ballard ED, Yarrington JS, Farmer CA, Richards E, Machado-Vieira R, Kadriu B, et al. Characterizing the course of suicidal ideation response to ketamine. *Journal of Affective Disorders*. 1 déc 2018;241:86-93.
55. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrough JW, Feder A, et al. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1 févr 2018;175(2):150-8.

56. Taylor JH, Landeros-Weisenberger A, Coughlin C, Mulqueen J, Johnson JA, Gabriel D, et al. Ketamine for Social Anxiety Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Crossover Trial. *Neuropsychopharmacology*. janv 2018;43(2):325-33.
57. Rodriguez CI, Kegeles LS, Levinson A, Feng T, Marcus SM, Vermes D, et al. Randomized Controlled Crossover Trial of Ketamine in Obsessive-Compulsive Disorder: Proof-of-Concept. *Neuropsychopharmacology*. nov 2013;38(12):2475-83.
58. Bloch MH, Wasylink S, Landeros-Weisenberger A, Panza KE, Billingslea E, Leckman JF, et al. Effects of Ketamine in Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*. 1 déc 2012;72(11):964-70.
59. Feder A, Parides MK, Murrough JW, Perez AM, Morgan JE, Saxena S, et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. juin 2014;71(6):681-8.
60. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*. 1 janv 1988;8(1):77-100.
61. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord*. 5 sept 2013;150(2):384-8.
62. Thuile J, Even C, Musa C, Friedman S, Rouillon F. Clinical correlates of atypical depression and validation of the French version of the Scale for Atypical Symptoms (SAS). *Journal of Affective Disorders*. 1 nov 2009;118(1):113-7.
63. Beck AT, Brown G, Berchick RJ, Stewart BL, Steer RA. Relationship between hopelessness and ultimate suicide: a replication with psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry*. févr 1990;147(2):190-5.
64. Cochrane-Brink KA, Lofchy JS, Sakinofsky I. Clinical rating scales in suicide risk assessment<sup>11</sup>Information about the rating scales can be obtained from the author. *General Hospital Psychiatry*. 1 nov 2000;22(6):445-51.
65. Weathers FW, Bovin MJ, Lee DJ, Sloan DM, Schnurr PP, Kaloupek DG, et al. The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5): Development and Initial Psychometric Evaluation in Military Veterans. *Psychol Assess*. mars 2018;30(3):383-95.
66. Luckenbaugh DA, Ameli R, Brutsche NE, Zarate CA. Rating depression over brief time intervals with the Hamilton Depression Rating Scale: Standard vs. abbreviated scales. *Journal of Psychiatric Research*. 1 févr 2015;61:40-5.



67. Aust S, Gärtner M, Basso L, Otte C, Wingenfeld K, Chae WR, et al. Anxiety during ketamine infusions is associated with negative treatment responses in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology* [Internet]. 13 févr 2019; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X19301622>
68. Saligan LN, Luckenbaugh DA, Slonena EE, Machado-Vieira R, Zarate CA. An Assessment of the Anti-Fatigue Effects of Ketamine from a Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Bipolar Disorder. *J Affect Disord.* avr 2016;194:115-9.
69. Saligan LN, Farmer C, Ballard ED, Kadriu B, Zarate CA. Disentangling the association of depression on the anti-fatigue effects of ketamine. *Journal of Affective Disorders.* 1 févr 2019;244:42-5.
70. Ballard ED, Wills K, Lally N, Richards EM, Luckenbaugh DA, Walls T, et al. Anhedonia as a clinical correlate of suicidal thoughts in clinical ketamine trials. *Journal of Affective Disorders.* 15 août 2017;218:195-200.
71. Abdallah CG, Roache JD, Averill LA, Young-McCaughan S, Martini B, Gueorguieva R, et al. Repeated ketamine infusions for antidepressant-resistant PTSD: Methods of a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Contemporary Clinical Trials.* 1 juin 2019;81:11-8.
72. van Schalkwyk GI, Wilkinson ST, Davidson L, Silverman WK, Sanacora G. Acute psychoactive effects of intravenous ketamine during treatment of mood disorders: Analysis of the Clinician Administered Dissociative State Scale. *J Affect Disord.* févr 2018;227:11-6.
73. Donoghue AC, Roback MG, Cullen KR. Remission From Behavioral Dysregulation in a Child With PTSD After Receiving Procedural Ketamine. *Pediatrics.* sept 2015;136(3):e694-6.
74. Pradhan B, Mitrev L, Moaddell R, Wainer IW. d-Serine is a potential biomarker for clinical response in treatment of post-traumatic stress disorder using (R,S)-ketamine infusion and TIMBER psychotherapy: A pilot study. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics.* 1 juill 2018;1866(7):831-9.
75. Anand A, Charney DS, Oren DA, Berman RM, Hu XS, Capiello A, et al. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Arch Gen Psychiatry.* mars 2000;57(3):270-6.
76. Mathew SJ, Murrough JW, Rot M aan het, Collins KA, Reich DL, Charney DS. Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. févr 2010;13(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3883127/>

77. Xu AJ, Niciu MJ, Lundin NB, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, Richards EM, et al. Lithium and Valproate Levels Do Not Correlate with Ketamine's Antidepressant Efficacy in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Neural Plast* [Internet]. 2015;2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475570/>
78. Albott CS, Shiroma PR, Cullen KR, Johns B, Thuras P, Wels J, et al. The Antidepressant Effect of Repeat Dose Intravenous Ketamine Is Delayed by Concurrent Benzodiazepine Use. *J Clin Psychiatry*. 29 mars 2017;78(3):308-9.
79. Niciu MJ, Shovestul BJ, Jaso BA, Farmer C, Luckenbaugh DA, Brutsche NE, et al. Features of dissociation differentially predict antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*. 1 mai 2018;232:310-5.
80. Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Ionescu DF, Nolan NM, Richards EM, Brutsche NE, et al. Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects? *J Affect Disord*. avr 2014;159:56-61.
81. Khan MS, Bhatti AH. Ketamine tolerance. *Postgrad Med J*. oct 1988;64(756):833-4.
82. Dittrich A, Lampater D, Maurer M. 5D-ABZ: Fragebogen zur Erfassung Aussergewöhnlicher Bewusstseinszustände. Eine kurze Einführung (5D-ASC: Questionnaire for the assesment of altered atates of consciousness. A short introduction). 2006.

