



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Dépression résistante chez la personne âgée :
Quelle place pour la Kétamine ?**

Présentée et soutenue publiquement le 19 septembre 2024
à 14h30 au Pôle Formation
par Virginie DUPEZ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Guillaume VAIVA

Assesseurs :

Madame le Docteur Tilila LAKHSASSI

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Jean ROCHE

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	7
PRESENTATION DU CAS CLINIQUE	9
1) Histoire de la maladie.....	9
2) Tableau clinique d'entrée.....	9
3) Evolution clinique	11
4) Réflexion sur le recours à la kétamine	12
5) Protocole de la kétamine.....	13
6) Accès à l'ECT.....	14
7) Premier épisode d'œdème aigu pulmonaire.....	15
8) Recrudescence des symptômes	15
9) Second épisode d'œdème aigu pulmonaire	16
10) Seconde rechute du symptôme dépressif.....	17
DISCUSSION	18
I. Présentation de l'électroconvulsivothérapie.....	18
1) Mécanisme d'action.....	18
2) Indication.....	19
3) Effets indésirables	20
4) Particularités chez le sujet âgé.....	20
5) Problématiques d'accessibilité	21
ii. Présentation de la kétamine	24
1) Historique	24
2) Mécanisme d'action.....	25
3) Pharmacologie	26
4) Effets indésirables	27
5) Efficacité.....	28
6) Particularités chez le sujet âgé.....	30
7) Impact médico-économique	33
iii. Parcours de soin de la dépression résistante du sujet âgé.....	35
1) Définition de la résistance au traitement	35
2) Réflexion sur la parcours de soin des patients.....	36
CONCLUSION	39
BIBLIOGRAPHIE	40

LISTE DES ABREVIATIONS

- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- AMPA** : α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate
- ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- BDNF** : Brain-Derived Neurotrophic Factor
- CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire
- CIM-10** : Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} édition
- CKD-EPI** : Chronic Kidney Disease Epidemiology
- DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire
- DSM-5** : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, 5^{ème} édition
- ECT** : Electroconvulsivothérapie
- EHPAD** : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
- FDA** : Food and Drug Administration
- FDG** : Fluorodésoxyglucose
- GABA** : Acide γ -aminobutyrique
- GDS** : Geriatric Depression Scale
- GGT** : Gamma-Glutamyl-Transférase
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- IMC** : Indice de Masse Corporelle
- IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- IRSN** : Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine et Noradrénaline
- ISRS** : Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine
- IV** : Intraveineuse
- MMSE** : Mini Mental State Examination
- MoCA** : Montreal Cognitive Assessment
- mTORC1** : mechanistic Target Of Rapamycin Complex 1
- NMDA** : N-Méthyl-D-Aspartate
- PAL** : Phosphatase alcaline

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TGO : Aspartate aminotransférase

TGP : Alaline aminotransférase

TMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne

TSH : Thyroestimuline

INTRODUCTION

En France, la prévalence de la dépression augmente chaque année, atteignant environ 12,5% de la population adulte en 2021 [1]. Parmi ces individus, on estime qu'entre 15 et 30% présentent une forme de dépression sévère résistante aux traitements standards [2]. Chez les personnes âgées, cette prévalence varie entre 4 et 13% en population générale, selon les études, et peut atteindre jusqu'à 30% des personnes âgées hospitalisées et 50% de celles vivant en institution [3]. Toutefois, ces chiffres élevés doivent être interprétés avec prudence. Une surestimation de cette prévalence est possible, et peut résulter de l'attribution incorrecte de certains symptômes à la dépression, comme les réactions thymiques liées à des troubles neurocognitifs, ou de l'utilisation d'outils de repérage pas assez spécifiques (mini-GDS ...).

La dépression chez les personnes âgées est associée à une baisse significative de la qualité de vie [4], un risque accru de mortalité [5,6], ainsi qu'une diminution notable des capacités fonctionnelles [7]. Chez ces patients, la symptomatologie dépressive revêt des particularités distinctes : les manifestations somatiques sont souvent au premier plan, tandis que la tristesse, le symptôme central chez les patients plus jeunes, peut être absente. À l'inverse, l'anhédonie, la fatigue et l'anxiété sont plus fréquemment retrouvées [8]. Par ailleurs, les troubles neurocognitifs débutants, souvent présents lors des premiers épisodes dépressifs tardifs, peuvent également interagir de manière complexe avec la symptomatologie dépressive [9].

Ces spécificités rendent les critères diagnostics classiques, tels que ceux basés sur la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} édition) et le DSM-5 (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, 5^{ème} édition), moins adaptés pour l'évaluation clinique chez les personnes âgées.

La dépression résistante, communément définie par l'absence de réponse suffisante à deux classes d'antidépresseurs administrés à dose optimale et pendant une durée adéquate [10] serait plus fréquente chez les personnes âgées. L'efficacité des antidépresseurs conventionnels semble diminuer avec l'âge [11], mais cette observation pourrait être en partie biaisée par des facteurs tels que le maintien de posologies trop faibles, des durées de traitements insuffisantes, des troubles

cognitifs pouvant compliquer le diagnostic ou des problèmes d'observance des médicaments.

Actuellement, plusieurs stratégies thérapeutiques sont disponibles pour traiter la dépression résistante, y compris les changements ou combinaisons d'antidépresseurs, les thérapies comme l'électroconvulsivothérapie (ECT) et la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), sans oublier les psychothérapies [8]. Cependant, malgré ces options, la gestion de la dépression résistante chez le sujet âgé reste un défi majeur pour les professionnels de la santé mentale.

L'optimisation du parcours de soins pour ces patients est importante pour limiter leur perte de chance, que ce soit en termes d'espérance de vie ou de qualité de vie. Ces dernières années, de nouvelles alternatives thérapeutiques ont émergé, dont notamment la kétamine. Cette molécule, initialement utilisée en anesthésie, a démontré des propriétés antidépressives surprenantes, suscitant un intérêt croissant pour son utilisation dans le traitement de la dépression résistante.

Pour mieux comprendre les défis cliniques et thérapeutiques posés par la dépression résistante chez les personnes âgées, nous allons examiner le cas clinique d'une patiente âgée ayant présenté une dépression sévère résistante aux traitements conventionnels. La patiente, âgée de 78 ans, a été hospitalisée dans le cadre d'une dépression sévère, pour laquelle plusieurs traitements antidépresseurs ont échoué. Son état général s'est sévèrement dégradé, ne lui permettant pas d'accéder à l'ECT. S'est alors posée la possibilité de l'indication de la kétamine comme seule alternative thérapeutique restante.

Ce cas illustre non seulement la complexité de la prise en charge de la dépression résistante chez le sujet âgé, mais aussi la nécessité d'envisager des alternatives thérapeutiques lorsque les options traditionnelles échouent ou ne sont pas accessibles au patient. Ce travail se concentre sur une question centrale : quelle place pour la kétamine dans le traitement de la dépression résistante chez les personnes âgées ? En examinant les stratégies thérapeutiques actuelles et les preuves émergentes, nous chercheront à déterminer comment et dans quelle mesure la kétamine pourrait s'intégrer dans les protocoles de soins pour offrir une meilleure prise en charge de ces patients.

PRESENTATION DU CAS CLINIQUE

Il s'agit d'une patiente de 78 ans, hospitalisée en février 2023 dans le service de Psychogériatrie pour la prise en charge d'un syndrome dépressif sévère.

1) Histoire de la maladie

Ses antécédents médicaux incluent une hypertension artérielle traitée, un pacemaker en place pour un bloc atrioventriculaire de type 2, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil non appareillé, ainsi qu'une ostéoporose. Elle n'a pas d'antécédents psychiatriques personnels ni familiaux connus. Elle est veuve depuis 2021, a eu deux enfants dont une fille décédée il y a plusieurs années.

L'histoire clinique de la patiente révèle un syndrome anxio-dépressif sévère évoluant depuis le décès de son époux. En réponse à cette situation, son médecin traitant avait prescrit un traitement par sertraline à la dose de 50 mg par jour, ainsi qu'un anxiolytique, l'alprazolam 0.25 mg (un demi comprimé 3 fois par jour).

En février 2023, la patiente a été adressée aux urgences du CHU de Lille en raison de l'apparition d'un syndrome confusionnel à domicile, survenant dans un contexte d'altération de l'état général depuis le décès de son époux, avec une perte de poids significative d'environ quinze kilos en quelques mois. Dans les jours qui précédaient son hospitalisation, elle avait présenté plusieurs chutes et eu des propos délirants de persécution, se manifestant principalement par des accusations d'empoisonnement de sa nourriture.

2) Tableau clinique d'entrée

A son admission, elle a été prise en charge en Médecine Aiguë Gériatrique pour une dénutrition protéine-énergétique sévère, associée à une déshydratation marquée, compliquée d'une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle. Un scanner cérébral a été réalisé, ne mettant en évidence aucune lésion récente susceptible d'expliquer le

tableau clinique. Par la suite, la patiente a été transférée en unité de Psychogériatrie pour une évaluation et prise en charge approfondies de son syndrome dépressif sévère.

Le tableau clinique à son entrée était dominé par un ralentissement psychomoteur majeur. La patiente présentait une latence significative dans ses réponses, allant parfois jusqu'à un mutisme complet, ainsi qu'une pauvreté d'élaboration et un accès très limité aux affects. Les idées délirantes de persécution exprimées à domicile n'étaient pas explorables. Elle manifestait également une symptomatologie anxieuse envahissante, fréquemment observée lors des entretiens, avec des signes somatiques tels que des tremblements des membres, une polypnée et un blocage moteur. Cette symptomatologie fluctuait, étant plus marquée le matin et lors des interactions sociales, perturbant significativement les actes de vie quotidienne, comme la toilette et l'habillage. En revanche, ces symptômes étaient moins présents lors des activités thérapeutiques, en particulier les activités manuelles. Un doute subsistait quant à la présence de troubles neurocognitifs associés, bien que ceux-ci n'aient pas pu être explorés par un bilan neuropsychologique au vu de son état psychiatrique. Plusieurs éléments cliniques laissaient également supposer une part de catatonie, incluant mutisme, fixité du regard, quelques stéréotypies et une ambitendance, avec un score, à l'échelle Bush-Francis, évalué à 19/69. Par ailleurs, l'état général de la patiente était préoccupant, marqué par une cachexie. A son entrée, elle pesait 35 kg, avec un IMC de 16, contre un poids de forme estimé à 52 kg.

