

# Étude TRANSFORM-2 : l'eskétagamine intranasale à dose ajustable combinée à un antidépresseur oral nouvellement initié est-elle efficace et sécuritaire dans le traitement de la dépression résistante ?

Patrick Jean Francesco Deschênes<sup>1\*</sup>, Pharm.D., M.Sc., Cindy Lam<sup>2\*</sup>, Pharm.D., M.Sc., Walid Nahi<sup>3\*</sup>, Pharm.D., M.Sc., Dan Son Nguyen<sup>4\*</sup>, Pharm.D., M.Sc., Philippe Vincent<sup>5,6</sup>, B.Pharm., M.Sc., BCPP

<sup>1</sup>Pharmacien, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacien, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, Hôpital de la Cité-de-la-santé, Laval (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Pharmacien, Institut de cardiologie de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Pharmacien, Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>6</sup>Professeur agrégé de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

\*Patrick Deschênes, Cindy Lam, Walid Nahi et Dan Son Nguyen ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article

Reçu le 25 mai 2020; Accepté après révision par les pairs le 14 octobre 2020

**Titre de l'article :** *Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study.* Am J Psychiatry 2019;176:428-38<sup>1</sup>.

**Auteurs :** Popova V, Dally EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P et coll.

**Commanditaires :** L'étude a été subventionnée par Janssen Research and Development. Certains des auteurs principaux sont des employés de l'entreprise qui commercialise l'eskétagamine en vaporisateur nasal et y détiennent des capitaux propres.

**Cadre de l'étude :** Il est estimé que seulement le tiers des patients atteints de dépression majeure obtiendraient une rémission de leurs symptômes avec un traitement antidépresseur initial et que les chances de rémission diminuent à chaque traitement subséquent<sup>2,3</sup>. Les antidépresseurs nécessitent une utilisation régulière durant un minimum de deux à cinq semaines avant de voir une amélioration des symptômes<sup>4</sup>. Pendant ce temps, le patient est à risque d'avoir un comportement suicidaire, d'abandonner son traitement pour inefficacité et de perdre des acquis psychosociaux, d'où la pertinence de mettre au point une molécule avec un début d'action rapide<sup>4</sup>. La kétamine et l'eskétagamine auraient un effet bénéfique dans le traitement de la dépression grâce à un mécanisme de blocage des récepteurs glutamatergiques de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA)<sup>5</sup>. Dans un essai clinique comparant la kétamine par voie intraveineuse au placebo, une amélioration rapide des symptômes dépressifs a été observée dans le groupe recevant la kétamine, particulièrement chez les patients souffrant de dépression résistante au traitement<sup>6</sup>. En effet, parmi 17 patients recevant la kétamine, 71 % et 29 % d'entre eux ont respectivement atteint une réponse ou une rémission dans les 24 heures suivant la première dose de kétamine, alors que les taux de réponse et de rémission étaient nuls dans le groupe placebo<sup>6</sup>. Malgré son efficacité, la voie intraveineuse est peu pratique pour le traitement des patients en contexte ambulatoire, d'où la pertinence de trouver des voies alternatives, telles que la voie intranasale. La biodisponibilité de la kétamine par voie orale ou sublinguale est faible, soit entre 20 et 30 %, alors qu'elle est de 45 % par voie intranasale<sup>7</sup>. Une étude à répartition aléatoire contrôlée a démontré une réduction rapide des symptômes de dépression en 24 heures suivant l'administration de la kétamine intranasale<sup>8</sup>. L'intérêt de l'eskétagamine, l'énantiomère S de la kétamine, est son affinité supérieure pour le récepteur NMDA, comparativement à l'arkétamine, l'énantiomère R de la kétamine, ce qui permet de plus petites doses et théoriquement moins d'effets indésirables<sup>5</sup>.