## Liste des figures

<u>Figure 1</u> : Taux de variation des mesures psychométriques du Patient 1 par rapport à leurs valeurs initiales.....	21
<u>Figure 2</u> : Scores des différents items de l'HDRS-21 (à gauche) et de la SIGH-SAD (à droite) chez le patient 1. ....	21
<u>Figure 3</u> : Taux de variation des mesures psychométriques du patient 2 par rapport à leurs valeurs initiales.....	22
<u>Figure 4</u> : Taux de variation des mesures psychométriques du patient 3 par rapport à leurs valeurs initiales.....	23
<u>Figure 5</u> : Taux de variation des mesures psychométriques du patient 4 par rapport à leurs valeurs initiales.....	24
<u>Figure 6</u> : Scores des différents items de l'HDRS-21 (à gauche) et de la SIGH-SAD (à droite) chez le patient 4. ....	25
<u>Figure 7</u> : Scores des différents items de la BDI chez le patient 4 .....	25
<u>Figure 8</u> : Taux de variation des mesures psychométriques du patient 5 par rapport à leurs valeurs initiales.....	27
<u>Figure 9</u> : Scores des différents items de l'HDRS-21 (à gauche) et de la SIGH-SAD (à droite) chez le patient 5. ....	27
<u>Figure 10</u> : Scores des différents items de la BDI chez le patient 5. ....	28
<u>Figure 11</u> : Taux de variation des mesures psychométriques du patient 6 par rapport à leurs valeurs initiales.....	29
<u>Figure 12</u> : Scores des différents items de l'HDRS-21 (à gauche) et de la SIGH-SAD (à droite) chez le patient 6. ....	29
<u>Figure 13</u> : Scores des différents items de la BDI chez le patient 6. ....	30

<u>Figure 14</u> : Taux de variation des mesures psychométriques du patient 7 par rapport à leurs valeurs initiales.....	31
<u>Figure 15</u> : Scores des différents items de l'HDRS-21 (à gauche) et de la SIGH-SAD (à droite) chez la patiente 7. ....	31
<u>Figure 16</u> : Évolution des scores des items de la BDI chez le patient 7. ....	32
<u>Figure 17</u> : Taux de variation des mesures psychométriques du patient 8 par rapport à leurs valeurs initiales.....	33
<u>Figure 18</u> : Scores des différents items de l'HDRS-21 (à gauche) et de la SIGH-SAD (à droite) chez le patient 8. ....	33
<u>Figure 19</u> : Évolution des scores des items de la BDI chez le patient 8. ....	34

## Liste des tableaux

<u>Tableau I.</u> Injection intraveineuse (IV) unique de kétamine dans l'épisode dépressif caractérisé (EDC). .....	4
<u>Tableau II.</u> Répétition d'injections intraveineuses (IV) de kétamine dans l'épisode dépressif caractérisé (EDC). .....	7
<u>Tableau III.</u> Injection de kétamine dans l'épisode dépressif caractérisé : méta-analyses. ....	9
<u>Tableau IV.</u> Effets d'injections intraveineuses (IV) de kétamine sur les idées suicidaires (IS). .....	10
<u>Tableau V.</u> Injections intraveineuses (IV) de kétamine dans les troubles anxieux, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et le stress post-traumatique (ESPT). ....	13
<u>Tableau VI.</u> Caractéristiques sociodémographiques et cliniques de l'échantillon. ....	17
<u>Tableau VII.</u> Mesures psychométriques initiales de l'échantillon. ....	18
<u>Tableau VIII.</u> Comorbidités médicales des patients. ....	18
<u>Tableau IX.</u> Traitements psychotropes et leurs modifications par rapport à la cure de kétamine. .....	19
<u>Tableau X.</u> Principales variations psychométriques de la BDI, l'HDRS-21, la SIGH-SAD et l'échelle H. ....	20
<u>Tableau XI.</u> Scores CADSS et tolérance des perfusions de kétamine chez le patient 1 .....	22
<u>Tableau XII.</u> Scores CADSS et tolérance des perfusions de kétamine chez le patient 2 .....	23
<u>Tableau XIII.</u> Scores CADSS et tolérance des perfusions de kétamine chez le patient 3 .....	24
<u>Tableau XIV.</u> Scores CADSS et tolérance des perfusions de kétamine chez le patient 4 .....	26
<u>Tableau XV.</u> Scores CADSS et tolérance des perfusions de kétamine chez le patient 5 .....	28
<u>Tableau XVI.</u> Scores CADSS et tolérance des perfusions de kétamine chez le patient 5 .....	30
<u>Tableau XVII.</u> Scores CADSS et tolérance des perfusions de kétamine chez le patient 7 .....	32
<u>Tableau XVIII.</u> Scores CADSS et tolérance des perfusions de kétamine chez le patient 8 ....	34

# Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>MÉTHODES .....</b>	<b>14</b>
1. Population étudiée .....	14
2. Contexte de soin .....	14
3. Recueil de données .....	15
4. Analyse .....	15
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>17</b>
1. Échantillon .....	17
1.1. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques .....	17
1.2. Comorbidités médicales .....	18
1.3. Traitements concomitants .....	19
2. Améliorations psychométriques maximales de l'EDC .....	19
3. Efficacité en fonction du temps et tolérance des injections.....	20
3.1. Patient 1 .....	20
3.2. Patient 2 .....	22
3.3. Patient 3 .....	23
3.4. Patient 4 .....	24
3.5. Patient 5 .....	26
3.6. Patient 6 .....	28
6.7. Patient 7 .....	30
6.8. Patient 8 .....	32
<b>DISCUSSION ET CONCLUSION .....</b>	<b>35</b>
1. Limites .....	35
2. Kétamine dans l'épisode dépressif caractérisé .....	36
3. Kétamine et idéation suicidaire .....	37
4. Kétamine et état de stress post-traumatique .....	37
5. Impact des traitements psychotropes .....	37
6. Effet dissociatif de la kétamine.....	38
7. Perspectives.....	39
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>40</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>48</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>50</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>51</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>I</b>
1. BDI .....	I
2. HDRS-21 et SIGH-SAD .....	III
3. CADSS .....	X
4. Echelle des états de conscience modifiés (5D-ASC) .....	XI

# Annexes

## 1. BDI

Choisissez la réponse qui correspond le mieux à votre état sur ces trois dernières semaines

- 0- Je ne me sens pas triste.
  - 1- Je me sens triste.
  - 2- Je me sens perpétuellement triste et je n'arrive pas à m'en sortir.
  - 3- Je suis si triste ou si découragé que je ne peux plus le supporter.
- 
- 0- Je ne me sens pas particulièrement découragé en pensant à l'avenir.
  - 1- Je me sens découragé en pensant à l'avenir.
  - 2- Il me semble que je n'ai rien à attendre de l'avenir.
  - 3- L'avenir est sans espoir et rien ne s'arrangera.
- 
- 0- Je n'ai pas l'impression d'être un(e) raté(e).
  - 1- Je crois avoir connu plus d'échec que le reste des gens.
  - 2- Lorsque je pense à ma vie passée, je ne vois que des échecs.
  - 3- Je suis un(e) raté(e).
- 
- 0- Je tire autant de satisfaction de la vie qu'autrefois.
  - 1- Je ne jouis pas de la vie comme autrefois.
  - 2- Je ne tire plus vraiment de satisfaction de la vie.
  - 3- Tout m'ennuie, rien ne me satisfait.
- 
- 0- Je ne me sens pas particulièrement coupable.
  - 1- Je me sens coupable une grande partie du temps.
  - 2- Je me sens vraiment coupable la plupart du temps.
  - 3- Je me sens constamment coupable.
- 
- 1- Je n'ai pas l'impression d'être puni(e).
  - 2- J'ai l'impression d'être parfois puni(e).
  - 3- Je m'attends à être puni(e).
  - 4- Je sens parfaitement que je suis puni(e).
- 
- 0- Je ne me sens pas déçu(e) de moi-même.
  - 1- Je suis déçu(e) de moi-même.
  - 2- Je suis dégoûté(e) de moi-même.
  - 3- Je me hais.

- 0- Je ne crois pas être pire que les autres.
  - 1- Je critique mes propres faiblesses et défauts.
  - 2- Je me blâme constamment de mes défauts.
  - 3- Je me blâme pour tout ce qui arrive de mauvais.
- 
- 0- Je ne pense jamais à me tuer.
  - 1- Je pense parfois à me tuer, mais je ne le ferai probablement jamais.
  - 2- J'aimerais me suicider.
  - 3- Je me tuerais si j'en avais la possibilité.
- 
- 0- Je ne pleure pas plus que d'habitude.
  - 1- Je pleure plus qu'autrefois.
  - 2- Je pleure constamment.
  - 3- Autrefois, je pouvais pleurer, mais je n'en suis même plus capable aujourd'hui.
- 
- 0- Je ne me sens pas irritable qu'autrefois.
  - 1- Je suis légèrement plus irritable que d'habitude.
  - 2- Je me sens agacé(e) et irrité(e) une bonne partie du temps.
  - 3- Je suis constamment irrité(e) ces temps-ci.
- 
- 0- Je n'ai pas perdu mon intérêt pour les autres.
  - 1- Je m'intéresse moins aux gens qu'autrefois.
  - 2- J'ai perdu la plus grande partie de mon intérêt pour les autres.
  - 3- Les gens ne m'intéressent plus du tout.
- 
- 0- Je prends mes décisions exactement comme autrefois.
  - 1- Je remets les décisions au lendemain beaucoup plus fréquemment qu'autrefois.
  - 2- J'éprouve de grandes difficultés à prendre des décisions de nos jours.
  - 3- Je suis incapable de prendre des décisions.
- 
- 0- Je ne crois pas que mon apparence a empiré.
  - 1- Je crains d'avoir l'air plus âgé(e) ou moins attrayant (e).
  - 2- Je crois que mon apparence a subi des changements irréversibles qui me rendent peu attrayant(e).
  - 3- Je crois que je suis laid(e).
- 
- 0- Je travaille aussi bien qu'autrefois.
  - 1- J'ai besoin de fournir un effort supplémentaire pour commencer un travail.
  - 2- Je dois vraiment me forcer très énergiquement pour faire quoi que ce soit.
  - 3- Je suis absolument incapable de travailler.



