P-131

Effet des benzodiazépines sur l'eskétamine en pulvérisation nasale pour le traitement de patients présentant un trouble dépressif majeur avec une idée et une intention suicidaires actives

Bettina Diekamp, PhD[1*] ; Stephane Borentain, MD[2] ; Dong-Jing Fu, MD, PhD[2] ; Robert Murray, SA[2] ; Kristin Heerlein, MD[1] ; Qiaoyi Zhang, MD, PhD[3] ; Cornelius Schüle, MD[4] ; Maju Mathews, MD[2]

[1]Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Allemagne ; [2]Janssen Research & Development LLC, Titusville, NJ, États-Unis ; [3]Janssen Global Services, LLC, Titusville, NJ, États-Unis ; [4]Université Ludwig-Maximilians de Münich, clinique de psychiatrie et psychothérapie, Münich, Allemagne

*Auteur-présentateur

INTRODUCTION

- Près du tiers des patients souffrant de trouble dépressif majeur (TDM) font une tentative de suicide,[1] et la plupart ont avant cela des idées suicidaires.[2]
- Malgré la nécessité d'une intervention dans les plus brefs délais, jusqu'à récemment, il n'existait aucun traitement pharmaceutique approuvé dans la réduction rapide des symptômes dépressifs chez les patients souffrant de TDM et présentant des idées ou comportements suicidaires.[3-5]
- L'eskétamine (l'énantiomère-S de la kétamine racémate), un inhibiteur antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate glutamatergiques), est approuvé pour les patients souffrant de dépression résistante au traitement.[5,6] L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'eskétamine en pulvérisation nasale pour le traitement des patients souffrant de TDM qui avaient des idées ou comportements suicidaires aiguë ont été évaluées dans deux études mondiales de phase 3 avec un design identique (ASPIRE I et ASPIRE II).[7,8]
- Souvent prescrites par les cliniciens, en plus d'un antidépresseur pour soulager une agitation aiguë ou l'anxiété chez les patients souffrant de dépression,[9] en particulier lors d'une urgence psychiatrique,[10] les benzodiazépines sont préconisées par les recommendations thérapeutiques dans certains pays, principalement pour le traitement aigu de patients présentant une anxiété comorbide.[4,11]
- Selon un rapport de cas, et de petites études cliniques monocentriques sur des patients atteints de TRD, les benzodiazépines atténueraient la réponse des antidépresseurs à la kétamine.[12,13,14]

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

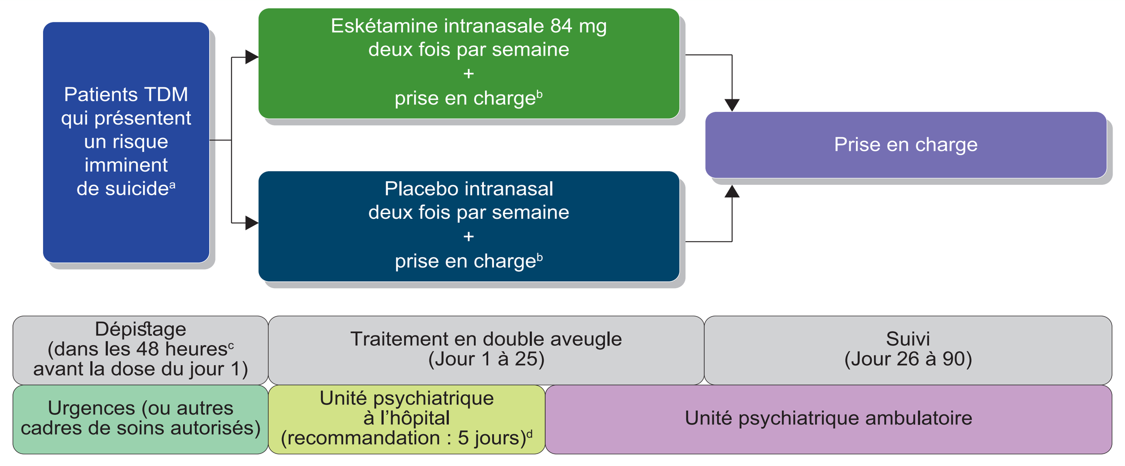
- Examiner les effets potentiels des benzodiazépines sur la sécurité d'emploi et la rapidité d'efficacité de l'eskétamine en pulvérisation nasale après une première administration chez des patients en urgence psychiatrique et pour lesquels il est urgent de contrôler les symptômes, au moyen d'une analyse post hoc des données agrégées provenant des études ASPIRE I et ASPIRE II.[7,8]

