



La Kétamine, un antidépresseur méconnu en soins palliatifs?

Dr Antoine Lemaire

Équipe Mobile de Soins de Support & Palliatifs
Centre Hospitalier de Valenciennes, France

Déclaration de conflits d'intérêt réels ou potentiels

Nom du conférencier/modérateur : Dr Antoine Lemaire



Je n'ai aucun conflit d'intérêt réels ou potentiel en lien avec le contenu de cette présentation

Dépression en situation palliative

- **Méta-analyse de 46 études :**
 - Prévalence médiane de dépression : **29%**
 - Prévalence des Episodes Dépressifs Majeurs : **15%**
- Méthodologie la plus utilisée dans les études : auto-évaluation via l'échelle **Hospital Anxiety & Depression Scale** (14 items : 7 anxiété/7 dépression ; exclut les symptômes physiques. >10 : état anxieux ou dépression certains)
- **Dépression en situation palliative associée à :**
 - Incapacité fonctionnelle, asthénie et douleur
 - Pronostic davantage défavorable
 - Mortalité majorée



HOTOPF M. ; CHIDGEY J. ; ADDINGTON-HALL J. ; LAN LY K. Depression in advanced disease: a systematic review. Part 1. Prevalence and case finding. Palliative medicine 2002, vol. 16, no2, pp. 81-97.

Rayner L, Higginson IJ, Price A, Hotopf M. The Management of Depression in Palliative Care: European Clinical Guidelines. London: Department of Palliative Care, Policy & Rehabilitation. European Palliative Care Research Collaborative ; 2010



Prévention

« Good palliative care is of itself a key strategy for preventing depression at the end of life. Palliative care integrates physical, psychological, social and spiritual care to control symptoms and distress and optimise quality of life. »

➔ In fine : qualité de vie recherchée



Rayner L, Higginson IJ, Price A, Hotopf M. The Management of Depression in Palliative Care: European Clinical Guidelines. London: Department of Palliative Care, Policy & Rehabilitation. European Palliative Care Research Collaborative ; 2010



Détection, Evaluation & Diagnostic: Recommandations européennes

1. **Détection** : symptômes au quotidien
 - Non spécifiques (asthénie, insomnie, 📉 appétit etc.) : dépression, maladie ou traitement
 - Attention à l'interprétation du non verbal (ex : 📉 mouvements, 📉 expressions etc.)
 - Intégrer les dimensions socio-culturelles
2. **Evaluation** : approche complexe, possibilité d'utiliser des outils d'évaluation (ex : HADS) y compris échelles d'évaluation des symptômes (ex : Edmonton Symptom Assessment Scale, Palliative Care Outcome Scale) ou de la qualité de vie (ex : EORTC QLQ)
3. **Diagnostic** :
 - Critères diagnostiques (ex : DSM-IV)
 - Elimination diagnostics différentiels : démence, confusion, iatrogénie (corticostéroïdes, opioïdes etc.), symptômes en lien avec la pathologie (ex : HTIC) ou non (hypothyroïdie etc.), tristesse appropriée
 - Considérer les facteurs favorisant de dépression : physiques (symptômes non contrôlés), biologiques, métaboliques, psychologiques, sociaux, manque d'information etc.
 - Evaluer la sévérité, le risque de passage à l'acte, si besoin faire appel au psychiatre

Critères de diagnostic de la dépression selon le DSM-IV

- **Au moins un des deux symptômes suivants :**
 1. Humeur dépressive
 2. Perte d'intérêt ou de plaisir (anhédonie)
- **Plus, au moins quatre des symptômes suivants:**
 1. Sentiment de dévalorisation, de culpabilité excessives ou inappropriées
 2. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision
 3. Pensées de mort récurrentes (pas seulement peur de mourir), idées suicidaires récurrentes
 4. Agitation ou ralentissement psychomoteur
 5. Troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie)
 6. Fatigue ou perte d'énergie
 7. Perte ou gain de poids significatif

Soit au moins 5 symptômes sur 9 durant depuis au moins deux semaines

→ Episode Dépressif Majeur (EDM)

