

Nous consacrons ce numéro du Psych'actus au Spravato® (eskétamine), commercialisé au 01 octobre 2020 par le laboratoire Janssen.

Eskétamine = énantiomère S de la kétamine racémique

❖ **Indications de l'AMM et Service Médical rendu (SMR) :**

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Insuffisant	Avis du 22/09/2021	Extension d'indication	Le service médical rendu par SPRAVATO (eskétamine) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en coadministration avec un antidépresseur oral chez les patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, comme traitement aigu à court terme, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique.
Faible	Avis du 24/06/2020	Inscription (CT)	Le service médical rendu par SPRAVATO (eskétamine), en association à un ISRS ou un IRSN, est faible chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé.
Insuffisant	Avis du 24/06/2020	Inscription (CT)	Le service médical rendu par SPRAVATO (eskétamine), en association à un ISRS ou un IRSN, est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM (épisode dépressif actuel modéré ; en dehors des cas de contre-indication, de résistance, de non accès ou refus de l'ECT, patient de plus de 65 ans).

❖ **Statut :**

- 2 août 2019 : ATU
- 23 sept 2019 : ATU de cohorte
- 18 déc 2019 : AMM via EMA et statut de post ATU jusqu'à décision de la prise en charge par voie de droit commun (1^{er} octobre 2020).
- Stupéfiant, prescription sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours.
- Médicament réservé à l'usage hospitalier, à prescription réservée aux spécialistes et services en psychiatrie.

❖ **Mécanisme d'action** ciblant les récepteurs du glutamate : Antagoniste non sélectif et non compétitif des récepteurs de la N-méthyl-D-aspartate (NMDA), récepteurs ionotropiques au glutamate. En tant qu'antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), l'eskétamine produit une augmentation transitoire de la libération de glutamate, conduisant à des augmentations de la stimulation des récepteurs à acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA), entraînant à son tour des augmentations de la signalisation neurotrophique qui contribuent à la restauration de la fonction synaptique dans ces régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'humeur et du comportement émotionnel. La restauration de la neurotransmission dopaminergique dans les régions du cerveau impliquées dans la récompense et la motivation et la diminution de la stimulation des régions du cerveau impliquées dans l'anhédonie, peuvent contribuer à la rapidité d'action.

❖ **Nouvelle voie d'administration** par pulvérisation nasale avec administration à l'hôpital : médicament en **réserve hospitalière, réservé à un usage hospitalier sous la surveillance d'un**

professionnel de santé afin de prendre en charge d'éventuels effets indésirables post-administration

❖ Plan de gestion des risques :

- Matériel éducationnel
- Guide à destination des professionnels de santé et un autre à destination des patients
- Surveillance pendant et post administration par un professionnel de santé
- Grille d'évaluation de l'aptitude à quitter l'établissement

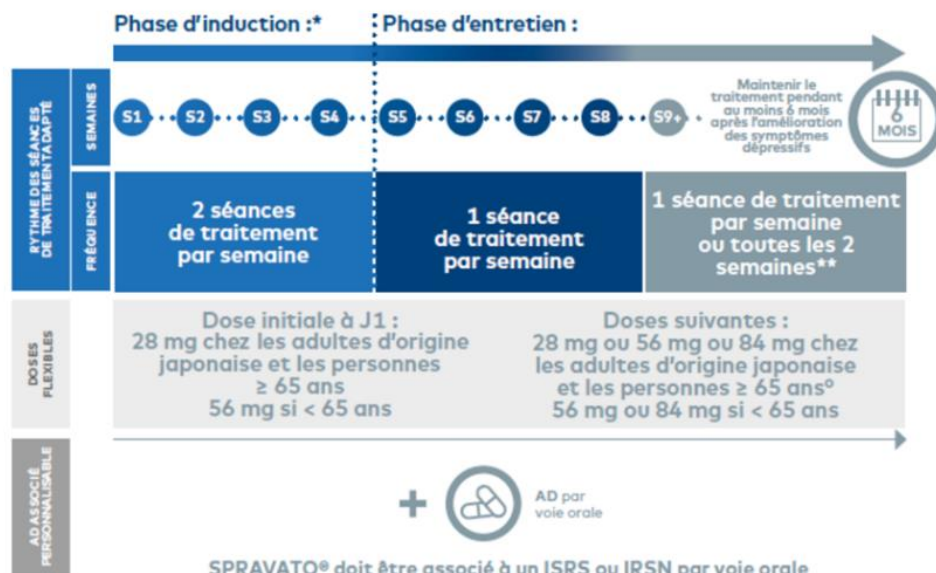
❖ Précautions :

- Mesurer la Pression Artérielle (PA) avant administration. Si PA > 140/90 mmHg pour les patients <65 ans ou > 150/90 mmHg pour les + de 65 ans, il peut être nécessaire de reporter l'administration (balance bénéfices/risques).
- Puis, surveillance dans la période suivant immédiatement l'administration : PA à surveiller toutes les 20 minutes pendant deux heures après administration, et le professionnel de santé doit évaluer après chaque séance de traitement l'état clinique du patient avant que celui-ci ne quitte le milieu de soins.
- Procéder à l'administration de l'eskétamine dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles, pour tout patient atteint d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable.
- Contre-indication en cas de grossesse et allaitement : vérifier la présence d'une contraception efficace.

