****

**La kétamine versus l’électroconvulsivothérapie pour la dépression résistante : une analyse secondaire d'un essai clinique randomisé.**

**Introduction :**

Le trouble dépressif majeur (TDM) touche jusqu'à un adulte sur trois, dont certains développent une dépression résistante au traitement (DRT), définie par un manque d'amélioration après deux ou plusieurs traitements antidépresseurs. Les patients atteints de DRT présentent une charge de maladie plus élevée, un risque accru d'automutilation et une mortalité toutes causes confondues plus importante. Moins de 20 % d'entre eux atteignent une rémission avec les antidépresseurs usuels, ce qui les conduit parfois à des interventions comme la thérapie électroconvulsive (ECT), reconnue comme très efficace pour la DRT, ou à l'utilisation de la kétamine, un anesthésique dont un énantiomère a été approuvé pour cette indication en 2019.

L'essai ELEKT-D a comparé l'efficacité de la kétamine intraveineuse à celle de l'ECT chez 403 patients non psychotiques souffrant de DRT. Les résultats ont montré un taux de réponse de 55,4 % avec la kétamine contre 41,2 % pour l'ECT. Cependant, des incertitudes subsistent pour les cliniciens et les patients concernant le choix entre ces deux traitements. L'étude a donc cherché à identifier des caractéristiques patient susceptibles de prédire une meilleure réponse au traitement. Les analyses de sous-groupes ont examiné plusieurs variables (âge, sexe, race, le statut d'admission, comorbidités, le site de l’étude et le sous-type de dépression (mélancolique ou non mélancolique) sans trouver d'interactions significatives. Une analyse secondaire de l'essai vise à explorer plus en profondeur ces facteurs liés à l'amélioration du traitement.

**Méthodes de l'Étude ELEKT-D**

L'essai ELEKT-D a comparé l'électroconvulsivothérapie (ECT) et la kétamine dans le traitement de la DRT. Cet essai multicentrique s'est déroulé entre 2017 et 2022, incluant des patients déprimés âgés de 21 à 75 ans répondant aux critères du DSM-5 pour la dépression majeure sans caractéristiques psychotiques, avec un épisode dépressif d'au moins 4 semaines et un score MADRS supérieur à 20. Les participants ont été recrutés dans 5 sites académiques après avoir obtenu leur consentement éclairé.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir soit l'ECT, soit des perfusions de kétamine sur une période de 3 semaines. Le traitement par kétamine consistait en 6 perfusions (0,5 mg/kg) administrées sur 40 minutes, deux fois par semaine. Ceux assignés à l'ECT ont reçu 9 séances d'ECT (3 par semaine) avec des impulsions unilatérales ultrabrèves. Les ajustements de dose et de technique étaient possibles en fonction des indications cliniques pour les deux traitements.

Les patients éligibles présentaient une dépression modérée à sévère (score MADRS > 20) et un historique de réponse inadéquate à au moins deux essais d'antidépresseurs. Ils devaient avoir un score MoCA ≥ 18 (indiquant une cognition préservée) et un score ≤ 5 à l'échelle de Young Mania Rating, excluant ainsi les patients présentant des symptômes maniaques. Les principaux critères d'exclusion incluaient un diagnostic de trouble bipolaire, de schizophrénie, de déficience intellectuelle, ou de contre-indications cliniques à l'ECT ou à la kétamine, ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes, ou encore les patients souffrant de troubles neurologiques sévères.

Le critère principal de l'étude était l'amélioration des symptômes dépressifs, évaluée par le QIDS-SR16 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self-Report), avec une diminution d'au moins 50 % des scores par rapport à la ligne de base. La rémission était définie par un score ≤ 5 sur le QIDS-SR16 et ≤ 10 sur la MADRS. Les évaluations cognitives incluaient le MoCA (Montreal Cognitive Assessment) et le Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R) pour mesurer la mémoire. Les participants ont également été suivis pour des paramètres de tolérance au traitement et d'effets indésirables. Des tests cognitifs ont été administrés au début et à la fin du traitement, sous la supervision d'un neuropsychologue.

Des modèles à effets mixtes pour mesures répétées ont été utilisés pour analyser les changements des symptômes au fil du temps, ajustés selon les sites et les participants. Les résultats ont également été analysés selon divers facteurs comme la sévérité de la dépression à la ligne de base, le fonctionnement cognitif, l'indice de masse corporelle (IMC), l'historique de tentative de suicide, et l'utilisation de médicaments comme les benzodiazépines ou les antipsychotiques atypiques. Des analyses par tests de rang de Wilcoxon ont été effectuées pour les résultats binaires. Le niveau de signification a été fixé à 0,05.

L'étude a exploré les associations entre certaines caractéristiques de base et l'amélioration sous ECT ou kétamine, y compris le niveau cognitif prémorbide (évalué par le NAART-35), la sévérité de la dépression, la présence de troubles anxieux, l'obésité, et le statut hospitalier des patients au début du traitement.

**Résultats :**

L'étude a inclus 365 participants, avec un âge moyen de 46 ans (écart-type : 14,5). Parmi eux, 52,3 % étaient des femmes et la majorité étaient blancs (81,4 %). Les participants ont été répartis en deux groupes : 195 dans le groupe de traitement à la kétamine (53,4 %) et 170 dans le groupe de l'électroconvulsivothérapie (ECT) (46,6 %).