- 0- Je dors aussi bien que d'habitude.
- 1- Je ne dors pas aussi bien que d'habitude.
- 2- Je me réveille une ou deux heures plutôt que d'habitude et j'ai du mal à me rendormir.
- 3- Je me réveille plusieurs heures plus tôt que d'habitude et je ne parviens pas à me rendormir.

- 0- Je ne me sens pas plus fatigué(e) que d'habitude.
- 1- Je me fatigue plus vite qu'autrefois.
- 2- Un rien me fatigue.
- 3- Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit.

- 0- Mon appétit n'a pas changé.
- 1- Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude.
- 2- Mon appétit a beaucoup diminué.
- 3- Je n'ai plus d'appétit du tout.

- 0- Je ne crois pas avoir maigri ces derniers temps.
- 1- J'ai maigri de plus de 5 livres (2,2 kg)
- 2- J'ai maigri de plus de 10 livres (4,5 kg)
- 3- J'ai maigri de plus de 15 livres (6,8 kg)

- 0- Ma santé ne m'inquiète pas plus que d'habitude.
- 1- Certains problèmes physiques me tracassent comme des douleurs, des maux d'estomac ou des vertiges.
- 2- Je suis très inquiet(e) à propos de problèmes physiques et il m'est difficile de penser à autre chose.
- 3- Mes problèmes physiques me tracassent tant que je n'arrive pas à penser à rien d'autre

- 0- Je n'ai pas remarqué de changements à propos de ma sexualité.
- 1- Je m'intéresse moins aux rapports sexuels qu'autrefois.
- 2- Je m'intéresse beaucoup moins aux rapports sexuels.
- 3- J'ai perdu tout intérêt pour les rapports sexuels.

## 2. HDRS-21 et SIGH-SAD

### ECHELLE DE DEPRESSION DE HAMILTON - HDRS-21

Traduction française : J.D. GUELFY

#### INSTRUCTIONS

Pour chacun des 21 items choisir la définition qui caractérise le mieux le malade et écrire dans la case la note correspondante

**1 Humeur dépressive** : (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation).

0. Absent.

1. Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.
2. Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.
3. Le sujet communique ces états affectifs non verbalement ; par ex. par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer.
4. Le sujet ne communique PRATIQUEMENT QUE ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

## **2 Sentiments de culpabilité**

0. Absent.
1. S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.
2. Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou sur des actions condamnables.
3. La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.
4. Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

## **3 Suicide :**

0. Absent.
1. A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
2. Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.
3. Idées ou geste de suicide.
4. Tentatives de suicide (coter 4 toute tentative sérieuse).

## **4 Insomnie du début de la nuit :**

0. Pas de difficulté à s'endormir.
1. Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir ; par ex. de mettre plus d'une demi-heure.
2. Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

## **5 Insomnie du milieu de la nuit :**

0. Pas de difficulté.
1. Le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit.
2. Il se réveille pendant la nuit (coter 2 toutes les fois où le malade se lève du lit sauf si c'est pour uriner).

## **6 Insomnie du matin :**

0. Pas de difficulté.
1. Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
2. Incapable de se rendormir s'il se lève.

## **7 Travail et activités :**

0. Pas de difficulté.
1. Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
2. Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente - ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque).
3. Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité. A l'hôpital : coter 3 si le malade ne passe pas au moins 3 heures par jour à des activités - aides aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle).

4. A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle. A l'hôpital, coter 4 si le malade n'a aucune autre activité que les tâches de routine de salle, ou s'il est incapable d'exécuter ces tâches de routine sans être aidé.

**8 Ralentissement** :(lenteur de la pensée et du langage ; baisse de la faculté de concentration ; baisse de l'activité motrice).

0. Langage et pensée normaux.

1. Léger ralentissement à l'entretien.

2. Ralentissement manifeste à l'entretien.

3. Entretien difficile.

4. Stupeur.

**9 Agitation :**

0. Aucune.

1. Crispations, secousses musculaires.

2. Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.

3. Bouge, ne peut rester assis tranquille.

4. Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

**10 Anxiété psychique :**

0. Aucun trouble.

1. Tension subjective et irritabilité.

2. Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.

3. Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.

4. Peurs exprimées sans qu'on pose de questions.

**11 Anxiété somatique** : Concomitants physiques de l'anxiété tels que : Gastro-intestinaux (bouche sèche, troubles digestifs, diarrhée, coliques, éructations), Cardiovasculaires (palpitations, céphalées), Respiratoires (hyperventilation, soupirs), Pollakiurie Transpiration

0. Absente.

1. Discrète.

2. Moyenne.

3. Grave.

4. Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

**12 Symptômes somatiques gastro-intestinaux :**

0. Aucun.

1. Perte d'appétit, mais mange sans y être poussé par les infirmières. Sentiment de lourdeur abdominale.

2. A des difficultés à manger en l'absence d'incitations du personnel. Demande ou a besoin de laxatifs, de médicaments intestinaux ou gastriques.

**13 Symptômes somatiques généraux :**

0. Aucun.

1. Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires. Perte d'énergie et fatigabilité.

2. Coter 2 au cas où n'importe quel symptôme est net.

**14 Symptômes génitaux** : symptômes tels que : perte de libido, troubles menstruels.

0. Absents.

1. Légers.

2. Graves.

**15 Hypochondrie :**

0. Absente.

1. Attention concentrée sur son propre corps.

2. Préoccupations sur sa santé.

3. Plaintes fréquentes, demandes d'aide, etc.

4. Idées délirantes hypochondriaques.

**16 Perte de poids :** (coter soit A, soit B)

A. (D'après les dires du malade).

0. Pas de perte de poids.

1. Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.