❖ En pratique :

- Prescription par un psychiatre et auto-administré par le patient sous la surveillance directe d'un professionnel de santé en utilisant 1 dispositif (pour une dose de 28 mg), 2 dispositifs (pour une dose de 56 mg) ou 3 dispositifs (pour une dose de 84 mg)
- Conseils à donner au patient avant administration pour limiter les nausées et vomissements:
 - ❖ **Pas de nourriture** 2h avant l'administration
 - ❖ **Aucun corticoïde nasal** 1h avant l'administration
 - ❖ **Pas de boisson** 30 minutes avant l'administration
- Conseils à donner aux soignants d'éviter les stimulants (pour limiter les effets dissociatifs)
 - ❖ Baisser la lumière
 - ❖ Limiter les bruits

❖ Posologie recommandée pour l'eskétamine chez les adultes < 65 ans



- **Phase d'induction** : Semaines 1 à 4
 - ❖ Dose initiale J1 : 56 mg
 - ❖ Doses suivantes : 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine

Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement.

- **Phase d'entretien** : Semaines 5 à 8 : 56 mg ou 84 mg une fois par semaine
- **À partir de la semaine 9** : 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine

La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée.

Après l'amélioration des symptômes dépressifs, il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins 6 mois.

❖ Période post-administration

- Durant cette période, l'apparition des effets indésirables suivants doit être particulièrement surveillée :
 - ❖ **Dissociation** (26%). Pic observé 40 min après administration
 - Facteurs de risque : troubles de stress post-traumatique, troubles alimentaires, troubles d'usage de substance (dont alcool), alexithymie, anxiété et troubles de l'humeur
 - ❖ **Sédation/somnolence** (25%)
 - ❖ **Modification de la PA** (13%). Pic observé 40min après administration.
 - ❖ **Abus/dépendance**
- Autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés :
 - ❖ sensation vertigineuse (37%)
 - ❖ nausées (27%)
 - ❖ céphalées (24%)
 - ❖ vertiges (18%)
 - ❖ dysgueusie (17%)
 - ❖ hypoesthésie (17%)
 - ❖ anxiété (13%)
 - ❖ vomissements (10%)

L'arrêt du traitement par eskétamine ne nécessite pas de diminution progressive de la dose et d'après les données issues des essais cliniques, le risque d'apparition de symptômes de sevrage est faible.

❖ Coût de traitement

- Coût du traitement : **prix unitaire 200€ HT**
- Coût moyen du traitement (6 à 8 mois) prévu initialement selon le laboratoire dans l'indication de dépression résistante : **entre 10 000 et 25 000 € selon la posologie utilisée**
- Le financement de cette spécialité couteuse dans les établissements spécialisés en psychiatrie reste un vrai sujet (dotation globale, enveloppe spécifique à négocier, etc.) au regard de la population concernée qui risque d'augmenter avec les nouvelles indications émergentes.

Stratégie thérapeutique proposée par le groupe de travail

Première intention : Utilisation des ISRS ou des IRSNA, sans distinction des molécules entre elles, quelle que soit l'intensité de l'épisode

Réponse partielle ou absence de réponse (après 2 à 4 semaines)

Optimisation posologique du traitement initial toujours recommandée en priorité (dosage plasmatique recommandé si inefficacité)

Absence de réponse (après 2 semaines)

Changement de molécule antidépressive en priorité

Réponse partielle au traitement (après 4 à 6 semaines)

Réponse partielle au traitement (après 4 à 6 semaines)

Selon la clinique, l'historique du traitement, les comorbidités, l'accord du patient, etc., plusieurs stratégies sont possibles :

Stratégie d'association avec un antagoniste alpha2 (recommandée quelle que soit la molécule initiale)

Mirtazapine ou Miansérine

Stratégie de potentialisation du traitement antidépresseur avec

- Lithium (C° minimale efficace 0,5-0,8 mmol/L) / Quétiapine (50 à 150 mg/j ; max 300 mg/j)
- Aripiprazole (2,5 à 10 mg/j) / Hormone thyroïdienne T3 25 à 50 µg/j (bilan pré thérapeutique : examen clinique, ECG, TSH - dosage cible en cas de prescription de T3 compris entre 0,1 et 1,0 mUI/L / Lamotrigine (200 à 400 mg/j)

Stratégie de remplacement par un antidépresseur tricyclique

Stratégie de remplacement par un IMAO non sélectif
Phénelzine ou Tranylcypromine (ATU)

Stratégie de combinaison pharmacologique avec une technique de stimulations cérébrales : ECT, RTMS

Stratégie d'association d'un antidépresseur avec l'eskétagamine (initiation à 56 mg chez le sujet adulte)



Le Groupe de Travail Psychiatrie SFPC – Réseau PIC