L'analyse a révélé que les scores de dépression (QIDS-SR16) au départ et le statut d'hospitalisation au premier traitement étaient significativement associés à l'amélioration avec la kétamine comparativement à l'ECT. Les participants avec une dépression modérément sévère ou sévère (QIDS-SR16 ≥ 13) ont montré une plus grande réduction des scores de dépression avec la kétamine, tandis que ceux avec une dépression très sévère (QIDS-SR16 > 20) ont obtenu de meilleurs résultats avec l'ECT dans la 2eme semaine. Les résultats de l'amélioration étaient similaires entre les deux groupes à la fin de la période de traitement de trois semaines. Les participants ambulatoires ont bénéficié davantage de la kétamine, tandis que ceux hospitalisés ont eu de meilleurs résultats avec l'ECT.

Des interactions significatives ont été observées dans les analyses, indiquant que les participants avec un score d'intelligence prémorbide plus élevé et ceux présentant un trouble de stress post-traumatique comorbide avaient de meilleurs résultats avec l'ECT. De plus, les individus ayant un rappel altéré au test de mémoire ont montré une plus grande réduction des symptômes au cours du traitement, bien que leurs niveaux aient été similaires à ceux des participants sans altération du rappel à la fin.

**Comparaison des Effets Thérapeutiques**

Les deux traitements ont montré une réduction des symptômes de dépression à la fin du traitement. Toutefois, il n'y avait pas d'interaction significative entre le type de traitement et le temps. Cela suggère que, bien que les traitements puissent avoir des profils d'efficacité différents, leur impact global sur les symptômes de dépression est constant au fil du temps. Les taux de réponse et de rémission étaient légèrement plus élevés dans le groupe de la kétamine, avec des taux de réponse estimés à 46,8 % pour le QIDS-SR16 et 44,0 % pour le MADRS, contre 37,1 % et 36,5 % respectivement pour l'ECT. Les taux de rémission étaient également supérieurs dans le groupe de la kétamine, avec 32,0 % (QIDS-SR16) et 32,4 % (MADRS), par rapport à 18,5 % et 20,5 % pour l'ECT.

**Discussion :**

Cette analyse secondaire de l’essai ELEKT-D explore comment adapter le choix entre la kétamine et électroconvulsivothérapie (ECT) chez les patients souffrant de TRD, en identifiant des caractéristiques cliniques prédictives.

Les résultats montrent que la kétamine est plus efficace que l’ECT pour les patients présentant des symptômes modérément sévères à sévères (score QIDS-SR16 ≤ 20) et traités en ambulatoire. Ces observations soulignent une préférence pour la kétamine dans ces sous-groupes de patients, pour lesquels elle pourrait être non seulement cliniquement plus efficace mais aussi logiquement plus adaptée en contexte de soins ambulatoires.

Des caractéristiques spécifiques influencent également la réponse au sein des groupes de traitement. Dans le groupe ECT, une intelligence prémorbide plus élevée, mesurée par le test NAART-35, et la présence d’un trouble de stress post-traumatique (PTSD) comorbide sont associées à une amélioration plus marquée des symptômes dépressifs. De même, un rappel différé faible (test HVLT-R) prédit une amélioration plus rapide de la sévérité des symptômes dès la deuxième semaine, bien que cette différence s’estompe en fin de traitement. Dans le groupe kétamine, un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé est associé à une meilleure réponse thérapeutique, corroborant des études précédentes qui ont montré une sensibilité accrue aux antidépresseurs chez les patients obèses. En revanche, contrairement aux recherches antérieures, la prise concomitante de benzodiazépines ne semble pas affecter la réponse à la kétamine, potentiellement en raison de l’absence de suivi sur les doses exactes de benzodiazépines dans cette étude.

Ces résultats apportent des éléments importants pour la prise de décision thérapeutique personnalisée en TRD. Les cliniciens peuvent privilégier la kétamine pour les patients modérément sévères à sévères et les ambulatoires, en intégrant aussi les éléments cognitifs et physiques du patient pour mieux prédire l’efficacité des traitements. Une évaluation cognitive préalable (NAART-35) et la mesure de l’IMC peuvent donc contribuer à orienter le choix du traitement de manière plus individualisée, optimisant les chances de réussite tout en tenant compte des préférences et des risques potentiels pour le patient.

Cette étude met en évidence des pistes prometteuses pour personnaliser le traitement de la TRD avec la kétamine ou l’ECT. Cependant, pour confirmer ces orientations et optimiser leur mise en œuvre clinique, des recherches complémentaires sont nécessaires, notamment avec des protocoles intégrant des biomarqueurs et une population plus diversifiée. L’approfondissement de ces analyses permettrait une véritable avancée vers une psychiatrie de précision, où les choix thérapeutiques pourraient s’adapter de manière optimale aux besoins et au profil unique de chaque patient.

**Conclusion :**

Dans cette analyse secondaire de l'essai clinique randomisé ELEKT-D, il a été observé que la kétamine entraîne des réductions significatives de la sévérité de la dépression, particulièrement chez les patients ambulatoires et ceux présentant une dépression modérément sévère ou sévère. Ces résultats suggèrent que les médecins devraient prendre en compte ces données lors de la prise de décision partagée concernant le traitement, en comparant l'ECT à la kétamine. Il est également souligné que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer et élargir ces résultats. Cela permettra de mieux orienter le choix thérapeutique optimal pour les patients souffrant de dépression résistante au traitement (TRD) et leurs cliniciens.

Dr Issam Outaik

Centre psychiatrique universitaire

CHU Souss Massa

Octobre 2024