2. Perte de poids certaine (suivant ce que dit le sujet).

B. (Appréciation par pesées hebdomadaires par le personnel soignant lorsque des modifications actuelles de poids sont évaluées).

0. Moins de 500 g de perte de poids par semaine.

1. Plus de 500 g de perte de poids par semaine.

2. Plus de 1 Kg de perte de poids par semaine.

**17 Prise de conscience :**

0. Reconnaît qu'il est déprimé et malade.

1. Reconnaît qu'il est malade, mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.

2. Nie qu'il est malade.

**18 Variations dans la journée :**

A. Noter si les symptômes sont plus marqués dans la matinée ou la soirée. S'il N'Y A PAS de variations diurnes, indiquer : aucune.

☐ Aucune ; ☐ Plus marqués le matin ; ☐ Plus marqués l'après-midi.

B. Quand il y a variation diurne, indiquer la sévérité de la variation. Indiquer "Aucune" s'il n'y a pas de variation.

0. Aucune.

1. Légère.

2. Importante.

**19 Dépersonnalisation et déréalisation :** (par ex. sentiment que le monde n'est pas réel ; idées de négation).

0. Absente.

1. Légère.

2. Moyenne.

3. Grave.

4. Entraînant une incapacité fonctionnelle.

**20 Symptômes délirants :** (persécutifs)

0. Aucun.

1. Soupçonneux.
2. Idées de référence.
3. Idées délirantes de référence et de persécution.

## **21 Symptômes obsessionnels et compulsionnels :**

0. Absents.
1. Légers.
2. Graves.

## **GUIDE D'ENTRETIEN STRUCTURÉ POUR L'ÉCHELLE DE DÉPRESSION DE HAMILTON, VERSION POUR LES TROUBLES DE L'HUMEUR SAISONNIERS** (Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale – Seasonal Affective Disorder Version, SIGH-SAD) (version révisée, 10/1994)

JBW. WILLIAMS, MJ. LINK, NE. ROSENTHAL, L. AMIRA, M. TERMAN Traduction française : C. EVEN, C. MUSA (2000)

### **A1 RETRAIT SOCIAL**

Durant la dernière semaine, avez-vous été aussi sociable que quand vous allez bien ? SI NON : Dites-moi quelle proposition vous correspond le mieux (LIRE LES PROPOSITIONS SUIVANTES ET COTER EN CONSEQUENCE).

- 0 - a autant de relations avec les autres que d'habitude
- 1 - perte d'intérêt pour les activités sociales mais continue à en avoir
- 2 - moins d'interactions sociales quand cela n'est pas nécessaire
- 3 - moins d'interactions sociales dans le travail ou en famille (c'est-à-dire quand cela serait nécessaire)
- 4 - retrait social marqué au travail et en famille

### **A2 PRISE DE POIDS**

Avez-vous pris du poids durant la dernière semaine ? SI OUI : Etait-ce parce que vous vous sentiez déprimé(e) ou abattu(e) ? Combien avez-vous pris ?

- 0 - pas de prise de poids
- 1 - prise de poids probable, liée à la maladie
- 2 - prise de poids certaine (selon le patient), liée à la dépression

Cet item doit être coté positivement quand le patient a pris du poids par rapport à son poids habituel. Une fois que le patient a commencé à perdre du poids, l'item ne doit pas être coté positivement même si le poids est toujours au-dessus du poids habituel, car le patient n'est pas actuellement en train de prendre du poids. De plus, l'item ne doit pas être coté positivement quand il y a une prise de poids pour retrouver le poids habituel à la suite d'une perte de poids liée à la dépression.

### **A3 AUGMENTATION DE L'APPETIT**

Durant la dernière semaine, votre appétit a-t-il été plus important que quand vous allez bien ? SI OUI : Avez-vous eu légèrement, sensiblement ou nettement plus envie de manger que quand vous allez bien ?

- 0 - pas d'augmentation de l'appétit
- 1 - appétit légèrement augmenté
- 2 - appétit sensiblement augmenté
- 3 - appétit nettement augmenté

#### **A4 AUGMENTATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE**

Durant la dernière semaine, avez-vous effectivement mangé davantage que quand vous allez bien ? SI OUI :  
Légèrement plus, sensiblement plus ou nettement plus que quand vous allez bien ?

- 0 - ne mange pas plus que d'habitude
- 1 - mange légèrement plus que d'habitude
- 2 - mange sensiblement plus que d'habitude
- 3 - mange nettement plus que d'habitude

#### **QUESTIONS PRELIMINAIRES A A5 :**

Durant la dernière semaine, avez-vous mangé ou eu envie de manger des féculents ou des sucreries ? SI OUI :

1) Etait-ce surtout des féculents ou surtout des sucreries ?

COCHER L'UNE OU LES DEUX : Surtout des féculents ☐ Surtout des sucreries ☐

2) De quels aliments particuliers avez-vous eu envie : LISTE :

3) L'envie ou la prise alimentaire est-elle survenue à un moment particulier de la journée ?

(\_\_ Heures)

HORAIRE HABITUEL :

- 0 - cela survient à des horaires variés
- 1 - généralement le matin
- 2 - généralement l'après-midi ou le soir
- 3 - presque tout le temps

NOTE POUR LA COTATION : si envie et prise alimentaire effective sont toutes deux présentes, c'est la prise alimentaire qui doit être cotée. Ne pas compter le score ci-dessus dans le score total. NOTE POUR LA COTATION : si n'a pas mangé ou eu envie de manger des hydrates de carbone, coter 0 à l'item A5 (en-dessous) et sautez la question.