MÉTHODES

Résumé de l'étude

- ASPIRE I (NCT03039192) et ASPIRE II (NCT03097133) sont des études de phase 3 conçues à l'identique, en double aveugle, randomisées, contrôlées par placebo, qui ont été menées entre juin 2017 et avril 2019 en Amérique du Nord, en Europe (les deux études), en Asie (ASPIRE I seulement) et en Amérique du Sud (ASPIRE II uniquement).
- Les patients éligibles ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit 84 mg d'eskétamine soit un placebo deux fois par semaine pendant 4 semaines, en plus de la prise en charge (hospitalisation initiale) et un ou plusieurs antidépresseurs d'introduction récente ou optimisés (Figure 1).
- Les patients étaient autorisés à prendre des benzodiazépines (dose équivalente au lorazépam ≤6 mg/jour) pendant l'étude, du moment qu'ils n'en prenaient pas pendant les 8 heures précédant chaque administration intranasale du médicament de l'étude, les 4 heures suivant la première administration intranasale du médicament de l'étude, et dans les 8 heures suivant les évaluations du jour 2 (Figure 2).

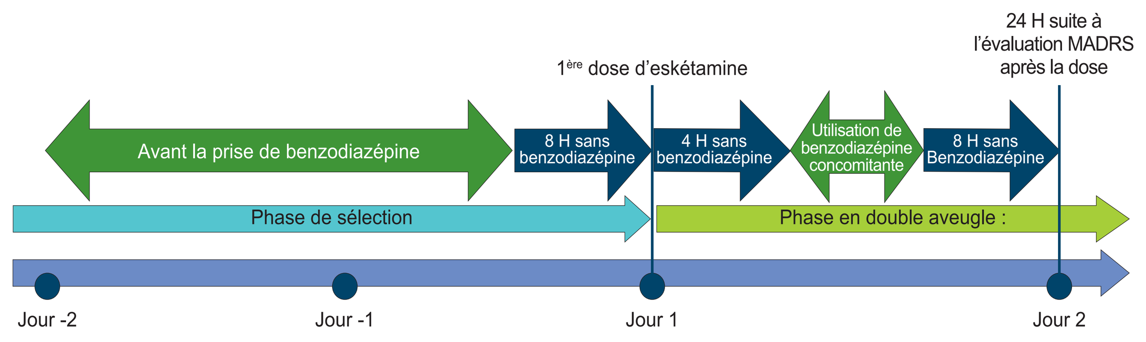
Figure 1. Design de l'étude



Patients TDM qui présentent un risque imminent de suicide[a]
Eskétamine intranasale 84 mg deux fois par semaine + prise en charge[b]
Placebo intranasal deux fois par semaine + prise en charge[b]
Prise en charge
Dépistage (dans les 48 heures[c] avant la dose du jour 1)
Traitement en double aveugle (Jour 1 à 25)
Suivi (Jour 26 à 90)
Urgences (ou autres cadres de soins autorisés)
Unité psychiatrique à l'hôpital (recommandation : 5 jours)[d]
Unité psychiatrique ambulatoire

TDM, trouble dépressif majeur.
a. La randomisation a été stratifiée par centre d'étude et par l'évaluation faite par un médecin pour déterminer si les patients avaient besoin de l'antidépresseur de référence (c'est-à-dire un antidépresseur en monothérapie ou un antidépresseur plus un traitement par augmentation) ; la prise en charge étant déterminée avant la randomisation le jour 1 ; b. Le traitement de référence par antidépresseur a été instauré ou optimisé le jour 1 ; c. Si possible, la sélection devait avoir lieu dans les 24 heures avant la dose intranasale du jour 1 ; d. La sortie d'hôpital avant 5 jours devait avoir été approuvée par le promoteur de l'étude. Dans les pays européens de l'étude ASPIRE II, le protocole recommandait 14 jours d'hospitalisation.