Sur le plan biologique, le bilan sanguin d'entrée révélait une hémoglobine à 13.2 g/dl, des leucocytes à 5.46 G/l, une créatinine à 7 mg/L, une urée à 0.54 g/L, et un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé à 83 ml/min selon la formule CKD-EPI. La natrémie était à 140 mmol/L, la kaliémie à 4.3 mmol/L et la calcémie à 91 mg/L. La TSH était dans les normes à 2.18 μ UI/mL. Le bilan biologique révélait également des signes en faveur d'une dénutrition avec une albuminémie à 31 g/L. Les bilans hépatiques, lipidiques et l'hémostase étaient normaux. Il n'y avait pas de carence en

fer, folates ou vitamine B12. L'électrophorèse des protéines sériques montrait une hypoprotidémie et une hyposérumalbuminémie.

Sur le plan paraclinique, une IRM cérébrale n'avait pas pu être réalisée en raison de la présence d'un pacemaker non compatible. En revanche, un TEP scan cérébral au FDG a été effectué, qui n'a pas retrouvé d'élément significatif évocateur d'un trouble neurocognitif.

Sur le plan thérapeutique, la patiente était initialement traitée par sertraline 50 mg par jour depuis 2021, sans efficacité notable à ce stade. Ce traitement a été rapidement remplacé par la venlafaxine, progressivement augmentée jusqu'à 75 mg par jour. Au vu de l'importance du trouble anxieux, la mirtazapine à 15 mg par jour a rapidement été ajoutée.

La patiente recevait initialement de l'alprazolam (un demi comprimé de 0,25 mg trois fois par jour), mais la suspicion d'une part catatonique a conduit à son remplacement par du lorazepam. Cependant, en raison d'une mauvaise tolérance avec un effet sédatif marqué, la dose du lorazepam n'a pas pu être augmentée au-delà de 1,5 mg trois fois par jour, ce qui s'est avéré insuffisant pour améliorer les symptômes catatoniques. Du fait de des antécédents cardiologiques de la patiente, l'amantadine était contre-indiquée. La mémantine a donc été introduite en alternative à 20 mg/jour, mais qui pas montré d'efficacité significative.

3) Evolution clinique

Devant l'absence d'amélioration clinique après plusieurs mois de traitement antidépresseur pris correctement et à dose efficace, le passage à une stratégie de seconde ligne est apparu nécessaire comme le propose le plus souvent les experts psychiatres de la dépression résistante. La bithérapie par venlafaxine et mirtazapine a donc été interrompue, et un traitement par clomipramine, un antidépresseur tricyclique, a été progressivement introduit conformément à ce qui est souvent demandé dans les protocoles de soins, jusqu'à atteindre une dose de 50 mg par jour. Cependant, ce traitement a dû être interrompu un mois après son initiation en raison

d'une mauvaise tolérance clinique. En effet, la patiente a présenté une perte de poids significative équivalent à 17% de son poids corporel total en trois semaines à la suite de ce changement de traitement, alors qu'elle souffrait déjà de dénutrition. Cette situation s'est accompagnée d'une hypoperfusion périphérique majeure, ainsi qu'une aggravation des troubles de la marche et de l'équilibre, augmentant considérablement le risque de chute. Le pronostic vital à court terme était alors engagé.

L'équipe de psychiatrie de Fontan 1 spécialisée dans la dépression résistante a été sollicitée face à cette situation d'impasse thérapeutique. Après évaluation, ils ont proposé une électroconvulsivothérapie (ECT), mais celle-ci n'était envisageable qu'à la condition préalable d'une renutrition de la patiente. Cette renutrition aurait nécessité la pose d'une sonde nasogastrique pendant plusieurs semaines. Après une discussion collégiale, cette option a été jugé déraisonnable en raison de l'absence de compliance probable de la patiente à la pose de la sonde, exacerbée par un syndrome anxieux majeur, ainsi que du risque élevé d'arrachage de la sonde et de ses complications respiratoires et infectieuses, ainsi que de l'inconfort lié à une renutrition obligatoirement prolongée. Une autre option envisagée était l'introduction d'un traitement antipsychotique, mais cette alternative a également été écartée en raison du risque d'intolérance trop élevé et de la présence de symptômes de catatonie.

4) Réflexion sur le recours à la kétamine

À ce stade d'impasse thérapeutique, dans un contexte d'épisode dépressif sévère résistant avec un engagement du risque vital à court terme, la question de l'introduction de la kétamine s'est posée. Après une étude de la littérature, la kétamine représentait alors la seule alternative restante à l'ECT, offrant la possibilité d'une amélioration clinique rapide. La seule forme de kétamine actuellement commercialisée est le SPRAVATO® (énantiomère S-kétamine) administrée par voie intranasale, mais qui ne dispose de l'AMM dans le traitement de la dépression résistante que pour les adultes âgés de moins de 65 ans. De plus, l'état clinique de

la patiente, marquée par une anxiété constante et une polypnée, rendait cette voie d'administration impossible. L'administration intranasale nécessite en effet une bonne compliance et une respiration calme et coordonnée pour assurer une délivrance optimale du médicament. L'autre option d'administration pour la kétamine est la voie intraveineuse, bien qu'elle ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la dépression sévère résistante. Après une réflexion approfondie et plusieurs discussions collégiales, nous avons envisagé cette option thérapeutique. Il s'agissait, à notre connaissance, de la première utilisation de kétamine IV pour un épisode dépressif majeur au sein du CHU de Lille. Nous nous sommes basés sur les données actuelles de la littérature pour établir un protocole adapté, et nous avons consulté l'équipe d'anesthésie pour obtenir des conseils sur la prévention des risques et la surveillance des effets indésirables. Compte tenu des faibles doses prévues, les anesthésistes étaient plutôt rassurant quant aux effets secondaires attendus.

Avant de procéder, nous avons recueilli l'accord de la patiente et de sa famille, en les informant des effets indésirables potentiels ainsi que du risque d'absence de réponse au traitement. Parallèlement, nous avons réintroduit un traitement antidépresseur oral avec la venlafaxine, augmentée progressivement jusqu'à 112.5 mg, et la mirtazapine à 15 mg.

5) Protocole de la kétamine

Le protocole de kétamine a été initiée avec une dose de 10 mg afin de s'assurer de la bonne tolérance clinique. Les perfusions suivantes ont été augmentées à la dose de 0,5 mg/kg, soit 15 mg pour cette patiente, conformément à la dose minimale efficace établie dans les études cliniques [28]. Le rythme de traitement choisi était de deux perfusions par semaine pendant quatre semaines, puis d'une perfusion par semaine pendant quatre semaines. [35,36]

Sur le plan clinique, la patiente a rapidement présenté une amélioration notable de son ralentissement psychomoteur, une diminution de la symptomatologie anxieuse, ainsi qu'une reprise progressive de son alimentation et donc du poids. Lors des entretiens, son discours était plus fluide et plus élaboré, ce qui a permis de mettre en

évidence des idées délirantes de ruine ainsi que des éléments obsessionnels-compulsifs. Cependant, cette amélioration clinique est restée partielle, et un effet de plateau a semblé être atteint après plusieurs semaines de traitement, ce qui a motivé de ne pas poursuivre le protocole au-delà de la durée initialement prévue.

De plus, un bilan biologique réalisé après la dernière perfusion a révélé une perturbation du bilan hépatique (majoration des TGP à 115 UI/l, des TGO à 239 UI/l, PAL à 277 UI/l et GGT à 361 UI/l), sans symptômes cliniques associés. Après consultation de la pharmacovigilance, cette perturbation biologique était probablement, en première hypothèse, due aux antidépresseurs et moins probablement à la kétamine (doses faibles et espacées). Dans tous les cas, le protocole de kétamine venait de se terminer, et par mesure de précaution, la dose de venlafaxine a été réduite à 75 mg, avec normalisation progressive du bilan biologique.

6) Accès à l'ECT

À la fin du traitement par kétamine, la patiente a été réévaluée par l'équipe de psychiatres de Fontan 1. Ceux-ci ont confirmé à nouveau l'indication à une électroconvulsivothérapie. Grâce à l'amélioration de son état général, notamment la reprise de poids, il était désormais possible de mettre en place l'ECT de manière plus rapide.

La patiente a bénéficié de sa première séance d'ECT dès la semaine suivante. Cette première séance a entraîné une amélioration notable des signes thymiques : l'humeur est devenue plus joviale, avec un faciès serein et souriant. Son discours est devenu riche et fluide, ancré dans la réalité, sans idée délirante ni hallucination, et elle a montré une nette amélioration des symptômes anxieux. Elle a commencé à critiquer ses idées délirantes et a fait preuve d'une capacité d'auto-analyse surprenante de son vécu dépressif, sans oublier ce qu'elle avait pu faire depuis le début de son hospitalisation.

Au total, la patiente a réalisé 10 séances d'ECT, ce qui a permis de maintenir cette stabilité thymique. Les seules complications observées étaient de légères céphalées

post-ECT immédiates et une amnésie antérograde, qui se sont résolues à l'arrêt des séances. Son appétit s'étant amélioré, elle a progressivement repris du poids.