#### **A5 APPETENCE POUR LES HYDRATES DE CARBONE** (simple envie ou consommation réelle)

Avez-vous mangé ou eu envie de manger des féculents ou des sucreries plus que quand vous allez bien, nettement plus ou est-ce que cela a été irrépressible ?

- 0 - pas de changement dans ses préférences alimentaires
- 1 - mange plus d'hydrates de carbone que d'habitude (sucres rapides ou lents)
- 2 - mange beaucoup plus d'hydrates de carbone que d'habitude
- 3 - envie irrépressible de sucres rapides ou lents

**A6 HYPERSOMNIE** (à comparer à la durée du sommeil en phase euthymique et non hypomaniaque : si celle-ci n'est pas précisée, utilisez 8 heures)

Avez-vous dormi davantage que d'habitude durant la semaine passée ? A quelle heure vous êtes-vous endormi(e) ? (début du sommeil : \_\_h\_\_) Avez-vous fait des siestes ? (durée de sieste par jour : \_\_heures) Vos horaires de sommeil ont-ils été différents le week-end ? Cela veut dire que, durant la semaine dernière, vous avez dormi environ \_\_ heures par jour en tout ? Combien de temps dormez-vous habituellement quand vous allez bien ?

- 0 - pas d'augmentation de la durée du sommeil
- 1 - au moins 1 heure d'augmentation de la durée du sommeil
- 2 - augmentation de 2 heures
- 3 - augmentation de 3 heures

4 - augmentation de 4 heures

Durée de sommeil utilisée (cochez) : euthymique (\_\_\_heures) : ☐ 8 heures : ☐

DIFFICULTE POUR SE REVEILLER (en comptant les week-ends)

NOTE POUR LA COTATION : tenir également compte des réponses aux items H6 et A6.

Durant la dernière semaine, à quel point cela a-t-il été difficile de se réveiller le matin ? Avez-vous été obligé (e) d'utiliser un réveil matin ? Combien de temps cela a-t-il pris pour vous sentir bien réveillé(e) ? Vous êtes-vous senti reposé(e) ou endormi(e) au réveil ? A quel point cela a-t-il été difficile de sortir du lit ? Avez-vous ignoré le réveil matin pour vous rendormir ? Et les week-ends ?

0 - pas de difficulté

1 - a besoin d'un réveil pour se réveiller à l'heure souhaitée. Bien réveillé(e) en moins de 30 minutes

2 - se sent encore endormi(e) pendant au moins 30 minutes après la sonnerie du réveil

3 - doit faire beaucoup d'efforts pour sortir du lit, se sent encore endormi(e) pendant au moins 3 heures après la sonnerie du réveil

4 - se rendort souvent après la sonnerie du réveil, se sent encore endormi(e) pendant au moins 5 heures.

heure de réveil : \_\_\_h\_\_\_

NOTE POUR LA COTATION : ne pas compter le score ci-dessus dans le score total.

**A7 FATIGABILITE** (ou manque d'énergie, ou sensation d'être lourd, pesant, de plomb)

SI A RECONNU SE SENTIR FATIGUE A L'ITEM H9 : Combien de temps vous êtes-vous senti(e) fatigué(e) ? (Tous les jours ? Combien de temps par jour ?) Très fatigué(e) ou juste un peu ?

0 - ne se sent pas plus fatigué(e) que d'habitude

1 - se sent plus fatigué(e) que d'habitude mais cela n'a pas perturbé significativement le fonctionnement ; moins fréquemment que dans (2).

2 - plus fatigué(e) que d'habitude ; au moins une heure par jour ; au moins trois jours de la semaine

3 - fatigué une bonne partie de la journée, la plupart des jours

4 - fatigué presque tout le temps

**A8 VARIATION NYCTHEMERALE TYPE B**

Cette semaine, avez-vous eu régulièrement une baisse de moral ou un coup de barre l'après-midi ou le soir ? (par coup de barre, je veux dire qu'après un moment votre énergie revient et vous avez un second souffle).

SI OUI : Etait-ce surtout le moral ou l'énergie ? A quelle heure cette baisse commence-t-elle habituellement ? (\_\_\_heures). Quand cela se termine-t-il ? Cela arrive-t-il au moins une heure avant d'aller dormir ? Diriez-vous que ces baisses sont généralement légères, moyennes ou fortes ?

0 - non

1 - oui, d'intensité légère

2 - oui, d'intensité moyenne

3 - oui, d'intensité sévère

COCHER L'UNE OU LES DEUX : Baisses de moral : ☐ Coups de barre : ☐

NOTE : ne coter que s'il y a un retour de l'énergie ou du moral au moins une heure avant le coucher.

**SCORE A L'ECHELLE DE HAMILTON A 21 ITEMS : ☐**

**SCORE A L'ECHELLE DE HAMILTON A 6 ITEMS (H1, H2, H7, H8, H10, H13) :** □

**SCORE A L'ECHELLE D'ATYPICITE A 8 ITEMS :** □

**SCORE A L'ECHELLE DE HAMILTON MODIFIEE A 29 ITEMS :** □

**SCORE RELATIF D'ATYPICITE** (score à l'échelle d'atypicité à 8 items divisé par le score à l'échelle de Hamilton modifiée à 29 items) : □

### 3. CADSS

Chaque item est coté de 0 (pas du tout) à 4 points (extrêmement) selon les réponses du patient.