Figure 2 Administration de bendodiazépines par rapport à l'administration du médicament à l'étude



24 H suite à l'évaluation MADRS après la dose
1ère dose d'eskétamine
Avant la prise de benzodiazépine
8 H sans benzodiazépine
4 H sans benzodiazépine
Utilisation de benzodiazépine concomitante
8 H sans Benzodiazépine
Phase de sélection
Phase en double aveugle :
Jour -2
Jour -1
Jour 1
Jour 2

H, heures ; MADRS, l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg.
Remarques : Le jour 1 de l'étude est la date générale de référence du début de l'étude, qui est définie comme le jour où un patient a été randomisé et a reçu la première dose de médicament de l'étude. Le jour précédant le jour 1 est considéré comme étant le jour d'étude -1 tandis que le jour suivant le jour 1 est considéré comme étant le jour 2, et ainsi de suite. La sévérité des symptômes dépressifs a été évaluée avant et 4 et 24 heures après la première dose du médicament de l'étude par voie intranasale (jours 1-2) au moyen de l'échelle MADRS. Les évaluations par les échelles des états dissociatifs administrée par un clinicien (Clinician Administered Dissociative States Scale, CADSS) (avant la dose et 40 minutes et 1,5 heures après la dose) et d'évaluation par l'observateur de la vigilance/sédation modifiée (Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation, MOAA/S) (toutes les 15 minutes avant la dose jusqu'à 1,5 heures après la dose) ont été menées le jour 1.

Critères d'éligibilité

Principaux critères d'inclusion

- Homme ou femme de 18 à 64 ans, inclusivement, avec diagnostic de TDM sans caractéristiques psychotiques selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5è édition (DSM-5)
- Présentant des idées suicidaires avec intention de se donner la mort, confirmées par une réponse affirmative aux questions du mini-questionnaire international de neuropsychiatrie (Mini-International Neuropsychiatric Interview, MINI) : question B3 (Pensez-vous à vous suicider ?) et question B10 (Avez-vous eu l'intention de passer à l'acte et de vous donner la mort suite à des idées suicidaires au cours des dernières 24 heures ?) dans les 24 heures suivant la randomisation
- Nécessitant une hospitalisation psychiatrique aiguë en raison d'un risque imminent de suicide et admis volontairement
- Ayant obtenu un score total sur l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) > 28 avant l'administration au jour 1

Principaux critères d'exclusion

- Diagnostic actuel de trouble bipolaire (ou de troubles apparentés), de trouble de la personnalité antisociale ou de trouble de la personnalité limite selon les critères du DSM-5
- Diagnostic actuel de trouble de la personnalité limite selon les critères du DSM-5
- Diagnostic actuel ou antérieur de trouble psychotique ou de TDM selon les critères du DSM-5
- Diagnostic de trouble modéré ou sévère de consommation de substance ou d'alcool selon les critères du DSM-5 dans les 6 mois précédant la sélection (12 mois dans certains pays de l'UE)

Évaluations de l'efficacité et de la sécurité d'emploi

- Les investigateurs ont évalué la sévérité des symptômes dépressifs au moyen de l'échelle MADRS, avant, à 4 heures et à 24 heures après la première dose d'eskétamine intranasale ou de placebo intranasal (jours 1-2), avant l'administration, à toutes les visites successives pendant le traitement en double aveugle, et 4 heures après la dose le jour 25.
- Les événements indésirables ont été surveillés tout au long de l'étude.
- Les symptômes dissociatifs ont été évalués avant la dose, puis 40 minutes et 1,5 heures après la dose les jours d'administration au moyen de l'échelle des états dissociatifs administrée par un clinicien (CADSS).
- La sédation/vigilance a été évaluée toutes les 15 minutes avant la dose et jusqu'à 1,5 heures après la dose les jours d'administration au moyen de l'échelle d'évaluation par l'observateur de la vigilance/sédation modifiée (MOAA/S).