**Protocole de recherche :** Il s'agit d'une étude de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique, contrôlée avec comparateur actif, à double insu, comprenant deux groupes de traitement en parallèle, menée d'août 2015 à novembre 2017. L'étude comprenait trois phases : 1) une phase de quatre semaines de dépistage et d'observation prospective durant laquelle la réponse au traitement antidépresseur en cours était évaluée; 2) une phase de traitement de quatre semaines; et 3) une phase de suivi post-traitement pouvant durer jusqu'à 24 semaines. Durant la phase de traitement, le groupe expérimental recevait l'eskétagamine sous forme de vaporisateur nasal, alors que le groupe témoin recevait un placebo. Additionnellement, un traitement par antidépresseur oral, non à l'aveugle, était entrepris en même temps selon un schéma d'augmentation fixe, alors que l'antidépresseur en cours était cessé. Le recrutement a été réalisé dans six sites en République tchèque, neuf en Allemagne, sept en Pologne, sept en Espagne et dix aux États-Unis. L'analyse des données a été réalisée en intention de traiter modifiée.

Pour toute correspondance : Patrick Jean Francesco Deschênes, Centre universitaire de santé McGill, 1001, boulevard Décarie, Montréal (Québec) H4A 3J1, CANADA; Téléphone : 514 341-1934 extension 34027; Courriel : deschenespat@hotmail.com

**Patients :** Les patients admissibles devaient être âgés de 18 à 64 ans et connaître soit un épisode unique (minimalement deux ans), soit une récurrence d'un trouble dépressif caractérisé selon les critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5e édition*, sans caractéristiques psychotiques, confirmé par la *Mini International Neuropsychiatric Interview*<sup>9,10</sup>. Les patients devaient également avoir un score d'au moins 34 au *Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician Rating*, ce qui correspond à une dépression modérée à sévère<sup>11</sup>. De plus, les patients devaient satisfaire à la définition de dépression résistante au traitement, soit une absence de réponse à l'essai adéquat (dose, durée et adhésion) d'au moins deux antidépresseurs durant l'épisode en cours (dont un était observé pendant la phase 1). Les patients devaient aussi être stables médicalement et être en mesure de s'autoadministrer un médicament par voie intranasale. L'admissibilité des patients était évaluée par un psychiatre ou un psychologue indépendant. Celui-ci confirmait la pertinence de l'instauration du traitement antidépresseur prospectif chez le patient grâce aux diverses échelles employées au moment du dépistage, ainsi que son histoire médicale et ses thérapies concomitantes.

Tous les sujets devaient utiliser un moyen de contraception adéquat durant l'étude. Les patients ayant précédemment montré une non-réponse à la kétamine, à l'eskétamine, à l'électroconvulsivothérapie ou aux antidépresseurs en utilisation prospective dans cette étude étaient exclus. Les principaux critères d'exclusion étaient les antécédents de troubles psychotiques ou bipolaires, de certains troubles de personnalité ou neurodéveloppementaux, de trouble obsessionnel-compulsif, de troubles d'utilisation de substances modérés à sévères dans les six derniers mois, de convulsions, d'hypertension artérielle non maîtrisée ou d'idées suicidaires avec plan ou présence de comportements suicidaires récents. L'utilisation de certains médicaments, dont les antipsychotiques, les inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4, les anticoagulants et certains antihypertenseurs, était interdite.

**Interventions :** Les patients ont été répartis aléatoirement, dans un ratio 1:1, par blocs permutés et stratifiés selon le pays et la classe d'antidépresseurs oraux entre le groupe eskétamine (56 ou 84 mg) et le groupe placebo, administrés par voie intranasale deux fois par semaine. Afin de maintenir le double insu, un agent amer a été ajouté au placebo pour simuler le goût de la solution d'eskétamine. Pour dissimuler la dose, tous les patients recevaient six vaporisations composées de produits actifs et de placebos à chaque visite. Les emballages des vaporisateurs nasaux d'eskétamine et de placebo étaient identiques. Pour améliorer la tolérance, l'eskétamine était administrée à 56 mg au jour 1. L'investigateur pouvait ensuite, selon son jugement clinique, augmenter la dose à 84 mg ou rester à 56 mg aux jours 4, 8, 11 et 15, après quoi la dose restait stable. Parallèlement, les patients devaient commencer à prendre un antidépresseur oral choisi par l'investigateur parmi les suivants : duloxétine, escitalopram, sertraline ou venlafaxine à libération prolongée. Selon les auteurs, ces quatre antidépresseurs étaient les plus utilisés au moment de l'étude. Le choix de l'antidépresseur reposait sur le *Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire*, l'histoire médicamenteuse du patient et la disponibilité du médicament dans le pays du participant<sup>12</sup>. Les horaires d'augmentation des doses tout comme les doses cibles étaient prédéterminés.