- 1- Est-ce que les choses semblent se déplacer au ralenti ?
- 2- Est-ce que les choses ont l'air irréelles, comme dans un rêve ?
- 3- Est-ce que vous ressentez de la distance par rapport à ce qui se passe autour de vous, par exemple comme si vous étiez dans un film, ou comme si vous étiez un robot ?
- 4- Est-ce que vous avez l'impression de regarder les choses depuis l'extérieur de votre corps ?
- 5- Est-ce que vous avez l'impression d'observer la situation comme un observateur ou un spectateur ?
- 6- Est-ce que vous vous sentez déconnecté de votre propre corps ?
- 7- Est-ce que vos sensations corporelles sont modifiées : par exemple est-ce que vous avez l'impression que votre corps est inhabituellement grand ou inhabituellement petit ?
- 8- Est-ce que les gens ont l'air immobile, morts ou mécaniques ?
- 9- Est-ce que les objets semblent différents de ce à quoi vous vous attendriez ?
- 10- Est-ce que les couleurs semblent atténuées en intensité ?
- 11- Est-ce que vous voyez les choses comme si vous étiez dans un tunnel, ou comme si vous les observiez à travers un objectif grand-angle ?
- 12- Est-ce que cet entretien semble durer beaucoup plus longtemps que ce que vous pensiez ?
- 13- Est-ce que les événements semblent se produire très rapidement, comme si une vie se déroulait en un bref instant ?
- 14- Y'a-t-il des choses qui se sont produites pendant cet entretien, que vous ne sauriez plus décrire maintenant ?
- 15- Est-ce que vous avez perdu le fil de ce qui s'est passé au cours de l'expérience à laquelle vous participez ?
- 16- Est-ce que les sons ont quasiment disparu ou au contraire sont devenus beaucoup plus forts que ce à quoi vous vous attendiez ?
- 17- Est-ce que les choses ont l'air très réelles, comme si vous aviez un sentiment particulier de clarté ?
- 18- Est-ce que vous avez l'impression de voir le monde à travers un brouillard, de sorte que les gens et les objets paraissent distants et brouillés ?
- 19- Est-ce que les couleurs semblent plus intenses que ce à quoi vous vous attendiez ?
- 20- Vous sentez-vous confus sur le fait de savoir qui vous êtes vraiment ?
- 21- Avez-vous l'impression que différentes parties de vous ne vont pas ensemble ?
- 22- Avez-vous des trous de mémoire ?
- 23- Est-ce que vous avez l'impression d'avoir plus d'une identité ?



## 4. Échelle des états de conscience modifiés (5D-ASC)

L'échelle est composée de 94 items, qui sont tous suivis d'une échelle visuelle analogique allant de « pas plus que d'habitude » à « beaucoup plus que d'habitude ». Elle peut être décomposée plusieurs parties, comme la sous échelle de désintégration anxieuse de l'égo, ou les sous échelles de déréalisation positive et dépersonnalisation positive.

Version traduite de l'allemand par Felix Hasler et Rael Cahn

1. I felt that I was in a wonderful other world.
2. My thoughts and actions were slowed down.
3. Bodily sensations were very enjoyable.
4. I heard single words without knowing where they came from.
5. I heard rings and tones without knowing where they came from.
6. I felt as if dark forces had overtaken me.
7. I saw things I knew were not real.
8. I felt like a puppet or marionette.
9. I felt connected to a higher power.
10. I felt sleepy.
11. A melody occurred to me that I had to constantly repeat.
12. I experienced boundless pleasure.
13. Meaningless noises sounded like real words or phrases.
14. I saw regular patterns with closed eyes or in complete darkness.
15. I felt drunk.
16. I felt I was being transformed forever in a miraculous way.
17. I felt that I was on the verge of unconsciousness.
18. Everything seemed to unify into a oneness.
19. I heard my thoughts as if I had spoken them out loud
20. Sounds seemed to influence what I saw.
21. I felt tormented.
22. I saw colors with closed eyes or in complete darkness.
23. Shapes seemed to be changed by sounds or noises.
24. I perceived everything as blurry, as if through a kind of fog.
25. A voice commented on everything I thought although no one was there.
26. I felt as if I no longer had a body.
27. I felt incapable of making even the smallest decision.
28. Some everyday things acquired special meaning
29. I felt drowsy. No, not more Yes, much more than usually than usually
30. I heard complete sentences without knowing where they came from.
31. Things in my environment had a new strange meaning.
32. I was afraid that the state I was in would last forever.
33. I saw brightness or flashes of light with closed eyes or in complete darkness.

34. I felt one with my surroundings.
35. Worries and anxieties of everyday life felt unimportant.
36. My sense of time and space was altered as if I was dreaming.
37. My perception was blurred.
38. I had difficulties in distinguishing important from unimportant.
39. I saw whole scenes roll by with closed eyes or in complete darkness.
40. I felt extraordinary powers within myself.
41. I experienced a touch of eternity.
42. Conflicts and contradictions seemed to dissolve.
43. I was scared without knowing exactly why.
44. I experienced everything as frighteningly distorted.
45. The world seemed to me beyond good and evil.
46. I experienced my surroundings as strange and weird.
47. I felt as if I were paralyzed.
48. I heard music without knowing where it came from.
49. I heard something faintly that I could not identify.
50. I felt very profound.
51. I felt numb.
52. I experienced past, present, and future as a oneness.
53. I experienced unbearable emptiness.
54. Objects in my surroundings engaged me emotionally much more than usual.
55. From an initially diffuse noise, which I could not identify as real, clear rings and tones evolved.
56. I felt threatened.
57. Many things appeared to me as breathtakingly beautiful.
58. Things came to my mind that I thought long forgotten.
59. I felt like I do shortly before falling asleep.
60. My body felt numb, lifeless, and/or alien.
61. I felt as if I was half-asleep.
62. I had the impression I was out of my body.
63. I felt as if I was floating.
64. I felt isolated from everything and everyone.
65. I heard voices that did not come from the surroundings as usual.
66. I heard something like a buzzing, swooshing, or humming without recognizing the cause.
67. I was not able to complete a thought; my thoughts repeatedly became disconnected.
68. I felt I was about to fall asleep.
69. I had insights into connections that had previously puzzled me.
70. Many things seemed incredibly funny to me.
71. The boundaries between myself and my surroundings seemed to blur.
72. I could see images from my memory or imagination with extreme clarity.
73. I felt totally free and released from all obligations.