Analyses statistiques

L'efficacité et la sécurité d'emploi ont été analysées par bras de traitement et en fonction de l'utilisation de benzodiazépine (oui/non) dans les données regroupées de l'étude ASPIRE I et ASPIRE II.

- Les utilisateurs de benzodiazépine ont été définis comme :
 - o Les patients ayant pris une ou plusieurs benzodiazépines entre le jour -2 et le jour 2 pour le critère d'évaluation principal (défini ci-dessous) et les évaluations de l'efficacité, réalisées le jour 2 (24 heures après la dose).
 - o Les patients ayant pris une ou plusieurs benzodiazépines le jour -2 et/ou jour -1 (avant que l'administration du médicament de l'étude ait commencé) pour des évaluations de la sécurité d'emploi comprenant les questionnaires MOAA/S et CADSS, administrés avant la dose et juste après la première dose de médicament de l'étude le jour 1. Étant donné les restrictions du protocole (c'est-à-dire aucune benzodiazépine entre 8 heures avant l'administration jusqu'à 4 heures après l'administration), la prise de benzodiazépine au jour 1 ne devrait pas, en principe, avoir influencé les évaluations de sécurité d'emploi au jour 1.
- Les caractéristiques démographiques et de référence ont été résumées par rapport à l'utilisation de benzodiazépine.
- Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité – variation du score total MADRS entre la référence (jour 1, avant la dose) jusqu'à 24 heures après la dose (jour 2) – a été analysé sur les données de la dernière observation reportée (last observation carried forward, LOCF) à l'aide d'une analyse de covariance (ANCOVA) dans laquelle les facteurs étaient le numéro de l'étude, le traitement, le bras benzodiazépine, le groupe traitement par benzodiazépine, le centre d'analyse dans le numéro d'étude, et l'antidépresseur de référence utilisé (déterminé à la randomisation), et où le score total MADRS de référence était la covariable continue.
- Les répartitions de fréquence au jour 2 (sauf indication contraire) ont été fournies par rapport au traitement et par rapport à la prise de benzodiazépine (oui/non) du groupe pour :
 - o les répondeurs en dépression (définie comme une réduction ≥ 50 % par rapport au score MADRS total de référence)
 - o les patients en rémission des symptômes dépressifs (définie comme un score MADRS ≤12)
 - o les événements indésirables apparus sous traitement (avec apparition dans les 48 heures de démarrage du traitement)
 - o le score total CADSS (au jour 1)
 - o le score total MOAA/S (au jour 1)

RÉSULTATS

- Dans les études ASPIRE, 456 patients ont été randomisés pour recevoir le médicament de l'étude, 229 l'eskétamine plus la prise en charge et 227 pour recevoir le placebo plus la prise en charge.
- Quatre patients (2 dans chaque groupe de traitement) ont été exclus des analyses de l'efficacité et de la sécurité d'emploi parce qu'ils n'ont pas reçu de dose de médicament intranasal de l'étude. Un autre patient (dans le groupe eskétamine) a été exclu des analyses de l'efficacité en raison d'une absence d'évaluations MADRS après l'évaluation de référence.
- L'utilisation de benzodiazépine était fréquente pendant la période évaluée (309/451, soit 68,5 % des patients).
- Les patients qui avaient reçu des benzodiazépines et ceux qui n'en avaient pas reçu avaient en général des caractéristiques démographiques et des caractéristiques cliniques initiales similaires, y compris leur score MADRS (Tableau 1).
- L'utilisation de benzodiazépine était plus importante chez les patients de ≥ 35 ans que chez les patients plus jeunes. L'utilisation de benzodiazépine était également plus élevée chez les patients situés en Asie, en Europe et en Amérique du Sud que ceux vivant en Amérique du Nord, ce qui reflète la pratique locale courante.