Par la suite, un bilan neurocognitif a été réalisé, montrant un score de 25/30 au MMSE (perte de 4 points en calcul et 1 point en rappel) et une MoCA à 21/30 (perte de 2 points en visuospatial, 1 point en langage, 1 point en abstraction, 5 points en rappel mais bénéfice de l'indiçage). Ces résultats ont été obtenus en phase précoce post-ECT, et pourraient ne pas refléter le niveau cognitif de base de la patiente. Cela nécessite un contrôle à distance, associé à un bilan neurocognitif plus complet, d'autant plus que comme nous l'avons vu les troubles cognitifs n'étaient pas au premier plan et les capacités mnésiques de la patiente étaient préservées.

7) Premier épisode d'œdème aigu pulmonaire

Après plusieurs semaines de stabilité thymique, la patiente a présenté un épisode d'œdème pulmonaire aigu sur une poussée hypertensive, nécessitant une courte hospitalisation en cardiologie. Cet épisode a été rapidement résolu après ajustement des traitements cardiaques. À la suite de cet incident, la patiente a montré une recrudescence partielle de son anxiété liée à son passage en réanimation.

En raison de cette évolution clinique globalement favorable, la sortie de l'hôpital a pu être organisée. La patiente a été admise dans un EHPAD (établissement d'hébergement pour personne âgée dépendante), où la poursuite des soins psychiatriques a été organisée en ambulatoire dans son secteur de référence.

8) Recrudescence des symptômes

Trois semaines après sa sortie, les soignants du secteur psychiatrique en charge du suivi de la patiente à l'EHPAD ont constaté une recrudescence des symptômes dépressifs. Elle présentait une prostration marquée, une anxiété envahissante, et un quasi mutisme, accompagnée d'idées d'incurabilité et de ruine, ainsi qu'une perte de

poids de 5kg, justifiant ainsi une nouvelle hospitalisation en unité de Psychogériatrie. Le bilan biologique a révélé un taux de venlafaxine à 295 µg/L, ce qui est dans les limites thérapeutiques normales mais inférieur à ceux observés lors de sa première hospitalisation. L'absence de modification de la posologie durant cet intervalle suggérait une probable mauvaise observance de l'antidépresseur à l'EHPAD.

Pour réajuster le traitement, la venlafaxine a été réaugmentée à 112.5 mg par jour et le lorazepam a été réintroduit à raison de 1mg trois fois par jour. La patiente a également repris rapidement les séances d'ECT, ce qui a entraîné une amélioration complète des symptômes dépressifs après 7 séances. Elle a montré un meilleur contact, un visage détendu et souriant, et a participé activement aux activités thérapeutiques ainsi qu'aux séances de rééducation motrice. Un retour à l'EHPAD a été organisé, avec la poursuite des séances d'ECT d'entretien en ambulatoire.

9) Second épisode d'œdème aigu pulmonaire

Lors de la première séance d'ECT d'entretien la semaine suivante, la patiente a présenté un pic hypertensif à 190/90 mmHg, associé à une détresse respiratoire, avec une saturation en oxygène à 86%. Ces signes évoquaient une insuffisance respiratoire aiguë de type 1 sur un œdème aigu pulmonaire hydrostatique, consécutif à l'arrêt du traitement de fond pour la préparation de l'anesthésie générale. La prise en charge non invasive ayant échoué, une intubation orotrachéale a été nécessaire, et la patiente a été admise en réanimation.

Après stabilisation clinique, la patiente a été retransférée en service de Psychogériatrie. L'évaluation a révélé un état thymique satisfaisant, identique à celui observé lors de sa sortie d'hospitalisation la semaine précédente. En raison de la survenue de cette complication sévère, il a été décidé, de manière collégiale avec les psychiatres référents de l'ECT et les anesthésistes, d'interrompre les séances d'ECT d'entretien.

10) Seconde rechute du symptôme dépressif

La patiente est retournée à l'EHPAD, et, dans les semaines suivantes, elle y a présenté une rechute de ses symptômes dépressifs, marquée par une recrudescence de l'anxiété et une diminution de l'alimentation. Elle a été de nouveau hospitalisée en Psychogériatrie pour une réévaluation de son traitement en raison de l'impossibilité de reprendre les séances d'ECT. Du fait de l'effet insuffisant de la bithérapie antidépressive, un traitement par lithium a été introduit, avec des doses de 200 mg les jours pairs et 400 mg les jours impairs pour rester dans la fourchette thérapeutique. Cette adaptation thérapeutique a conduit à une amélioration partielle : diminution du mutisme et des blocages moteurs, mais avec une persistance de la symptomatologie anxieuse, qui reste fluctuante. La patiente a finalement pu réintégrer son EHPAD de résidence avec une reprise du suivi par son secteur psychiatrique de référence.

DISCUSSION

Cette discussion va se structurer en trois parties : tout d'abord, nous explorerons les caractéristiques et les spécificités de l'ECT, notamment son mode d'action, ses indications et contre-indications, ses effets indésirables, avec un focus particulier sur le sujet âgé. Ensuite, nous aborderons en détail la kétamine, en retraçant son histoire, en examinant son mécanisme d'action, ses indications, son efficacité, ses effets secondaires et l'impact médico-économique des choix thérapeutiques, tout en tenant compte de ses spécificités chez les patients âgés. Enfin, nous discuterons du parcours de soin global des patients âgés souffrant de dépression résistante, en explorant les possibilités d'intégrer la kétamine de manière optimale dans le protocole thérapeutique.

I. PRESENTATION DE L'ELECTROCONVULSIVOTHERAPIE

1) Mécanisme d'action

Les processus physiopathologiques de l'ECT restent encore partiellement élucidés, mais l'hypothèse prédominante est celle d'une réponse adaptative à la crise d'épilepsie induite, qui entraîne une augmentation de la plasticité cérébrale et stimule le neurogenèse. Cette adaptation modifie l'équilibre des neurotransmetteurs, influençant ainsi l'humeur et la perception de la réalité [12,13].

Des études ont montré que l'ECT provoque une augmentation significative des niveaux de BDNF dans l'hippocampe et le cortex préfrontal, favorisant ainsi la plasticité synaptique et améliorant la connectivité neuronale. Ce mécanisme pourrait expliquer sa supériorité thérapeutique par rapport aux antidépresseurs classiques ainsi que sa rapidité d'action [13]. Bien que cette hypothèse soit largement acceptée, d'autres mécanismes, tels que la réduction de la neuro-inflammation ou la modulation des circuits neuronaux spécifiques, pourraient également contribuer à ses effets bénéfiques.

2) Indication

À ce jour, l'ECT est considérée comme le traitement de référence pour la dépression sévère résistante, notamment en raison de son efficacité rapide. Elle est généralement recommandée en seconde intention, après l'échec d'au moins deux lignes d'antidépresseurs administrées à des posologies adéquates et pendant une durée suffisante [14].

Cependant, l'ECT peut également être envisagée en première intention dans certaines situations particulières. Cela inclut les cas où le pronostic vital du patient est engagé à court terme, nécessitant une intervention rapide pour éviter des complications graves ou un déclin fonctionnel. L'ECT est également indiquée en cas d'impossibilité d'administrer d'autres formes de traitement en raison de contre-indications ou d'intolérances sévères. De plus, elle peut être recommandée lorsque le patient a déjà eu une réponse positive antérieure à cette thérapie, ou encore s'il exprime une préférence pour cette approche thérapeutique [14].

Dans le contexte de notre cas clinique, ces indications prennent tout leur sens. La patiente avait présenté un syndrome dépressif sévère résistant aux traitements antidépresseurs conventionnels, avec une réponse insuffisante à quatre antidépresseurs différents (Sertraline, Venlafaxine, Mirtazapine et Clomipramine), dont un antidépresseur de dernier recours chez la personne âgée, la Clomipramine, et ce malgré plusieurs mois de traitement. Face à la persistance des symptômes malgré ces interventions, l'ECT est devenu une option nécessaire. En outre, la dénutrition sévère et l'aggravation de son état général, aggravés par la mauvaise tolérance de la Clomipramine, ont souligné la nécessité d'une intervention plus immédiate pour éviter une détérioration supplémentaire, ce qui correspond bien aux critères des recommandations cités précédemment. Malheureusement, il semblerait en pratique que la présence de ces critères ne permet pas de faciliter l'accès à l'ECT pour les sujets âgés [22].

La seule contre-indication absolue à la réalisation de l'ECT est la présence d'une hypertension intracrânienne, qui entraîne un risque d'engagement cérébral lors de la crise convulsive. Les autres contre-indications nécessitent au préalable une

évaluation du rapport bénéfice-risque : les risques en lien avec l'anesthésie générale et la curarisation, les lésions expansives intracrâniennes, les événements hémorragiques intracérébraux récents ou les malformations vasculaires à risque hémorragiques, les infarctus du myocarde récents ou maladies emboligènes, un décollement de rétine ou la présence d'un phéochromocytome [14].

3) Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquemment retrouvé après une séance d'ECT sont la confusion aiguë post-ECT immédiate et les troubles mnésiques, affectant principalement la mémoire antérograde et qui impactent de ce fait les capacités d'apprentissage des patients. Ces altérations cognitives sont en général rapidement résolutive et ne persistent pas au-delà de 3 jours après un traitement par ECT dans la plupart des cas [15]. D'autres altérations cognitives peuvent en revanche persister plusieurs mois, notamment des troubles de la mémoire rétrograde, mais qui en général présentent moins de répercussion dans le fonctionnement quotidien des patients [16]. Certains auteurs décrivent même une amélioration des fonctions exécutives dans les suites d'un traitement par ECT [17].

Ces altérations cognitives sont en pratique fréquemment retrouvés chez les patients âgés, et peuvent être mal vécues avec pour conséquence une demande d'interruption des séances d'ECT par le patient ou sa famille, ou par un refus de ce traitement lors d'un nouvel épisode dépressif pour lequel l'ECT serait indiqué.