74. I heard diffuse noises without knowing where they came from.
75. The colors of things seemed to be altered by sounds or noises.
76. Sounds and noises were fainter than usual.
77. I had very original thoughts.
78. I had the feeling that I no longer had my own will.
79. I was afraid of losing control over myself.
80. I stayed frozen in an very unnatural position for an extended period of time.
81. I experienced a kind of awe.
82. My imagination was extremely vivid.
83. Things in my surroundings appeared smaller or larger.
84. I felt exhausted.
85. Time passed slowly in a tormenting way.
86. I experienced profound inner peace.
87. Everything around me seemed to be animated with life.
88. Everything happened so fast that I could not follow it all. No, not more
89. I had the feeling that something terrible was going to happen.
90. I was able to remember certain events with exceeding clarity.
91. I experienced an all-embracing love.
92. There were sounds in the room that I feel were unlikely to have been real.
93. I heard a ticking, knocking, ringing, or rattling without being able to recognize the cause.
94. My experience had religious aspects to it.

## Perfusions intraveineuses de kétamine à dose subanesthésique dans des indications psychiatriques : série de cas au CHU d'Angers

### RÉSUMÉ

**Introduction.** La kétamine, antagoniste des récepteurs NMDA utilisé en anesthésie, pourrait en perfusion intraveineuse à dose subanesthésique apaiser rapidement et transitoirement des pathologies psychiatriques comme la dépression résistante et la crise suicidaire. Des réserves ont été émises concernant cet usage hors des milieux de recherche. Cette série de cas a pour but d'approfondir les connaissances sur l'utilisation de la kétamine dans des indications psychiatriques en soin courant.

**Sujets et Méthodes.** Tous les patients du CHU d'Angers ayant reçu une ou plusieurs injections intraveineuses de kétamine à la dose de 0,5 mg/kg en 40 minutes dans des indications psychiatriques ont été inclus. Les données ont été recueillies rétrospectivement, et elles sont exposées de manière descriptive.

**Résultats.** Huit patients présentant tous un épisode dépressif caractérisé de sévérité et de résistance variables ont reçu 1 à 6 injections. Les scores de la Hamilton Depression Rating Scale de trois patients et de la Beck Depression Inventory ont diminué de plus de 50 %. Ces trois patients ont présenté les plus fortes diminutions sur l'échelle de désespoir de Beck. L'Impact of Events Scale Revised (IES-R) d'une patiente, réalisé dans un contexte de stress post-traumatique, a baissé de 10% à sept jours d'une perfusion. Les injections ont induit une dissociation chez la majorité des patients, qui a favorisé la révélation d'épisodes traumatiques pour deux d'entre eux. La kétamine a été bien tolérée sur un plan cardio-vasculaire et respiratoire.

**Discussion.** L'absence de tests statistiques empêche la généralisation des résultats. La réévaluation de la symptomatologie à 24 heures de chaque perfusion et chaque semaine, associée à l'exploration de la qualité de l'expérience induite chez le patient permettrait d'améliorer les connaissances sur la kétamine.

**Mots-clés :** kétamine, dépression résistante, série de cas, intraveineuse, stress post-traumatique, dissociation.

## Intravenous infusions of ketamine at subanesthetic dose in psychiatric disorders: case series at the University Hospital of Angers

### ABSTRACT

**Introduction.** Ketamine, an NMDA receptor antagonist used in anaesthesia, could be infused intravenously at subanaesthetic doses to rapidly and transiently alleviate psychiatric conditions such as resistant depression and suicidal crisis. Concerns have been expressed about this use being made outside the research community. The purpose of this case series is to increase knowledge about the use of ketamine in psychiatric indications in routine care.

**Subjects and Methods.** All patients at Angers University Hospital who received one or more intravenous injections of ketamine at a dose of 0.5 mg/kg in 40 minutes in psychiatric indications were included. The data were collected retrospectively, and are presented in a descriptive manner.

**Results.** Eight patients, all with a depressive episode characterised by variable severity and resistance, received 1 to 6 injections. Hamilton Depression Rating Scale scores for three patients and the Beck Depression Inventory decreased by more than 50%. These three patients showed the largest decreases on Beck's hopelessness scale. The Impact of Events Scale Revised (IES-R) of a patient, performed in a context of post-traumatic stress, decreased by 10% at seven days from an infusion. The injections induced dissociation for a majority of patients, which helped the disclosure of traumatic episodes for two of them. Ketamine was well tolerated in cardiovascular and respiratory terms.

**Discussion.** The absence of statistical tests prevents the generalisation of results. Reassessing the symptomatology at 24 hours of each infusion and each week, combined with exploring the quality of the induced experience in patients, would improve knowledge about ketamine.

**Keywords :** ketamine, resistant depression, case series, intravenous, post-traumatic stress, dissociation.