Recommandations européennes : résumé

- R1 : communication praticien/patient
- R2 : information de qualité du patient ; respect de sa volonté
- R3 : optimisation des soins de support par recours aux spécialistes du soin palliatif
- R4 : prioriser la détection des symptômes d'ordre psychocognitif aux symptômes physiques pour mener au diagnostic
- R5 : participer au dépistage de la dépression chez les patients en situation palliative
- R6 : réévaluation régulière des symptômes pour repérer les éventuels troubles de l'humeur, car population instable

Stratégie thérapeutique

- **Dans tous les cas** : approche anticipée, cohérente, pluri-professionnelle, intégrant l'ensemble des besoins et dimensions psycho-socio-environnementales de la personne
- **Considérer l'ensemble des thérapies** y compris dites « complémentaires » (art-thérapie etc.)
- Traitements antidépresseurs recommandés si :
 - Dépression légère persistante ou ATCD
 - Dépression modérée
 - Dépression sévère
 - Dépression résistante
 - Pronostic vital engagé à court terme
- **Type de traitements recommandés** : IRS en première intention, tricycliques en deuxième intention ou si douleur neuropathique associée

Focus sur l'approche médicamenteuse de la dépression en soins palliatifs



2^e congrès
international francophone
de soins palliatifs

23^e congrès du Réseau de soins
palliatif du Québec

Antidépresseurs tricycliques

- Davantage utilisés dans l'indication douleurs neuropathiques que dans la dépression
- **Mode d'action** : inhibition de la recapture des monoamines (sérotonine et noradrénaline surtout puis dopamine) responsable d'une augmentation de leur concentration dans la fente synaptique, et d'une diminution du nombre de récepteurs à la sérotonine et à la noradrénaline (down régulation)

Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

- Mécanisme d'action **superposable** mais spécifiquement sur la sérotonine
- **Efficacité comparable** mais **tolérance meilleure** (peu d'affinité cholinergique, dopaminergique et histaminique) et moins de risques de surdosage
- Traitements de **référence** actuellement dans la dépression chez les patients atteints d'un cancer et en situation palliative

Problématique

- **Délai d'action thérapeutique sur les troubles thymiques : 3 à 4 semaines minimum**
- (Mais plus rapide sur les symptômes comme l'anxiété ou l'insomnie)
- **Or le facteur temps est un élément majeur en situation palliative**, surtout en cas de dépression sévère ou lorsque le pronostic vital est engagé à court terme
- Or dans la plupart des cas le traitement antidépresseur est encore démarré **tardivement** en situation palliative

Comment gérer le délai d'action des IRS? Quid de la Ritaline*?

- Utilisation de méthylphénidate (Ritaline*) chez les patients atteints de cancers en soins palliatifs
- **Mécanisme d'action sur la dépression** : augmentation de la dopamine synaptique par inhibition de sa recapture (et aussi noradrénaline). Activité IMAO.
- Amphétaminique psychostimulant initialement prescrit dans la dépression et la narcolepsie (années 50).
- Médicament surtout destiné à traiter l'**asthénie** dont l'origine est multifactorielle (dont dépression) et la **sédation induite par les opioïdes**.



USE OF OPIOID ANALGESICS IN THE TREATMENT OF CANCER PAIN: EVIDENCE-BASED RECOMMENDATIONS FROM THE EAPC . Lancet Oncol 2012; 13: e58-e68
Effects of methylphenidate on fatigue and depression: a randomized, double- blind, placebo-controlled trial. Kerr CW, Drake J, Milch RA, Brazeau DA, Skretny JA, Brazeau GA, Donnelly JP. J Pain Symptom Manage. 2012 Jan;43(1):68-77.
Villard M, Laval G, Cornier P, Liatard K. Essai clinique au centre hospitalier universitaire de Grenoble de l'utilisation du méthylphénidate en soins palliatifs. Médecine palliative 2007



La Ritaline* (2)

- **Délai d'action rapide** : dans la semaine et habituellement en 48h. Bon rapport efficacité/tolérance aux doses usuelles, même si ATCD cardiovasculaires. Attention aux ATCD psy (CI : anxiété non contrôlée). Efficacité dose dépendante.
- Pas de consensus sur la durée de traitement, médiane à 6 semaines
- Conditions de prescription restreintes en France

Pereira J, Bruera E. Depression with psychomotor retardation : diagnostic challenges and the use of psychostimulants. J Palliat Med 2001 ; 4 : 15-21.