**Points évalués :** L'objectif primaire d'efficacité était le changement au score *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) entre le jour 1 (référence) et le jour 28 (point final). Le score MADRS permet d'évaluer la gravité des épisodes dépressifs<sup>13</sup>. L'évaluation du score MADRS était faite par téléphone par des évaluateurs indépendants qui ne connaissaient pas les détails du protocole. Les trois objectifs secondaires principaux, analysés de manière séquentielle, étaient les suivants : 1) la proportion de patients avec réponse rapide et soutenue (définie par une réduction minimale de 50 % du score MADRS, maintenue du jour 2 au jour 28); 2) la variation du score *Sheehan Disability Scale* (SDS); et 3) la variation du score *9-item Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) entre le jour 1 et le jour 28. Le SDS est un outil d'autoévaluation qui évalue la déficience fonctionnelle au quotidien et le PHQ-9 est un outil permettant d'évaluer l'intensité des symptômes dépressifs présents chez un individu<sup>14,15</sup>. L'innocuité était évaluée selon les résultats de prises sanguines, d'analyses urinaires, d'exams physiques, d'électrocardiogrammes et les données du *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* permettant d'identifier et d'évaluer les personnes à risque de suicide<sup>16</sup>. Une valeur de référence et un suivi ont été établis pour les signes vitaux, le *Clinician-Administered Dissociative States Scale* (CADSS), un outil d'évaluation des symptômes dissociatifs, et une sous-échelle de quatre items du *Brief Psychiatric Rating Scale* pour mesurer les symptômes psychotiques<sup>17,18</sup>. Les auteurs ont également mis au point un outil, soit le *Clinical Global Assessment of Discharge Readiness*, pour évaluer la capacité du retour à domicile selon la pression artérielle, le niveau de sédation et d'autres effets indésirables 60 minutes et 90 minutes après l'administration du médicament, puis toutes les 15 minutes jusqu'au départ du patient. Des éléments supplémentaires ont été évalués, mais ils ne seront pas discutés dans cet article par souci de concision.

**Résultats :** Parmi les 435 patients évalués, 227 ont été répartis aléatoirement, soit 116 dans le groupe eskétamine et 111 dans le groupe placebo. 114 patients dans le groupe eskétamine et 109 patients dans le groupe placebo ont été évalués puisqu'ils ont reçu au moins une dose de médicament ou de placebo. La majorité des patients (86,8 %) ont complété la phase de traitement en double aveugle de 28 jours. Le nombre de patients qui se sont retirés de la phase de traitement a été de 18 (15,5 %) et de 12 (10,8 %) dans le groupe eskétamine et placebo, respectivement. Les deux groupes étaient comparables en ce qui a trait aux caractéristiques de base, sauf pour la proportion hommes/femmes (42,2 % d'hommes dans le groupe placebo et 34,2 % dans le groupe eskétamine). L'âge moyen des patients était de 45,6 ans et le score MADRS moyen, de 37,1 (dépression sévère).

Une différence statistiquement significative a été observée dans le groupe eskétamine par rapport au placebo pour la diminution du score MADRS au jour 28 (différence de la moyenne des moindres carrés : -4,0; erreur standard : 1,69; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : -7,31 à -0,64;  $p = 0,02$ ). Cette différence était de -3,3 IC 95 % (i. e. IC 95 % : -5,75 à -0,85) au jour 2.