La patiente décrite dans notre cas clinique a bien toléré l'ECT, mais elle a vécu la désorientation immédiate après chaque séance et l'absence de souvenirs des heures qui précédaient et suivaient l'ECT comme des expériences très angoissantes

4) Particularités chez le sujet âgé

L'ECT constitue un traitement de choix chez le sujet âgé car, non seulement en raison de son efficacité démontrée chez cette population [18], mais aussi grâce à un

meilleur profil de tolérance comparé à certains traitements médicamenteux, notamment les antidépresseurs tricycliques.

Il est important de noter que l'efficacité de l'ECT chez les personnes âgées pourrait être davantage liée aux caractéristiques cliniques spécifiques des épisodes dépressifs, telles que les caractéristiques mélancoliques ou psychotiques, plutôt qu'à l'âge avancé en lui-même [19]. En outre, l'âge élevé ne semble pas corrélé à une augmentation des effets indésirables, tant cognitifs que somatiques. Le principal risque lié à l'âge concerne les fractures ostéoarticulaires, un risque amplifié par l'ostéoporose, fréquente chez les personnes âgées [20]. Cependant, ce risque est atténué par l'utilisation de produits de curarisation lors des anesthésies. En plus de ses avantages cliniques, l'ECT contribue également à une amélioration significative de la qualité de vie et de la récupération fonctionnelle chez les personnes âgées souffrant de dépression sévère [21]. Par ailleurs, l'ECT revêt un intérêt particulier dans les situations nécessitant un délai d'action rapide, notamment chez les patients dont l'état somatique se dégrade rapidement en raison de la dépression [16].

5) Problématiques d'accessibilité

Néanmoins, des disparités en terme d'accessibilité à l'ECT en France ont déjà été mis en évidence. Une étude récente menée par l'IRDES [22] (Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé) et basée sur les données d'activité hospitalière de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) qui comportent les actes d'ECT, rapporte les principaux facteurs associés au recours à l'ECT en France sur l'année 2019. Les résultats retrouvent des disparités d'accessibilité à l'ECT relevant davantage de l'offre de soins des établissements plutôt qu'aux caractéristiques des patients pris en charge. En effet, les patients ayant recours à l'ECT étaient plus fréquemment de sexe féminin, globalement plus âgés que la moyenne d'âge des patients hospitalisés en psychiatrie avec près de 50% des patients ayant plus de 60 ans, et sont plus fréquemment atteints de dépression sévère et de troubles bipolaires, avec de façon générale des pathologies plus sévères. Ces premiers résultats sont plutôt en concordance avec les recommandations nationales de bonne pratique de recours à l'ECT, et conduit à

interroger sur les variations dans les parcours de soins de ces patients qui pourraient justifier cette disparité d'accessibilité à l'ECT.

Une grande partie de la variabilité du recours à l'ECT en France seraient dues à des variations présentes au sein même des établissements psychiatriques, possiblement liée aux différences de pratiques entre les services et les professionnels de santé d'un même établissement [22]. Ce sont des hypothèses qui restent à explorer car non accessible à l'étude jusqu'à présent, mais dont l'impact est significatif dans le parcours de soin du patient car elle représente près de 70% de la variabilité totale du recours à l'ECT dans cette étude. Les 30% restant seraient davantage liés aux différences de pratique entre les établissements de soins psychiatriques.

En effet, le recours à l'ECT est retrouvé beaucoup plus fréquemment pour les patients suivis dans les centres de soins universitaires, très probablement grâce à la disponibilité de plateaux techniques avec un accès aux anesthésistes, à la nécessité de disposer de centres de référence pour cette pratique très spécialisée, la disponibilité d'une expertise des pathologies complexes et une meilleure diffusion des recommandations pour le recours à l'ECT [22]. Pour mettre en évidence cette disparité d'accès, les auteurs ont pu modéliser qu'un patient dont l'établissement de suivi psychiatrique dispose d'un plateau technique d'ECT a une probabilité quatre fois plus élevée d'y bénéficier, en comparaison à un patient pris en charge dans un établissement éloigné de plus de 48km d'un plateau technique d'ECT [22]. Cela met en lumière les inégalités d'accès des patients à l'ECT en fonction de leur éloignement géographique et des difficultés rencontrées par les praticiens pour l'adressage des patients entre les différents établissements de soins.

Bien que cette étude nous apporte de nombreuses informations sur les pratiques récentes pour le recours à l'ECT en France, elle se limite à l'étude des patients hospitalisés dans des établissements de soins psychiatriques. Nous avons pu voir que les personnes âgées représentaient une part importante des patients ayant recours à l'ECT, ce qui correspond aux recommandations nationales du fait de la meilleure tolérance de l'ECT que certains traitements médicamenteux. Néanmoins, se pose la question de la population de patients plus fréquemment rencontrés dans les

filières de psychogériatrie et de gériatrie, notamment les patients présentant des comorbidités somatiques ou neurocognitives associées à des épisodes dépressifs sévères. Il serait intéressant de pouvoir étudier de façon plus précise les caractéristiques des patients âgés ayant recours à l'ECT avec notamment l'analyse de leur comorbidité, afin de voir dans quelle mesure elles peuvent ou non impacter leur accessibilité à l'ECT. En effet, est ce que les patients âgés pris en charge par des services somatiques, tels que la gériatrie, pourrait rencontrer davantage d'obstacles à l'ECT. La fragmentation des soins, le manque de coordination entre les équipes gériatriques et psychiatriques, les comorbidités notamment cognitives, ainsi que les préjugés concernant l'utilisation de l'ECT chez les personnes âgées peuvent limiter le recours à ce traitement chez ces patients.

Une étude rétrospective récente a analysé l'impact des recommandations internationales pour le recours à l'ECT dans la prise en charge des patients âgés de 65 ans et plus en France, en étudiant la durée des épisodes dépressifs sévères et le nombre de ligne de traitement médicamenteux avant le début de l'ECT en fonction de la présence ou non d'indication de première intention de l'ECT [23]. Les résultats retrouvent une durée plus longue avant l'accès des patients à l'ECT lorsqu'ils ont des comorbidités somatiques associées. Ils justifient cette différence par une probable inquiétudes des praticiens, aussi bien anesthésistes que psychiatres ou gériatres quant à la sécurité de l'utilisation de l'ECT chez ces patients.

Ce sont ces mêmes inquiétudes que nous rencontrons en pratique clinique, et qui peuvent devenir une limite dans le parcours de soin des patients âgés malgré la position de l'ECT comme un traitement sûr et efficace dans cette population. Dans notre cas clinique, le recours tardif à une évaluation par les psychiatres de Fontan 1 a été en partie le résultat d'une forme d'autolimitation de notre part. Ce profil de patient n'étant généralement pas pris en charge en priorité sans avoir testé toutes les différentes lignes d'antidépresseurs recommandées en première intention, cela a influencé notre décision de ne pas demander un avis pour l'ECT au début de la prise en charge de la patiente. Nous avons choisi de passer d'abord par l'essai des traitements habituellement préconisés, ce qui a malheureusement entraîné une sévère altération de l'état général de la patiente. Cette altération a contre-indiqué la

réalisation de l'ECT au moment même où tous les critères nécessaires pour qu'elle puisse y accéder avaient enfin été réunis. Cependant les délais d'obtention d'une place en ECT, liés notamment à un nombre de créneau, ont déjà eu des impacts somatiques négatifs chez d'autres patients.

La question de trouver une place à la kétamine dans ces situations peut donc se poser. Son recours pourrait-il être envisagé en cas de nécessité d'un traitement rapide en cas de contre-indication ou d'impossibilité de pouvoir avoir accès rapidement à l'ECT ?

II. PRESENTATION DE LA KETAMINE

1) Historique

La kétamine est une molécule appartenant à la famille des « phenylcyclohexylamines », est dérivée de la phencyclidine, une molécule possédant des propriétés psychodysleptiques hallucinogènes et dissociatives, découverte en 1956 aux Etats-Unis par Harnold Maddox du laboratoire pharmaceutique Parke-Davis. L'essai de la phencyclidine comme médicament anesthésique a échoué en raison de réactions psychédéliques incontrôlables[28].

La kétamine a été synthétisée pour la première fois en 1962 par Calvin Stevens du laboratoire Parke-Davis, à partir de la phencyclidine. Elle a été testée chez l'homme deux ans plus tard sur des prisonniers, avant d'obtenir son autorisation de mise sur le marché en 1970. Comparée à la phencyclidine, la kétamine présente très peu d'effets indésirables. Elle a ensuite été largement utilisée comme analgésique sur les soldats américains lors de la guerre du Vietnam [28].

Elle a conservé une place importante en anesthésie pour sa capacité à induire une sédation profonde sans effet dépresseur sur le système respiratoire. Son action antidépressive a commencé à être étudiée dans les années 1990 avec l'étude des récepteurs NMDA au glutamate et de son rôle dans la physiopathologie de la dépression.

L'impact de la découverte de la kétamine sur la recherche scientifique a été significatif, ouvrant de nouvelles voies pour comprendre les mécanismes cérébraux impliqués dans la dépression comme dans d'autres troubles psychiatriques. Récemment, des dérivés comme l'eskétamine ont été développés et approuvés, avec l'autorisation de mise sur le marché en 2019 du SPRAVATO® (eskétamine intranasale) pour le traitement des dépressions résistantes des adultes de moins de 65 ans [24].

2) Mécanisme d'action

La kétamine, initialement développée comme anesthésique, a émergé comme une option thérapeutique prometteuse pour la dépression résistante en raison de la diversité de ses mécanismes d'action sur le système nerveux central. Son activité antidépressive principale résulte de son action en tant qu'antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) au glutamate [25]. Cette inhibition des récepteurs NMDA réduit l'activation des interneurons GABAergiques (Acide γ -aminobutyrique), ce qui entraîne un relargage accru de glutamate dans la synapse. Le glutamate libéré se lie ensuite aux récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate), activant plusieurs voies de signalisation intracellulaire. Parmi ces voies, l'activation de mTORC1 (mechanistic Target Of Rapamycin Complex 1) et la libération de BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) jouent un rôle crucial, favorisant la synthèse de protéines nécessaires à la formation et à la maturation des nouvelles synapses. C'est cette influence sur la neuroplasticité, à travers la stimulation de la formation de nouvelles synapses et la modulation des voies de signalisation intracellulaires, qui semble constituer une composante majeure de son action antidépressive [25].