Tableau 1. Données démographiques et caractéristiques de référence par rapport à l'utilisation de benzodiazépine dans les études ASPIRE (ensemble d'analyse de la sécurité)

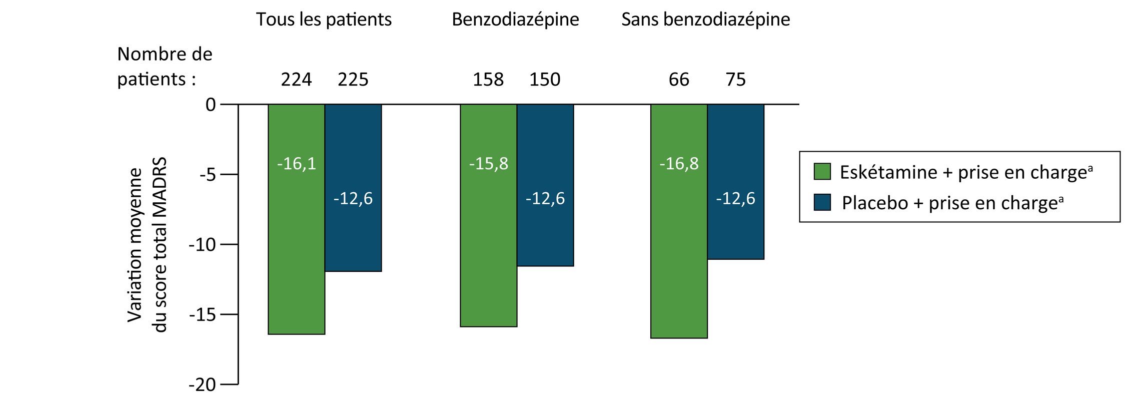
	Tous les patients		Avec benzodiazépine		Sans benzodiazépine	
Caractéristiques	Esketamine + prise en charge N = 227	Placebo + prise en charge N = 225	Esketamine + prise en charge N = 159	Placebo + prise en charge N = 150	Esketamine + prise en charge N = 68	Placebo + prise en charge N = 75
Sexe, n (%)						
Femme	135 (59,5)	140 (62,2)	100 (62,9)	96 (64,0)	35 (51,5)	44 (58,7)
Homme	92 (40,5)	85 (37,8)	59 (37,1)	54 (36,0)	33 (48,5)	31 (41,3)
Âge, en années						
Moyenne (ET)	40,5 (12,90)	39,6 (13,08)	41,7 (12,66)	40,0 (13,05)	37,7 (13,10)	38,9 (13,21)
Groupe d'âge	(18 ; 62)	(18 ; 64)	(18 ; 61)	(18 ; 64)	(19 ; 62)	(18 ; 64)
18-34	81 (35,7)	87 (38,7)	48 (30,2)	56 (37,3)	33 (48,5)	31 (41,3)
35-54	104 (45,8)	104 (46,2)	80 (50,3)	71 (47,3)	24 (35,3)	33 (44,0)
55-64	42 (18,5)	34 (15,1)	31 (19,5)	23 (15,3)	11 (16,2)	11 (14,7)
Origine ethnique, n (%)						
Asiatique	29 (12,8)	30 (13,3)	27 (17,0)	27 (18,0)	2 (2,9)	3 (4,0)
Caucasienne	169 (74,4)	161 (71,6)	117 (73,6)	101 (67,3)	52 (76,5)	60 (80,0)
Autre[b]	29 (12,8)	34 (15,1)	15 (9,4)	22 (14,7)	14 (20,6)	12 (16,0)
Zone géographique, n (%)						
Asie	26 (11,5)	27 (12,0)	25 (15,7)	25 (16,7)	1 (1,5)	2 (2,7)
Europe	117 (51,5)	106 (47,1)	84 (52,8)	68 (45,3)	33 (48,5)	38 (50,7)
Amérique du Nord	59 (26,0)	65 (28,9)	30 (18,9)	39 (26,0)	29 (42,6)	26 (34,7)
Amérique du Sud	25 (11,0)	27 (12,0)	20 (12,6)	18 (12,0)	5 (7,4)	9 (12,0)
Durée de l'épisode dépressif actuel, en mois						
N	200	212	145	142	55	70
Moyenne (ET)	42,3 (65,04)	41,8 (68,37)	40,9 (62,16)	39,3 (66,35)	46,0 (72,55)	47,0 (72,52)
Intervalle	(1 ; 356)	(2 ; 445)	(1 ; 341)	(2 ; 445)	(2 ; 356)	(2 ; 339)
PEC par antidépresseurs tels qu'attribués à la randomisation						
Antidépresseurs en monothérapie	105 (46,3)	108 (48,0)	68 (42,8)	70 (46,7)	37 (54,4)	38 (50,7)
Antidépresseurs plus thérapie par augmentation	122 (53,7)	117 (52,0)	91 (57,2)	80 (53,3)	31 (45,6)	37 (49,3)
Score total MADRS						
N	226	225	158	150	68	75
Moyenne (ET)	40,3 (5,60)	40,4 (6,04)	40,2 (5,58)	40,8 (5,82)	40,7 (5,56)	39,6 (6,43)
Intervalle	(29 ; 56)	(29 ; 58)	(29 ; 56)	(29 ; 54)	(30 ; 56)	(29 ; 58)
Antécédent de tentative de suicide						
N	226	225	158	150	68	75
Oui	145 (64,2)	140 (62,2)	102 (64,6)	97 (64,7)	43 (63,2)	43 (57,3)
Non	81 (35,8)	85 (37,8)	56 (35,4)	53 (35,3)	25 (36,8)	32 (42,7)
Tentative de suicide au cours du dernier mois						
Oui	68 (30,0)	55 (24,4)	49 (30,8)	37 (24,7)	19 (27,9)	18 (24,0)
Non	159 (70,0)	170 (75,6)	110 (69,2)	113 (75,3)	49 (72,1)	57 (76,0)