La proportion de sujets ayant eu un début de réponse clinique au jour 2 était plus élevée dans le groupe eskétamine que dans le groupe placebo, mais non statistiquement significative (rapport des cotes 1,79; IC 95 % : 0,57-5,67;  $p = 0,321$ ). Les résultats aux échelles PHQ-9 et SDS n'ont pu être formellement évalués, la séquence hiérarchique ne le permettant que s'il y avait eu une différence significative au premier objectif secondaire clé, ce qui n'a pas eu lieu. Quant à l'évaluation de l'innocuité, les cinq effets indésirables les plus souvent rapportés avec l'eskétamine étaient les suivants : dissociation (26,1 %), nausée (26,1 %), vertige (26,1 %), dysgueusie (24,3 %) et étourdissement (20,9 %). Pour les mêmes effets indésirables, les patients dans le groupe placebo rapportaient des taux nettement inférieurs : dissociation (3,7 %), nausée (6,4 %), vertige (2,8 %), dysgueusie (11,9 %) et étourdissement (4,6 %). Aucun test statistique ne comparait les fréquences d'effets indésirables.

## Grille d'évaluation critique

<b>LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?</b>
<b>Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?</b> OUI. Les patients ont été aléatoirement répartis dans un ratio 1:1 par un programme de répartition généré par ordinateur.
<b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?</b> OUI. Le nombre de patients qui n'étaient pas inclus dans les analyses d'efficacité et d'innocuité était faible. L'étude a été effectuée en intention de traiter modifiée. Toutefois, on dispose de peu de détails quant aux raisons de l'exclusion des patients avant la répartition aléatoire.
<b>Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?</b> OUI. Malgré un taux d'abandon du traitement de 13,2 %, tous les participants ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter modifiée. Le taux de pertes au suivi était similaire dans les deux groupes ( $n = 1$ ).
<b>Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?</b> OUI, pour l'analyse d'efficacité. Or, pour l'analyse d'innocuité, le patient ne devait avoir reçu qu'une dose d'antidépresseur oral ou une dose d'eskétamine. Donc, l'analyse d'innocuité ne tenait pas nécessairement compte de l'assignation du patient.
<b>Les traitements ont-ils été faits à l'insu des patients, des médecins et du personnel concerné?</b> OUI. Les patients, les investigateurs, le personnel concerné, ceux évaluant les objectifs et ceux analysant les données ne connaissaient pas le traitement assigné. L'évaluation se faisait à l'aveugle pour le score MADRS. Toutefois, l'effet dissociatif important de l'eskétamine aurait pu permettre aux patients de déterminer leur attribution et étant donné que la séquence de passation des échelles cliniques n'est pas mentionnée, l'investigateur aurait pu deviner le traitement reçu s'il avait fait la CADSS avant la MADRS.
<b>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?</b> OUI. Mis à part pour le ratio hommes/femmes, les caractéristiques de base des patients étaient relativement similaires entre les deux groupes.
<b>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?</b> OUI. Les conditions de traitement à l'extérieur du cadre de recherche étaient similaires entre les groupes. Les traitements par antidépresseurs oraux pris en concomitance ont été rapportés, mais pas le taux d'adhésion. Il est raisonnable de croire que le protocole et le suivi régulier auraient permis de dépister des problèmes d'adhésion.
<b>QUELS SONT LES RÉSULTATS?</b>
<b>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?</b> L'eskétamine par voie intranasale a permis une diminution statistiquement significative du score MADRS au jour 28 (différence de la moyenne des moindres carrés : -4,0; erreur standard : 1,69; IC 95 % : -7,31 à -0,64; $p = 0,020$ ), comparativement au placebo. Cet effet est statistiquement et cliniquement significatif dès le jour 2 (-3,3 [IC 95 % : -5,75 à -0,85]) et est maintenu jusqu'à la fin. Les taux de réponse et de rémission étaient de 69,3 % et 52,5 % respectivement. À titre d'exemple, ces taux n'étaient que de 16,8 % et 13,7 % dans une étude prospective évaluant un traitement de troisième intention chez une clientèle similaire <sup>3</sup> . La dose modale à la fin de l'étude était de 84 mg (66,7 % des patients).
<b>Quelle est la précision de l'effet évalué?</b> Pour l'objectif primaire, la précision de l'effet évalué est comparable à celle d'autres études similaires <sup>19,20</sup> . Toutefois, lorsqu'on compare avec les études évaluant la thérapie d'association de la fluoxétine et de l'olanzapine dans la dépression résistante, on s'aperçoit que les intervalles de confiance sont moins précis dans l'étude TRANSFORM-2 <sup>21</sup> .
<b>LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?</b>
<b>Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?</b> OUI. Les caractéristiques de la population à l'étude sont assez similaires à celles de la population québécoise : une prédominance de femmes atteintes de dépression et une moyenne d'âge similaire <sup>22</sup> . L'étude multicentrique a été effectuée dans des pays développés occidentaux similaires au Québec. Néanmoins, plusieurs critères d'admissibilité restreignent la population pour laquelle les données sont généralisables.
<b>Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération?</b> OUI. Tous les éléments pertinents autour de l'évaluation de l'eskétamine pour la dépression ont été évalués. Par contre, la qualité de vie liée à la santé aurait pu être évaluée étant donné que l'eskétamine intranasale doit être administrée sous supervision médicale lors de visites bihebdomadaires.
<b>Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs?</b> OUI. Les résultats obtenus sont cliniquement significatifs et plus rapides que les traitements standards. Dans la littérature médicale, une différence de deux points au score MADRS entre un traitement et son contrôle est généralement considérée comme étant cliniquement significative <sup>23</sup> .