Contrairement aux antidépresseurs classiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), qui augmentent les niveaux de BDNF sans activer mTORC1, la kétamine semble activer cette voie spécifique, ce qui pourrait expliquer la rapidité et l'efficacité de son action antidépressive [26]. Cependant, cette même activité glutamatergique sur les récepteurs NMDA est également responsable des effets dissociatifs, amnésiques et anesthésiques associés à la kétamine.

Ses différentes propriétés pharmacologiques s'expliquent également par la diversité de ses mécanismes d'action sur le système nerveux central. En effet, la kétamine possède également une action agoniste des récepteurs opioïdes μ et κ , ainsi qu'une action inhibitrice du système dopaminergique et des récepteurs muscariniques M1 [25].

En outre, il convient de noter que l'énantiomère (S) de la kétamine, également connu sous le nom d'eskétamine, possède une affinité plus élevée pour les récepteurs NMDA par rapport à l'énantiomère (R), se traduisant par une activité potentiellement plus puissante sur ces récepteurs. Cependant, une étude récente montre que la kétamine intraveineuse pourrait offrir une meilleure efficacité antidépressive et présenter moins d'effets indésirables comparativement à l'eskétamine intranasale. Ces résultats indiquent que la relation entre les différents énantiomères et leur efficacité nécessite encore des recherches approfondies pour mieux définir leur potentiel thérapeutique [27,42].

3) Pharmacologie

La kétamine se présente sous la forme d'un mélange de deux énantiomères, la (R)-kétamine et la (S)-kétamine. Ses propriétés pharmacologiques lui confèrent non seulement un puissant effet anesthésiant, caractérisé par une sédation profonde sans dépression respiratoire, mais également des effets antidépresseurs, analgésiques et anti-inflammatoires. Elle a une demi-vie relativement courte, de 2 à 4 heures, et est métabolisée principalement par les enzymes des cytochromes P450, 3A et 2B6, qui produisent son métabolite actif, la norkétamine, avec une élimination principalement biliaire et urinaire [28].

En pratique, les formes d'administration les plus étudiées sont la kétamine par voie intraveineuse et l'eskétamine par voie intranasale (SPRAVATO®). Pour la kétamine, la dose minimale efficace pour obtenir un effet antidépresseur a été établie entre 0,5 mg/kg et 1 mg/kg, mais aucune différence significative n'a été observée entre ces deux dosages [29]. Cependant, la fréquence optimale et la durée de l'administration de la kétamine restent indéterminées, tout comme la nécessité d'ajuster la posologie lors des phases d'entretien.

Concernant l'eskétamine intranasale, la dose efficace a été établie à 84 mg, avec une option de réduction à 56 mg en fonction de la tolérance du patient. Le protocole standardisé développé au cours des études cliniques inclut une phase d'induction avec une administration deux fois par semaine pendant quatre semaines, suivie d'une phase d'entretien avec une administration hebdomadaire pendant quatre semaines. Par la suite, le traitement peut être poursuivi à raison d'une administration par semaine ou toutes les deux semaines, selon l'évolution clinique, et ce pendant au moins 6 mois après la rémission [48]. Cependant, la durée totale du traitement reste, là aussi, à déterminer de manière plus précise.

4) Effets indésirables

Les effets secondaires les plus courants de la kétamine incluent des symptômes dissociatifs et psychotomimétiques, qui incluent des expériences telles que des hallucinations, des sensations de dépersonnalisation, et une altération de la perception de la réalité [31]. Ces symptômes résultent d'une dissociation fonctionnelle entre le thalamus, responsable de relayer les informations sensorielles, et plusieurs systèmes sensoriels et moteurs au sein du système nerveux central [30]. Ces effets dissociatifs peuvent survenir rapidement après l'administration de kétamine, souvent dans les minutes qui suivent, et tendent à être transitoires, se dissipant généralement dans l'heure qui suit la prise. Bien que ces expériences puissent être perturbantes pour certains patients, il est important de noter qu'elles ne laissent pas de séquelles persistantes ni n'augmentent le risque de transition vers une psychose chronique [31]. En général, ces effets sont bien tolérés par les patients, surtout lorsqu'ils sont informés à l'avance de leur possibilité et surveillés de près pendant et après l'administration du traitement. Dans les études cliniques, l'incidence de ces effets varie en fonction de la dose et de la sensibilité individuelle des patients, mais nécessitent rarement l'arrêt du traitement. Toutefois, ces effets peuvent limiter la dose administrée et nécessitent une surveillance attentive, particulièrement chez les patients âgés ou fragiles.

Sur le plan cardiovasculaire, la kétamine a montré une tolérance acceptable et une sécurité d'emploi aux doses sub-anesthésiques utilisées à des fins antidépressives. Elle peut entraîner des augmentations transitoires et mineures de la pression artérielle, qui se normalisent rapidement, y compris chez les patients âgés ou hypertendus [32]. Cependant, l'usage de la kétamine est contre-indiqué chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée, des anévrismes cérébraux, des malformations artérioveineuses, des antécédents d'hémorragies intracérébrales, ainsi que chez ceux à risque d'évènements cardiovasculaire [33].

Par ailleurs, plusieurs autres effets indésirables ont été décrits lors d'un usage chronique de la kétamine, principalement d'ordre urinaires et hépatiques.

5) Efficacité

A ce jour, plusieurs études ont permis de mettre en évidence l'efficacité de l'action anti-dépressive et anti-suicide de la kétamine. L'intérêt de l'usage de la kétamine dans les épisodes dépressifs sévères réside dans son délai d'action très rapide. La première étude a été menée en 2000, permettant d'objectiver l'efficacité d'une perfusion unique de kétamine par rapport à un placebo, et retrouvait une amélioration des symptômes dépressifs chez les patients recevant la kétamine dans les 72h [34]. Depuis, les études retrouvent de façon constante un pic d'efficacité sur les symptômes dépressifs dans les 24h suivant son administration [35].

Mais cet effet n'est pas durable dans le temps, et on constate une recrudescence des symptômes cliniques dans les 7 jours suivant son administration. Des schémas de traitement par répétition régulière de perfusions de kétamine ont de ce fait été étudiés afin d'obtenir un maintien durable de la rémission clinique des épisodes dépressifs [36].

On constate également un effet cumulatif, avec une diminution progressive des symptômes à chaque nouvelle administration de kétamine. De même, une absence d'efficacité significative à une première administration de kétamine n'est pas prédictive d'une inefficacité absolue, car plusieurs résultats mettent en évidence que

de nombreux patients nécessitent plusieurs doses de kétamine administrées avant d'observer une amélioration clinique significative [37].

Nous ne disposons pas à ce jour de protocole d'administration de clairement établi pour une fréquence d'administration optimale de la kétamine racémique IV, et les schémas varient en fonction des études. Une étude multicentrique tend à montrer une efficacité similaire entre une administration 2 fois par semaine et 3 fois par semaine [38], suggérant qu'un schéma bi-hebdomadaire serait suffisant et permettrait ainsi de limiter le coût financier et le risque d'effets indésirables, mais il n'existe toujours pas de consensus clair.

En parallèle de son effet sur les symptômes dépressifs, il a été constaté une action sur les idées suicidaires. Des études ont pu montrer que la kétamine permettait une diminution rapide et significative des idées suicidaires, et que cet effet pouvait être prolongé dans le temps par des administrations répétées, mais dont la fréquence optimale et la durée totale du traitement ne sont pas encore établis [39]. Les études de phase 3 comparant l'efficacité de l'eskétagamine intranasale (SPRAVATO®) en association à un antidépresseur, par rapport à un placebo, n'ont pas retrouvé de différence significative entre les deux pour la réduction des idées suicidaires [40,41]. Néanmoins, ces résultats ont été pris en compte pour la validation de son autorisation de mise sur le marché par la FDA dans le cadre du traitement du trouble dépressif majeur associé à des idées suicidaires [24]. Cette activité anti-suicide ne semble pas entièrement liée à son activité anti-dépressive, une hypothèse qui reste à étudier afin d'envisager la possibilité d'une place de la kétamine dans les stratégies de prise en charge d'urgence des crises suicidaires.

Bien que l'efficacité clinique de la kétamine soit désormais bien établie, il est également essentiel de la comparer au traitement de référence pour la prise en charge de la dépression sévère résistante, l'ECT, afin de mieux évaluer son potentiel thérapeutique.

Plusieurs études récentes ont cherché à comparer l'efficacité de la kétamine à celle de l'ECT dans le traitement de la dépression sévère résistante. Une étude récente a

démontré une non infériorité de l'efficacité de la kétamine par rapport à l'ECT [43], tant en termes de réponse au traitement que de rémission lors d'un suivi de 6 mois après le traitement, ainsi qu'une amélioration globale de la qualité de vie des patients similaire. Ces résultats encourageants suggèrent que des recherches supplémentaires sont nécessaires, notamment pour examiner cette non-infériorité au sein d'une population de patients âgés, chez qui l'ECT est particulièrement efficace.

Cette comparaison entre l'efficacité de la kétamine et de l'ECT est particulièrement pertinente dans le traitement de la dépression sévère, car comme nous l'avons vu ces deux approches thérapeutiques offrent des mécanismes d'action distincts et présentent des profils d'effets secondaires différents. De plus, leurs critères de contre-indication, notamment sur le plan cardiaque, diffèrent, ce qui permet d'élargir l'offre de soin de ces patients. L'objectif n'est pas de remettre en cause la place de l'ECT comme traitement de référence dans les cas de dépression résistante, mais d'offrir une alternative tout aussi rapide et moins invasive. Une telle comparaison permet non seulement de mieux comprendre les avantages et les limitations de chaque traitement en pratique clinique, mais aussi de guider les cliniciens dans le choix de l'intervention la plus appropriée pour chaque patient.