Arcand M, Hottin P. [Treatment of depression in the elderly. The use of psychostimulants]. Can Fam Physician 1993 ; 39 : 2420-6.

Reich M, Razavi D. Place des amphétamines en cancérologie : une revue de la littérature. Bull Cancer 1996 ; 83 : 891-900

Psychostimulants : a therapeutic alternative in thymic and obsessive compulsive disorders (second part) V. Samain. Rev Med Brux - 2004



Focus sur la Kétamine comme antidépresseur d'action rapide



2^e congrès
international francophone
de soins palliatifs

23^e congrès du Réseau de soins
palliatif du Québec

Kétamine : propriétés

- **Anesthésique général** utilisé à partir des années 60 (préservation de la ventilation spontanée, du réflexe de déglutition et de la stabilité hémodynamique. Bronchodilatateur). **Utilisation possible pour la sédation en soins palliatifs.**
- Dans les années 90 : travaux sur **l'analgésie**. Effet **anti-nociceptif et anti-hyperalgésique**. Indiqué dans les douleurs neuropathiques, les douleurs d'origine néoplasique (association synergique aux morphiniques, notion d'épargne), l'hyperalgésie aux morphiniques et les douleurs rebelles (ischémie, etc.). **Manque de preuves en soins palliatifs et douleur cancéreuse, voire controverses actuelles**
- **2010 : études sur l'effet antidépresseur rapide de la kétamine**



Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD003351. DOI: 10.1002/14651858.CD003351.pub2.

Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, Plummer J, Eckermann S, Agar M, Spruyt O, Rowett D, Currow DC. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 10;30(29):3611-7. doi: 10.1200/JCO.2012.42.1081. Epub 2012 Sep 10

Ketamine analgesic effect by continuous intravenous infusion in refractory cancer pain: considerations about the clinical research in palliative care. Salas S, Frasca M, Planchet-Barraud B, Burucoa B, Pascal M, Lapiana JM, Hermet R, Castany C, Ravallec F, Loundou A, Auquier P, Duffaud F, Baumstarck K. *J Palliat Med*. 2012 Mar;15(3):287-93. doi: 10.1089/jpm.2011.0353. Epub 2012 Feb 15.



Kétamine : mécanisme d'action

- Antagoniste des récepteurs **NMDA** (impliqués dans la transmission de la douleur et dans les processus cognitifs) : inhibiteur non compétitif du **glutamate**, surtout au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal
- Action sur le système cholinergique (inhibition récepteurs)
- Inhibition recapture catécholamines
- Action sur les récepteurs opiacés (agoniste mu & kappa)

Éléments de pharmacocinétique

- Action rapide (<15 min)
- Très liposoluble
- Demi-vie d'élimination courte (<2h)
- Peut s'accumuler en cas d'administration continue ou d'injections répétées
- Utilisable en voie IV, SC, IM, sublinguale, intra-rectale, intra-nasale, épidurale

Kétamine et dépression : les études

- **Réduction significative versus placebo des scores de dépression** (échelle d'Hamilton d'hétéro-évaluation sur 21 critères) au bout de **2 heures** et à **effet rémanent durant 24h à au moins une semaine** (35%). 71% des patients étaient répondeurs et 29% ont montré des signes de rémission à 24h
- Posologie 0,5 mg/kg en perfusette IV UNIQUE
- Etude menée après sevrage médicamenteux en psychotropes durant deux semaines (dépression sévère)



Carlos A. Zarate, Jr, MD; Jaskaran B. Singh, MD; Paul J. Carlson, MD; Nancy E. Brutsche, MSN; Rezvan Ameli, PhD; David A. Luckenbaugh, MA; Dennis S. Charney, MD; Hussein K. Manji, MD, FRCPC
A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression



Kétamine et dépression : les études

- Réduction rapide (40 min) et significative versus placebo des scores de dépression en cas de trouble bipolaire. Rémanence significative au delà de trois jours.
- Réduction des scores de suicidalité à partir de 40 minutes après injection unique de kétamine IV, restant significatifs 4 heures après injection (impact également sur l'anxiété) en cas d'EDM résistant aux traitements

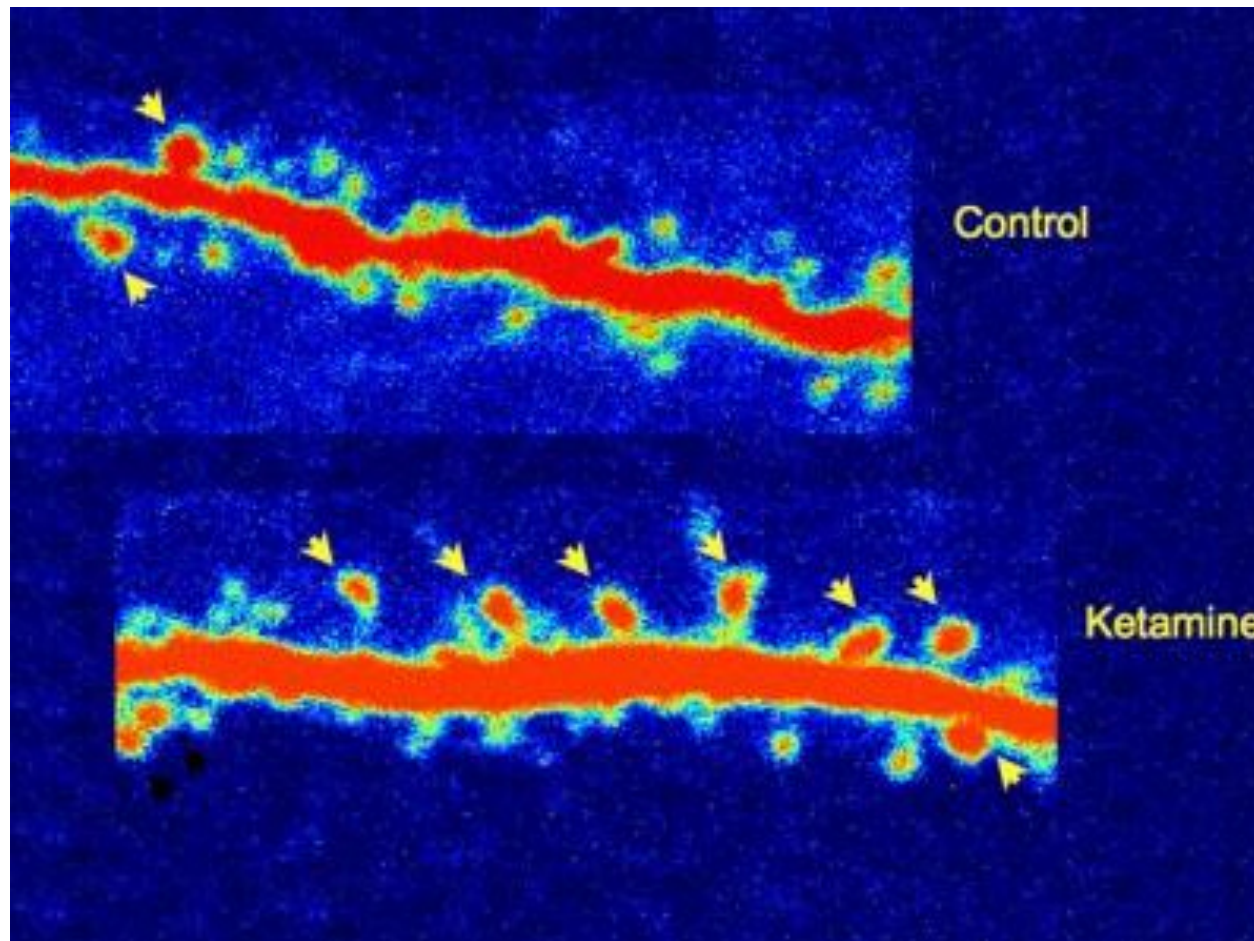
Nancy Diazgranados, MD, MS; Lobna Ibrahim, MD; Nancy E. Brutsche, MSN; Andrew Newberg, MD; Phillip Kronstein, MD; Sami Khalife, MD; William A. Kammerer, MD; Zenaide Quezado, MD; David A. Luckenbaugh, MA; Giacomo Salvatore, MD; Rodrigo Machado-Vieira, MD, PhD; Hussein K. Manji, MD, FRCP; Carlos A. Zarate Jr, MD. A Randomized Add-on Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression

Nancy DiazGranados, MD, MS, Lobna Ibrahim, MD, Nancy Brutsche, MSN, Rezvan Ameli, PhD, Ioline D Henter, MA, David A Luckenbaugh, MA, Rodrigo Machado-Vieira, MD, PhD, and Carlos A Zarate Jr, MD. Rapid Resolution of Suicidal Ideation after a Single Infusion of an NMDA Antagonist in Patients with Treatment-Resistant Major Depressive Disorder



Kétamine et dépression : les études

- La plupart des antidépresseurs classiques agissent via le système serotoninergique, mais la kétamine via le système glutamatergique
- La dépression chronique cause l'appauvrissement des synapses neuronales
- Chez le rat, une petite dose de kétamine active rapidement l'enzyme mTOR qui active les connections neuronales (synapses). Les antidépresseurs classiques n'activent pas cette enzyme.



En haut : rat “contrôle” (peu de synapses)
 En bas: développement rapide de synapses après injection de
 kétamine (cortex préfrontal)



mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, Li XY, Aghajanian G, Duman RS. *Science*. 2010 Aug 20;329(5994):959-64. PMID: 20724638

2^e congrès
 international francophone
 de soins palliatifs
 23^e congrès du Réseau de soins
 palliatif du Québec

Quelles conclusions?

- Les IRS stimulent la naissance de nouveaux neurones au niveau de l'hippocampe (**neurogénèse**)
- La kétamine stimule les connexions neuronales existantes dans le cortex préfrontal plus directement et rapidement (**synaptogénèse**)
- **Complémentarité de mécanisme et d'unité temporelle**

Réflexions soulevées par ces études

- Modèle clinico-radio-biologique **cohérent** même si tout n'est pas élucidé notamment :
 - **Facteurs prédictifs de réponse** car variabilité inter-individuelle
 - **Facteurs prédictifs de la périodicité/rémanence** de la molécule
- Action antidépressive si prescription en continu à plus hautes doses? Rôle dans l'amélioration de nos patients douloureux?
- Véritable buzz actuel dans le monde de la psychiatrie, y compris relayé par les médias

Perspectives en soins palliatifs?

- Molécule non mentionnée dans les recommandations actuelles en soins palliatifs
- Protocole de prescription initiale simultanée IRS & Kétamine en cas de dépression sévère
- Posologies de kétamine : 0,5mg/kg/j en perfusettes IV discontinues. Périodicité des injections à définir (y compris en impliquant le patient) selon rémanence d'action
- Durée de la prescription de kétamine? Intérêt de poursuivre deux molécules complémentaires
- Questions éthiques soulevées : l'amélioration très rapide d'un patient dépressif chronique peut poser problème

Etudes à mener en soins palliatifs!

- Au Centre Hospitalier de Valenciennes :
 - Kétamine couplée IRS d'emblée
 - Utilisation flash (seule ou associée)
- Nécessité études randomisées, multicentriques VS placebo

Merci de votre attention

Mail : lemaire-a@ch-valenciennes.fr



Equipe Mobile de
Soins de Support et Palliatifs



Fédération de **Cancérologie**
du Centre Hospitalier de Valenciennes

2^e congrès
international francophone
de soins palliatifs

23^e congrès du Réseau de soins
palliatif du Québec