## Discussion

L'étude explore l'utilisation de l'eskétamine intranasale comme traitement adjuvant aux antidépresseurs oraux chez les patients atteints de dépression majeure résistante au traitement. Cette étude cherche donc à répondre à une

question de recherche pertinente pour un problème de santé prévalent avec des conséquences importantes sur la qualité de vie<sup>24</sup>.

Parmi les points forts de l'étude, on note la préservation de l'insu auprès de l'investigateur par rapport au traitement

reçu par le patient lors de la mesure du score de MADRS, limitant ainsi le risque de biais d'information. Cependant, le maintien de l'insu auprès du patient aurait pu être compromis vu l'effet dissociatif important dans le groupe eskétamine (26,1 %), comparativement au groupe placebo (3,7 %). Par ailleurs, l'analyse de sensibilité visant à évaluer l'impact des pertes au suivi de type « manquant au hasard » ne montrait pas de divergence avec les résultats obtenus avec l'analyse en intention de traiter.

On note également, dans la phase de suivi une à deux semaines après la cessation de l'eskétamine, qu'il n'y avait pas de francs symptômes de sevrage ou d'abus. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les patients inclus dans l'étude étaient à faible risque d'abus en raison des critères d'exclusion.

En contrepartie, la validité externe de l'étude est limitée par les nombreux critères d'exclusion, dont plusieurs comorbidités cardiovasculaires et psychiatriques. Par ailleurs, on compte trois études de phase III évaluant l'eskétamine intranasale à court terme : TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 et TRANSFORM-3. L'étude TRANSFORM-1 évaluait l'eskétamine intranasale à dose fixe (56 ou 84 mg), alors que, dans TRANSFORM-3, la dose était ajustable, mais évaluée dans une population de 65 ans et plus. Aucune des deux études n'a démontré une réduction statistiquement significative au score MADRS, avec une différence de la moyenne des moindres carrés de -3,2 (IC 95 % : -6,88 à 0,45;  $p = 0,088$ ) et de -3,6 (IC 95 % : -7,20 à 0,07;  $p = 0,059$ ), respectivement<sup>19,20</sup>. Ainsi, seule l'étude TRANSFORM-2, soit l'étude principalement évaluée dans cet article, a démontré des résultats positifs statistiquement significatifs pour la diminution du score MADRS. Malgré cela, la taille de l'effet pour un changement dans le score MADRS au jour 28 par rapport à l'état initial était faible ( $d = 0,3$ ). Il est intéressant de noter que les résultats du premier objectif secondaire, soit une réduction minimale de 50 % au score MADRS en 24 heures, maintenue jusqu'au jour 28, tendaient à favoriser l'eskétamine. Ces résultats ne constituaient pas l'objectif primaire et l'étude n'avait pas la puissance requise pour détecter une différence statistiquement significative à ce niveau. D'autres études seront nécessaires pour clarifier cette relation. Toutefois, le résultat net de l'étude TRANSFORM-2, soit une réduction rapide et soutenue de quatre points au score MADRS, comparativement au témoin, demeure intéressant, étant donné qu'une différence de deux points entre un traitement et son comparateur est généralement considérée comme cliniquement significative, et est observable au jour 2<sup>23,25,26</sup>.