6) Particularités chez le sujet âgé

L'autorisation de mise sur le marché de l'eskétamine intranasale (SPRAVATO®) a été limitée aux adultes de moins de 65 ans. En effet, une étude de phase 3 (TRANSFORM-3), a étudié l'effet du SPRAVATO® en association à un antidépresseur oral sur un échantillon de patients de 65 ans et plus [44]. Cette étude randomisée en double aveugle a comparé l'eskétamine à un placebo et a été menée en 3 phases : une première phase d'induction d'un nouvel antidépresseur oral, une phase d'induction en double aveugle avec une administration d'eskétamine intranasale deux fois par semaine pendant 4 semaines, puis une phase de suivi post-traitement de deux semaines. Les résultats de cette étude [44] ne retrouvent pas de différence significative concernant le critère principal d'évaluation, à savoir une amélioration du MADRS d'au moins 50% à la fin de la phase d'induction par rapport au score initial, entre les patients ayant reçus l'eskétamine et ceux ayant reçu le

placebo. Toutefois, lorsqu'on analyse les résultats en séparant les patients en deux sous-groupes d'âge, l'un comprenant les patients de 65 à 74 ans et l'autre ceux de 75 ans et plus, on observe une meilleure efficacité de l'eskétagamine chez les patients du premier groupe (65-74 ans) par rapport à ceux du second groupe (75 ans et plus). De même, il semble qu'un âge de début précoce du syndrome dépressif serait associé à une meilleure efficacité de l'eskétagamine, suggérant que le profil clinique des patients pourrait influencer la réponse au traitement [44].

Ces résultats soulèvent des questions sur la présence possible de troubles neurocognitifs chez les patients plus âgés, qui pourraient en partie expliquer cette différence d'efficacité observée entre les deux groupes d'âge. Il est également important de considérer la possibilité d'une erreur de diagnostic, où un épisode dépressif majeur pourrait être confondu avec des troubles neurocognitifs, en raison de la similarité de certains symptômes. De plus, l'intrication des symptômes dépressifs avec ceux des comorbidités fréquentes chez les patients âgés (troubles vasculaires, métaboliques ...) peut compliquer le diagnostic différentiel, entraînant ainsi des erreurs d'interprétation et influençant la perception de l'efficacité du traitement.

Cette étude présente plusieurs limites [44]. D'une part, les posologies utilisées au début de l'étude étaient de 28 mg avant d'être progressivement majorées en fin d'étude jusqu'à la posologie de 84mg. Il s'agit donc de faibles doses, considérées comme sous-thérapeutiques, par rapport à celles utilisées lors des études de phase 3 chez l'adulte jeune et qui ont montrées leur meilleure efficacité. D'autre part, la durée de la période de traitement a été limitée à 4 semaines, ce qui semble bien trop court lorsque l'on prend en compte les caractéristiques de la dépression chez les sujets âgés. En effet, lorsque la période de traitement a été prolongées de 4 semaines supplémentaires pour l'évaluation de la sécurité du traitement, les résultats retrouvent un taux de réponse comparable à ceux que les adultes plus jeunes obtiennent en seulement 4 semaines. [44]

En outre, l'exclusion des patients présentant un score MMSE (Mini Mental State Examination) inférieur à 25 dans ce protocole d'étude présente plusieurs limitations importantes. D'une part, un score élevé au MMSE n'exclut pas nécessairement la

présence de troubles neurocognitifs débutants, car ce test, bien qu'utile, manque de sensibilité pour détecter les altérations cognitives débutants [45], particulièrement celles liées aux fonctions exécutives ou à la mémoire épisodique. Par conséquent, en se basant uniquement sur ce seuil, l'étude a potentiellement pu inclure des patients présentant des déficits cognitifs légers qui, bien que non détectés par le MMSE, pourraient influencer leur réponse au traitement. D'autre part, il est bien établi que les altérations transitoires des fonctions neurocognitives chez les personnes âgées peuvent être une conséquence directe du syndrome dépressif lui-même [46]. Ainsi, exclure les patients sur ce critère a pu non seulement biaiser les résultats de l'étude, et de ce fait limiter l'accès à un traitement potentiellement bénéfique pour certains patients.

C'est en effet sur base de cette étude que l'AMM pour le SPRAVATO® a été refusée dans l'indication du traitement de la dépression sévère résistante chez les patients de 65 ans et plus. Ces résultats posent la question de la pertinence des protocoles actuels pour les personnes âgées et suggèrent la nécessité de revoir les paramètres d'évaluation pour cette tranche d'âge spécifique. En particulier, il serait judicieux d'adapter les études futures en tenant compte des particularités de la dépression chez les sujets âgés et des comorbidités pouvant interférer sur la clinique. Cela inclut la réévaluation de la posologie et de la durée du traitement, en considérant les éventuelles différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge, ainsi que la prolongation de la durée de traitement et du suivi pour mieux saisir les effets à long terme du traitement.

Dans ce contexte, l'étude ouverte SUSTAIN-2 a été conduite comme une analyse post-hoc visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du SPRAVATO® en comparant les adultes jeunes (<65 ans) aux plus âgés (65 ans et plus) [47]. Cette étude faisait suite à l'étude TRANSFORM-3, qui avait montré des résultats décevants chez les patients âgés, en incluant spécifiquement les patients âgés qui n'avaient pas répondu au traitement dans TRANSFORM-3. Le protocole de SUSTAIN-2, mieux adapté, incluait une phase de maintien plus longue (12 semaines contre 4 dans TRANSFORM-3) et a retrouvé des résultats comparables en termes d'efficacité sur les symptômes dépressifs entre les deux populations [47]. Néanmoins, le nombre de patients âgés

inclus dans SUSTAIN-2 était bien inférieur, ce qui souligne la nécessité de mener d'autres travaux de recherche avec des populations plus importantes afin de confirmer ces résultats.

Ces ajustements pourraient non seulement améliorer les résultats cliniques mais également garantir que les traitements disponibles répondent de manière optimale aux besoins des personnes âgées souffrant de dépression sévère résistante.

7) Impact médico-économique

Le coût des traitements représente un facteur important dans les décisions thérapeutiques, particulièrement lorsqu'il s'agit de traitements de longue durée pour des pathologies résistantes comme la dépression sévère.

A ce jour, le SPRAVATO® a un prix unitaire est d'environ 200€, ce qui représenterait un coût moyen de traitement estimé entre 10 000€ et 25 000€ selon la posologie utilisée, pour une durée de traitement de 6 à 8 mois. Ce coût estimé ne prend pas en compte les frais supplémentaires liés à l'administration du produit (administration hospitalière, surveillance des effets indésirables ...).

La commission de transparence de la HAS a rendu son dernier avis en 2021, concluant à un avis défavorable pour le remboursement du SPRAVATO® au vu de son service médical rendu jugé insuffisant [48]. Comme nous l'avons vu précédemment, l'AMM du SPRAVATO® se limite aux adultes âgés de moins de 65 ans, ce qui peut représenter un frein majeur à son emploi dans cette population, et favoriser les inégalités d'accès au soin des patients.

Le coût de la kétamine intraveineuse est bien moindre car des formes génériques sont disponibles et utilisées depuis plusieurs années en anesthésie. Cette voie d'administration ne dispose en revanche pas d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la dépression résistante.

En comparaison, l'acte de l'ECT présente un coût estimé à environ 650€ par séance en France (hors frais d'hospitalisation). Compte tenu du nombre moyen de séances

nécessaires, généralement autour de 12, le coût total du traitement par ECT s'élève aux environs de 8000€. De même, le coût de l'ECT peut varier selon les pratiques locales, notamment en fonction du mode de soin (ambulatoire ou hospitalier).

Au-delà du coût brut, il faut davantage prendre en compte la rentabilité ou l'efficacité d'un traitement comme facteur déterminant dans les prises de décisions thérapeutiques. Un traitement comme l'ECT ou le SPRAVATO® se révèlent coûteux par séance, mais peuvent s'avérer plus rentable sur le long terme lorsque leur efficacité thérapeutique permet un rétablissement beaucoup plus rapide des patients, réduisant ainsi leur dépendance physique et potentiellement les coûts associés aux soins prolongés. De plus, les bénéfices indirects, tels que la réduction des coûts d'hospitalisation, la reprise d'une activité sociale normale, et l'amélioration de la qualité de vie, pourraient compenser les coûts initiaux élevés.

Cette réflexion sur la rentabilité prend une importance particulière lorsqu'on considère les ressources limitées du système de santé en France et la nécessité de maximiser les bénéfices pour les patients tout en limitant les coûts.

Malheureusement, les études médico-économiques robustes sont trop peu nombreuses et constituent une lacune significative dans la littérature actuelle. La plupart des études disponibles se concentrent sur les dépenses médicales directes, comme le coût des médicaments ou des séances de traitement, sans tenir compte des coûts indirects plus difficiles à quantifier, tels que la perte de productivité et les coûts sociaux plus larges. Pour obtenir une évaluation plus complète et réaliste des traitements, il semble important de mener ces études médico-économiques qui intègrent ces dimensions plus larges. En intégrant ces potentielles économies dans les protocoles de soins, il serait possible d'optimiser les décisions thérapeutiques pour mieux répondre aux besoins des patients tout en garantissant une utilisation efficiente des ressources disponibles.

C'est dans ce contexte que se pose notre questionnement : lorsque les études d'efficacité seront finalisées, quelle place pourra-t-on accorder à la kétamine dans le traitement de la dépression résistante des personnes âgées ? A la lumière des enjeux médico-économiques cités précédemment, il est important que les recherches futures puissent déterminer si, malgré son coût, la kétamine pourrait

représenter une alternative thérapeutique valable et durable pour cette population spécifique, en s'inscrivant dans une démarche de soins qui concilie efficacité clinique et viabilité économique.