D'autre part, dans l'étude TRANSFORM-2, l'effet observé est aussi tributaire d'un suivi deux fois par semaine et d'un nouvel antidépresseur. L'effet isolé de l'eskétamine n'est toujours pas connu.

Par ailleurs, le taux d'abandon du traitement est plus important dans le groupe eskétamine ( $n = 18$ ; 15,5 %) que dans le groupe placebo ( $n = 12$ ; 10,8 %), surtout à cause des effets indésirables plus fréquents dans le groupe eskétamine ( $n = 8$ ; 7,8 %) que dans le groupe placebo ( $n = 1$ ; 0,9 %). Ces nombres sont plus faibles que le taux moyen d'abandon par antidépresseurs de 17,4 %<sup>27</sup>. La titration permise de la dose d'eskétamine a probablement permis l'individualisation et une minimisation de l'abandon du traitement. À noter que le taux de pertes au suivi était similaire entre les deux groupes ( $n = 1$ ).

Plusieurs instruments de mesure ont été utilisés dans le cadre de l'étude, dont plusieurs validés et utilisés couramment en pratique<sup>10-18</sup>. Quoique le *Clinical Global Assessment of Discharge Readiness* ne soit pas un outil validé, son utilisation est pertinente compte tenu des effets indésirables immédiats liés à l'usage de l'eskétamine intranasale, d'autant plus que les balises d'aide à la décision d'un congé sécuritaire pour les patients sont les bienvenues en clinique.

L'étude de phase III SUSTAIN-1 a évalué l'efficacité de l'eskétamine par rapport au placebo en ajout à un antidépresseur dans la prévention des rechutes chez les patients ayant une rémission ou une réponse stable (sans rémission) suivant les quatre semaines d'induction et la phase d'optimisation de 12 semaines avec l'eskétamine<sup>28</sup>. L'eskétamine a réduit le risque de rechute de 51 % chez les patients avec rémission stable (rapport de risque instantané [RRI] : 0,49; IC 95 % : 0,29-0,84) et de 70 % chez les patients avec réponse stable (RRI : 0,30; IC 95 % : 0,16-0,55)<sup>28</sup>. Quant à l'étude SUSTAIN-2, elle a évalué l'innocuité de l'eskétamine à long terme pendant 52 semaines. Dans cette étude, l'eskétamine a été bien tolérée, et ses effets indésirables, généralement mineurs, incluaient des étourdissements (33,0 % des participants), des nausées (25,1 %) et des céphalées (24,9 %). Seuls 6,9 % des participants ont rapporté des événements indésirables graves<sup>29</sup>.

L'eskétamine intranasale a récemment reçu l'avis de conformité de Santé Canada<sup>30</sup>. Un rapport déposé par la Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health, en avril 2019, a soulevé des craintes quant aux risques d'abus avec l'eskétamine, à son impact sur la conduite automobile, à son utilisation hors indication et aux enjeux en lien avec sa distribution<sup>31</sup>. Il reste que le coût estimé du médicament au Québec sera prohibitif, soit 273 \$ par dose de 28 mg, selon le fournisseur<sup>32</sup>.

## Conclusion

En somme, l'eskétamine intranasale en adjuvant serait une thérapie potentielle pour traiter le trouble dépressif caractérisé résistant compte tenu des options thérapeutiques limitées. Son impact rapide sur la réduction du score MADRS est digne de mention. Cependant, les données de cette étude sont difficilement généralisables en raison des critères de sélection stricts. De plus, le coût important suscitera un questionnement sur la disponibilité du traitement au Québec, surtout avec le monitoring médical de deux heures, nécessaire pendant le traitement. En ce qui concerne l'innocuité, les données semblent rassurantes, mais il faudra quand même soupeser avec le patient le risque non négligeable d'effets indésirables et la complexité d'administration par rapport aux bénéfices attendus. La méthode d'administration supervisée et les données d'innocuité permettraient d'utiliser ce médicament comme traitement de dernier recours pour la dépression résistante.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.



## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours « Communication scientifique » de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

## Références

1. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P et coll. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry* 2019;176:428-38.
2. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53: 649-59.
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D et coll. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1905-17.
4. Gourion D. Délai d'action des antidépresseurs : une problématique clinique, méthodologique et pronostique fondamentale dans le traitement de la dépression majeure. *Encephale* 2008; 34:73-81.
5. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P et coll. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev* 2018;70:621-60.
6. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA et coll. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:856-64.
7. Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, Uchino K, Hiraiishi T, Ashizawa N et coll. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Bio-pharm Drug Dispos* 2003;24:37-43.
8. Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L et coll. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014;76: 970-6.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5<sup>e</sup> édition. Arlington, VA : American Psychiatric Association;2013. 947 p.
10. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Janavs J, Weiller E, Keskiner A et coll. The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *Eur Psychiatry* 1997;12:232-41.
11. Trivedi MH, Rush AJ, Ibrahim HM, Carmody TJ, Biggs MM, Suppes T et coll. The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: A psychometric evaluation. *Psychol Med* 2004;34:73-82.
12. Chandler GM, Iosifescu DV, Pollack MH, Targum SD, Fava M. Research: validation of the Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment History Questionnaire (ATRQ). *CNS Neurosci Ther* 2010;16:322-5.
13. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
14. Leon AC, Olfson M, Portera L, Farber L, Sheehan DV. Assessing psychiatric impairment in primary care with the Sheehan Disability Scale. *Int J Psychiatry Med* 1997;27:93-105.
15. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16:606-13.
16. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA et coll. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011;168:1266-77.
17. Bremner JD, Krystal JH, Putnam FW, Southwick SM, Marmar C, Charney DS et coll. Measurement of dissociative states with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). *J Trauma Stress* 1998;11:125-36.
18. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
19. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P et coll. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;22:616-30.
20. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL et coll. Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020;28:121-41.
21. Luan S, Wan H, Wang S, Li H, Zhang B. Efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of treatment-resistant depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:609-20.
22. Institut de la statistique du Québec. Portrait statistique de la santé mentale des Québécois. Résultats de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes. Santé mentale 2012. [en ligne] <https://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/sante/etat-sante/mentale/portrait-sante-mentale.pdf> (site visité le 4 octobre 2020).
23. Montgomery SA, Moller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:111-8.
24. World Health Organization. Depression. [en ligne] <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/depression> (site visité le 26 janvier 2020).
25. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Derivation of a definition of remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. *J Psychiatr Res* 2004;38:577-82.
26. Lam RW, Michalak EE, Swinson RP. Assessment scales in depression, mania and anxiety. 1<sup>e</sup> éd. Londres: Taylor and Francis; 2005. 198 p.
27. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E, Vinkers CH, Cipriani A, Furukawa TA. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry* 2020;19:92-107.
28. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X et coll. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: A randomized clinical trial (SUSTAIN-1). *JAMA Psychiatry* 2019;76:893-903.
29. Wajs E, Leah A, Morrison R, Daly E, Lane R, Lim P et coll. Long-term safety of esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment resistant depression: SUS-TAIN-2 phase 3 study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29(suppl. 1):S44-5.
30. Gouvernement du Canada. Notice of compliance information. [en ligne] <https://health-products.canada.ca/noc-ac/info.do?lang=en&no=23645> (site visité le 21 août 2020).
31. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Esketamine for treatment-resistant depression. [en ligne] [https://www.cadth.ca/sites/default/files/hs-eh/eh0075\\_esketamine-for-treatment-resistant-depression.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/hs-eh/eh0075_esketamine-for-treatment-resistant-depression.pdf) (site visité le 24 mars 2020).
32. Dex Medical Distribution Inc. [en ligne] <https://dexordering.com/login.php> (site visité le 14 octobre 2020).