III. PARCOURS DE SOIN DE LA DÉPRESSION RÉSISTANTE DU SUJET ÂGÉ

Nous nous sommes jusqu'ici focalisés sur la présentation des caractéristiques de l'ECT, qui demeure le traitement de référence pour la dépression résistante en raison de son efficacité prouvée et de son action rapide. De plus, l'action de la kétamine, bien que plus récente dans son application, semble en partie superposable à celle de l'ECT en termes d'efficacité et de rapidité d'action [43].

Cependant, au-delà de cette comparaison, il est essentiel d'élargir la réflexion à la prise en charge plus globale de la dépression sévère résistante du sujet âgé. Cela implique de s'interroger sur la pertinence des protocoles existants, notamment en ce qui concerne l'enchaînement des lignes d'antidépresseurs et l'optimisation des stratégies thérapeutiques chez les patients âgés. La question clé est de savoir à quel moment et sous quelles conditions il est justifié de recourir à des traitements comme l'ECT ou la kétamine, et comment ces options s'intègrent dans un parcours de soin déjà complexe.

1) Définition de la résistance au traitement

Il n'existe pas à ce jour de définition officielle pour qualifier la dépression résistante, celle-ci émanant davantage d'un consensus collectif basé sur l'échec de plusieurs lignes de traitements antidépresseurs. Cette absence de consensus clair soulève des questions sur les critères de résistance, en particulier chez les personnes âgées, pour lesquelles les critères couramment utilisés peuvent ne pas être entièrement adaptés.

La spécificité des patients âgés, telles que la comorbidité élevée, la polypharmacie, et les modifications pharmacocinétique et pharmacodynamiques liées au

vieillesse, nécessitent probablement une réévaluation des critères de résistance. Par exemple, la réponse aux traitements antidépresseurs peut être altérée par des conditions médicales concomitantes comme les troubles cognitifs, les maladies cardiovasculaires ou les syndromes douloureux chroniques, qui sont fréquemment observés chez les personnes âgées [49].

Une piste de réflexion pourrait consister à intégrer des critères fonctionnels et qualitatifs dans la définition de la résistance au traitement. Au lieu de se baser uniquement sur le nombre d'antidépresseurs échoués, il pourrait être pertinent de prendre en compte l'impact des traitements sur la qualité de vie, la capacité fonctionnelle, et l'amélioration des symptômes spécifiques qui affectent le plus la vie quotidienne des patients âgés.

2) Réflexion sur la parcours de soin des patients

Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) sont les antidépresseurs les plus couramment utilisés en pratique clinique. Ces médicaments sont privilégiés en première ligne en raison de leur profil de tolérance relativement favorable et de leur efficacité chez la personne âgée. D'autres classes d'antidépresseurs, comme les tricycliques, bien que moins fréquemment utilisées, ont montré une efficacité notable [50], mais leur utilisation est limitée par un profil d'effets indésirables moins favorable [51]. Ces effets secondaires, majoritairement liés à leur activité anticholinergique, incluent un risque accru d'hypotension orthostatique, de chute et de fracture, de constipation et de troubles cognitifs ce qui limite leur emploi chez les patients fragiles [52].

Chez le sujet âgé, le schéma de traitement recommandé pour un épisode dépressif sévère débute généralement par l'introduction d'un ISRS ou d'un IRSN, avec une titration prudente et une surveillance étroite en raison de la sensibilité accrue de cette population. Les posologies initiales sont souvent réduites de moitié par rapport à celles utilisées chez l'adulte jeune, et le délai de réévaluation de l'efficacité du traitement est prolongé pour tenir compte du métabolisme plus lent chez les personnes âgées. Les antidépresseurs tricycliques, bien qu'efficaces, sont réservés

aux situations où les autres options ont échoué, et leur utilisation chez les personnes de plus de 75 ans est fortement déconseillée en raison des risques accrus de mauvaise tolérance [53].

En cas d'inefficacité de la monothérapie, plusieurs stratégies peuvent être envisagées, telles que l'augmentation des doses ou l'association avec un autre antidépresseur ou une autre classe de médicaments [54]. Une méta-analyse a souligné le bénéfice potentiel de telles associations, notamment avec des antipsychotiques atypiques, du lithium, des hormones thyroïdiennes, ou encore des agents dopaminergiques, pour améliorer les taux de réponses [55]. Toutefois, ces stratégies augmentent significativement le risque d'effets indésirables, en particulier chez les patients âgés, qui présentent souvent des comorbidités et sont plus vulnérables aux interactions médicamenteuses.

C'est le schéma qui a été suivi dans notre cas clinique, où plusieurs lignes d'antidépresseurs ont été tentées et combinées (Sertraline, puis Venlafaxine et Mirtazapine) avant de recourir à un antidépresseur tricyclique (Clomipramine). Cependant, cette pratique courante d'essayer d'un tricyclique avant de discuter de l'ECT ne semble pas toujours adaptée aux spécificités des patients âgés polypathologiques ou fragiles. Malgré cela, cette exigence persiste souvent par respect d'un protocole insuffisamment adapté aux patients âgés. Or, elle peut entraîner non seulement une perte de temps précieux pour le patient, mais aussi un risque de dégradation de son état général en raison d'une mauvaise tolérance, comme cela a été observé chez notre patiente. Cette situation peut, en fin de compte, compromettre les chances d'accéder à l'ECT au moment opportun.

On pourrait donc émettre l'hypothèse d'un schéma de soin mieux adapté pour les patients âgés, permettant un recours plus précoce à l'ECT dans le parcours thérapeutique. Ce choix pourrait ne pas reposer uniquement sur le nombre de lignes de traitement essayées, mais sur une évaluation globale du patient, tenant compte de l'impact de la dépression sur son fonctionnement général et son quotidien, mais également sur le risque vital potentiel associé. Cette évaluation pourrait être renforcée par des décisions interdisciplinaires, impliquant psychiatres, gériatres et anesthésistes.

Par ailleurs, il est pertinent de se demander si la kétamine ne pourrait pas être intégrée dans ce parcours de soin, soit comme alternative, soit en attendant la mise en place de l'ECT, notamment lorsque cette dernière est contre-indiquée, difficilement accessible dans un délai raisonnable, mal tolérée, ou refusée par le patient. Si les résultats des futures études continuent d'être favorables, la kétamine pourrait être envisagée comme une alternative à l'ECT, à proposer aux patients en fonction de la faisabilité en pratique clinique, de l'évaluation rigoureuse de la balance bénéfice-risque et de leur préférence éventuelle. En outre, il serait crucial de considérer l'impact médico-économique de cette approche, tant pour le patient que pour la société.

Enfin, l'introduction de la kétamine dans le parcours de soin, en tant qu'alternative ou complément à l'ECT, doit également s'accompagner d'une attention particulière à la continuité des soins et au suivi à long terme. La nature de la kétamine, avec ses effets rapides mais parfois transitoires, nécessite une surveillance rapprochée pour évaluer son efficacité durable et identifier d'éventuels effets indésirables. Il serait pertinent de développer des protocoles spécifiques de suivi post-traitement pour s'assurer que l'amélioration clinique obtenue avec la kétamine se maintienne dans le temps, et de déterminer quelles associations maintenir avec les antidépresseurs. Ce suivi devrait inclure une évaluation régulière de l'état psychologique, physique et du niveau de dépendance du patient, ainsi qu'une réévaluation de la stratégie thérapeutique globale. En intégrant ces aspects dans le protocole de soin, on pourrait maximiser les bénéfices de la kétamine tout en minimisant les risques, garantissant ainsi une prise en charge optimale pour les patient âgés souffrant de dépression résistante.

CONCLUSION

La dépression sévère résistante constitue un enjeu majeur de la prise en charge psychiatrique contemporaine, particulière pour les personnes âgées. Les particularités liées à l'âge, telles que les comorbidités et le risque accru de mauvaise tolérance aux traitements, nécessitent une adaptation spécifique des parcours de soins. Le cas clinique présenté illustre à la fois les défis rencontrés chez les patients âgés fragiles et les limites des pratiques cliniques traditionnelles, souvent basées sur l'expérience des patients plus jeunes.

Le développement de thérapies alternatives telles que la kétamine offre une opportunité précieuse pour réévaluer les protocoles thérapeutiques en place. En s'éloignant des voies classiques monoaminergiques, la kétamine pourrait représenter une alternative potentielle à l'ECT, bien que cette hypothèse nécessite des validations supplémentaires.

Des recherches futures seront nécessaires pour évaluer plus précisément l'efficacité de la kétamine chez les patients âgés, en mettant en place des protocoles de traitement et de suivi spécifiquement adaptés à leurs besoins. Par ailleurs, des concertations entre psychogéiatres, psychiatres et autres spécialistes impliqués pourraient permettre de développer des protocoles de soins plus adaptés, en tenant compte des données issues de la littérature et des particularités des patients âgés.

En poursuivant ces efforts de recherche et de collaboration, nous pourrions améliorer significativement la qualité des soins et l'efficacité des traitements pour les patients âgés souffrant de dépression sévère résistante.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 20 août 2024]. Disponible sur: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/2/2023_2_1.html
- [2] Bosco-Levy P, Grelaud A, Blin P, Astruc B, Falissard B, Llorca PM, et al. Fréquence de la dépression résistante en France - Étude à partir des données du Système national des données de santé. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 juin 2019;67:S199-200
- [3] Tayaa S, Berrut G, Seigneurie AS, Hanon C, Lestrade N, Limosin F, et al. Diagnostic et prise en charge de la dépression chez le sujet âgé [Diagnosis and management of depression in the elderly].
- [4] Sivertsen H, Bjørkløf GH, Engedal K, Selbæk G, Helvik AS. Depression and Quality of Life in Older Persons: A Review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;40(5-6):311-39.
- [5] Schulz R, Drayer RA, Rollman BL. Depression as a risk factor for non-suicide mortality in the elderly. *Biol Psychiatry*. 1 août 2002;52(3):205-25.
- [6] Romanelli J, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC. The Significance of Depression in Older Patients After Myocardial Infarction. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(5):817-22.
- [7] Da Silva SA, Scazufca M, Menezes PR. Population impact of depression on functional disability in elderly: results from "São Paulo Ageing & Health Study" (SPAH). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1 mars 2013;263(2):153-8.
- [8] Lleshi V, Bizzozzero T. La dépression du sujet âgé. *Rev Med Suisse*. 9 sept 2009;216(32):1785-9.
- [9] Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds III CF, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. sept 2008;10(3):345-57.
- [10] Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub*. sept 2018;30(3):273-84.
- [11] Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, Ameral VE, Nelson JC, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*. déc 2011;72(12):1660-8.
- [12] Subramanian S, Lopez R, Zorumski CF, Cristancho P. Electroconvulsive therapy in treatment resistant depression. *J Neurol Sci*. 15 mars 2022;434:120095.
- [13] Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. mars 2016;22(3):238-49.

- [14] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie. Paris;1998
- [15] Semkovska M, McLoughlin DM. Objective Cognitive Performance Associated with Electroconvulsive Therapy for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*. 15 sept 2010;68(6):568-77.
- [16] Sauvaget A, Bulteau S, Gaillard R, Laurin A. Efficacité et tolérance de l'électroconvulsivothérapie en psychiatrie, une mise au point. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 1 avr 2023;207(4):441-9.
- [17] Guo Q, Wang Y, Guo L, Li X, Ma X, He X, et al. Long-term cognitive effects of electroconvulsive therapy in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*. 1 janv 2024;331:115611.
- [18] Van Diermen L, Van den Ameele S, Kamperman AM, Sabbe BCG, Vermeulen T, Schrijvers D, et al. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. févr 2018;212(2):71-80.
- [19] O'Connor MK, Knapp R, Husain M, Rummans TA, Petrides G, Smith G, et al. The influence of age on the response of major depression to electroconvulsive therapy: a C.O.R.E. Report. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9(4):382-90.
- [20] Quentin S, Voyer M, Daniel ML, Rachid F, Paillard C, Wassouf I, et al. Intérêt de l'électroconvulsivothérapie (ECT) chez les sujets âgés souffrant d'une pathologie démentielle : une revue de la littérature. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 1 oct 2010;10(59):204-14.
- [21] Gálvez V, Li A, Oxley C, Waite S, De Felice N, Hadzi-Pavlovic D, et al. Health Related Quality of Life after ECT for depression: A study exploring the role of different electrode-placements and pulse-widths. *Journal of Affective Disorders*. 1 déc 2016;206:268-72.
- [22] Lecarpentier P. Le recours à l'électroconvulsivothérapie en France : des premières données nationales qui soulignent des disparités importantes. *Questions d'économie de la santé* n°267 ; Avril 2022.
- [23] Yroni A, Blanc O, Anguill L, Arbus C, Boudieu L, Patoz MC, et al. Adherence to clinical practice guidelines for using electroconvulsive therapy in elderly depressive patients. *BMC Psychiatry*. 3 juill 2024;24:487.
- [24] JNJ.com [Internet]. 2019 [cité 20 août 2024]. Janssen Announces U.S. FDA Approval of SPRAVATOTM (esketamine) CIII Nasal Spray for Adults with Treatment-Resistant Depression (TRD) Who Have Cycled Through Multiple Treatments Without Relief. Disponible sur: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/janssen-announces-u-s-fda-approval-of-spravatotm-esketamine-ciii-nasal-spray-for-adults-with-treatment-resistant-depression-trd-who-have-cycled-through-multiple-treatments-without-relief>
- [25] Krystal JH, Kaye AP, Jefferson S, Girgenti MJ, Wilkinson ST, Sanacora G, et al. Ketamine and the neurobiology of depression: Toward next-generation rapid-acting

antidepressant treatments. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 5 dec 2023;120(49):e2305772120.

[26] Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. mars 2016;22(3):238-49.

[27] Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 1 janv 2021;278:542-55.

[28] Le Daré B, Pelletier R, Morel I, Gicquel T. Histoire de la kétamine : une molécule ancienne qui a toujours la cote. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 1 janv 2022;80(1):1-8.

[29] Lijffijt M, Murphy N, Iqbal S, Green CE, Iqbal T, Chang LC, et al. Identification of an optimal dose of intravenous ketamine for late-life treatment-resistant depression: a Bayesian adaptive randomization trial. *Neuropsychopharmacology*. avr 2022;47(5):1088-95.

[30] Abram SV, Roach BJ, Fryer SL, Calhoun VD, Preda A, van Erp TGM, et al. Validation of ketamine as a pharmacological model of thalamic dysconnectivity across the illness course of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2022;27(5):2448-56.

[31] Włodarczyk A, Cubała WJ, Gałuszko-Węgielnik M, Szarmach J. Dissociative symptoms with intravenous ketamine in treatment-resistant depression exploratory observational study. *Medicine (Baltimore)*. 23 juill 2021;100(29):e26769.

[32] Riva-Posse P, Reiff CM, Edwards JA, Job GP, Galendez GC, Garlow SJ, et al. Blood pressure safety of subanesthetic ketamine for depression: A report on 684 infusions. *J Affect Disord*. 15 août 2018;236:291-7.

[33] Behlke LM, Lenze EJ, Carney RM. The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases. *CNS Drugs*. nov 2020;34(11):1133-47.

[34] 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.

[35] 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.

[36] 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.

[37] Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A, et al. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 1 mai 2019;176(5):401-9.

- [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. *Am J Psychiatry*. 1 août 2016;173(8):816-26.
- [39] Phillips JL, Norris S, Talbot J, Hatchard T, Ortiz A, Birmingham M, et al. Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. mars 2020;45(4):606-12.
- [40] Fu DJ, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry*. 12 mai 2020;81(3):19m13191.
- [41] Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 1 janv 2021;24(1):22-31.
- [42] McIntyre RS, Carvalho IP, Lui LMW, Majeed A, Masand PS, Gill H, et al. The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 1 nov 2020;276:576-84.
- [43] Anand A, Mathew SJ, Sanacora G, Murrrough JW, Goes FS, Altinay M, et al. Ketamine versus ECT for Nonpsychotic Treatment-Resistant Major Depression. *New England Journal of Medicine*. 21 juin 2023;388(25):2315-25.
- [44] Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry*. févr 2020;28(2):121-41.
- [45] Chun CT, Seward K, Patterson A, Melton A, MacDonald-Wicks L. Evaluation of Available Cognitive Tools Used to Measure Mild Cognitive Decline: A Scoping Review. *Nutrients*. 8 nov 2021;13(11):3974.
- [46] Limosin F, Manetti A, René M, Schuster JP. Dépression du sujet âgé : données épidémiologiques, aspects cliniques et approches thérapeutiques spécifiques. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 1 oct 2015;15(89):256-61.
- [47] Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P, et al. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry*. 28 avr 2020;81(3):10773.
- [48] Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 août 2024]. SPRAVATO 28 mg (épisode dépressif caractérisé modéré à sévère). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3298608/fr/spravato-28-mg-episode-depressif-caracterise-modere-a-severe

- [49] Krishnan KRR, DeLong M, Kraemer H, Carney R, Spiegel D, Gordon C, et al. Comorbidity of depression with other medical diseases in the elderly. *Biological Psychiatry*. 15 sept 2002;52(6):559-88.
- [50] Lindblad AJ, Clarke JA, Lu S. Antidepressants in the elderly. *Can Fam Physician*. mai 2019;65(5):340.
- [51] Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. juin 2015;14(2):119-36
- [52] Santandreu J, Caballero FF, Gómez-Serranillos MP, González-Burgos E. Association between tricyclic antidepressants and health outcomes among older people: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 188 (2024) 108083
- [53] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bon usage des médicaments dans le traitement des troubles anxieux et dépressifs de l'adulte - recommandations [Internet]. [cité 24 août 2024]. Disponible sur: [https://archive.anism.sante.fr/Dossiers/Traitements-par-antidepressseurs/Traitement-par-antidepressseurs/\(offset\)/0](https://archive.anism.sante.fr/Dossiers/Traitements-par-antidepressseurs/Traitement-par-antidepressseurs/(offset)/0)
- [54] Thomas P, Hazif-Thomas C. Dépression résistante aux traitements chez les personnes âgées. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 4 juill 2024 NPG-101102
- [55] Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 1 avr 2022;302:385-400

AUTEUR(E) : Nom : DUPEZ

Prénom : Virginie

Date de soutenance : 19 septembre 2024

Titre de la thèse : Dépression résistante chez la personne âgée : quelle place pour la kétamine ?

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Psychiatrie

DES : Psychiatrie

Mots-clés : Kétamine ; Électroconvulsivothérapie ; Personne âgée ; Dépression résistante

Résumé : La dépression résistante chez les personnes âgées est une pathologie dont le diagnostic et la prise en charge sont complexifiés par les spécificités propres à cette population. À travers l'analyse détaillée d'un cas clinique, ce travail met en lumière les nombreux défis et obstacles rencontrés dans le traitement de cette pathologie. Après avoir examiné les caractéristiques de l'ECT, actuellement le traitement de référence après l'échec des antidépresseurs, nous explorerons celles de la kétamine, en analysant leurs mécanismes d'action, leurs indications et contre-indications, leurs effets indésirables, ainsi que les particularités liées à l'âge et l'impact médico-économique de ces traitements. Enfin, ce travail propose une réflexion sur dans le parcours de soin global des patients âgés et sur l'intégration de la kétamine dans ce parcours en évaluant son potentiel en tant qu'alternative ou complément à l'ECT. L'objectif de ce travail est de contribuer à l'amélioration des protocoles thérapeutiques pour mieux répondre aux besoin spécifiques des personnes âgées souffrant de dépression résistante.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Guillaume VAIVA

Assesseurs : Madame le Docteur Tilila LAKHSASSI

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean ROCHE