MADRS, l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg ; ET, écart type ; PEC, prise en charge.
a. Sur les 229 patients randomisés pour recevoir l'eskétamine + la prise en charge et sur les 227 les patients randomisés pour recevoir le placebo + la prise en charge, 2 patients dans chaque groupe de traitement ont été exclus des analyses de sécurité d'emploi parce qu'ils n'avaient pas reçu de dose de médicament de l'étude par voie intranasale ; b. Comprend les origines ethniques noire ou afro-américaine, d'autres origines ethniques, plusieurs origines ethniques, ou donnée non rapportée.
Remarque : Le bras benzodiazépine contient des patients ayant pris des benzodiazépines entre le jour -2 et le jour 2.

Efficacité

- Diminution moyenne du score total MADRS entre la baseline et 24 heures après la dose, avec une amélioration plus marquée des symptômes dépressifs chez les patients traités avec l'eskétamine plus la prise en charge comparée au placebo plus la prise en charge, à la fois dans la population globale et dans les sous-groupes de patients avec ou sans l'utilisation de benzodiazépine (Figure 3).
- La différence entre les groupes (différence des moyennes des MC [IC à 95 %]) est en faveur de l'eskétamine par rapport au placebo :
 - o chez les patients prenant des benzodiazépines (-4,3 [-6,63, -1,89]), et
 - o chez les patients qui n'ont pas pris des benzodiazépines (-3,1 [-6,62, 0,45]).
- Parmi les patients traités par l'eskétamine, aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur la réduction du score total MADRS entre ceux prenant des benzodiazépines (moyenne [ET] : -15,8 [11,27]) par rapport à ceux ne recevant pas de benzodiazépines (-16,8 [12,82]) (différence des moyennes des MC [IC à 95 %], 1,1 [-2,24, 4,45]).

Figure 3. Score total MADRS : Changement depuis la visite de référence jusqu'à 24 heures après la première dose par rapport à l'utilisation de benzodiazépine dans les études ASPIRE (LOCF)



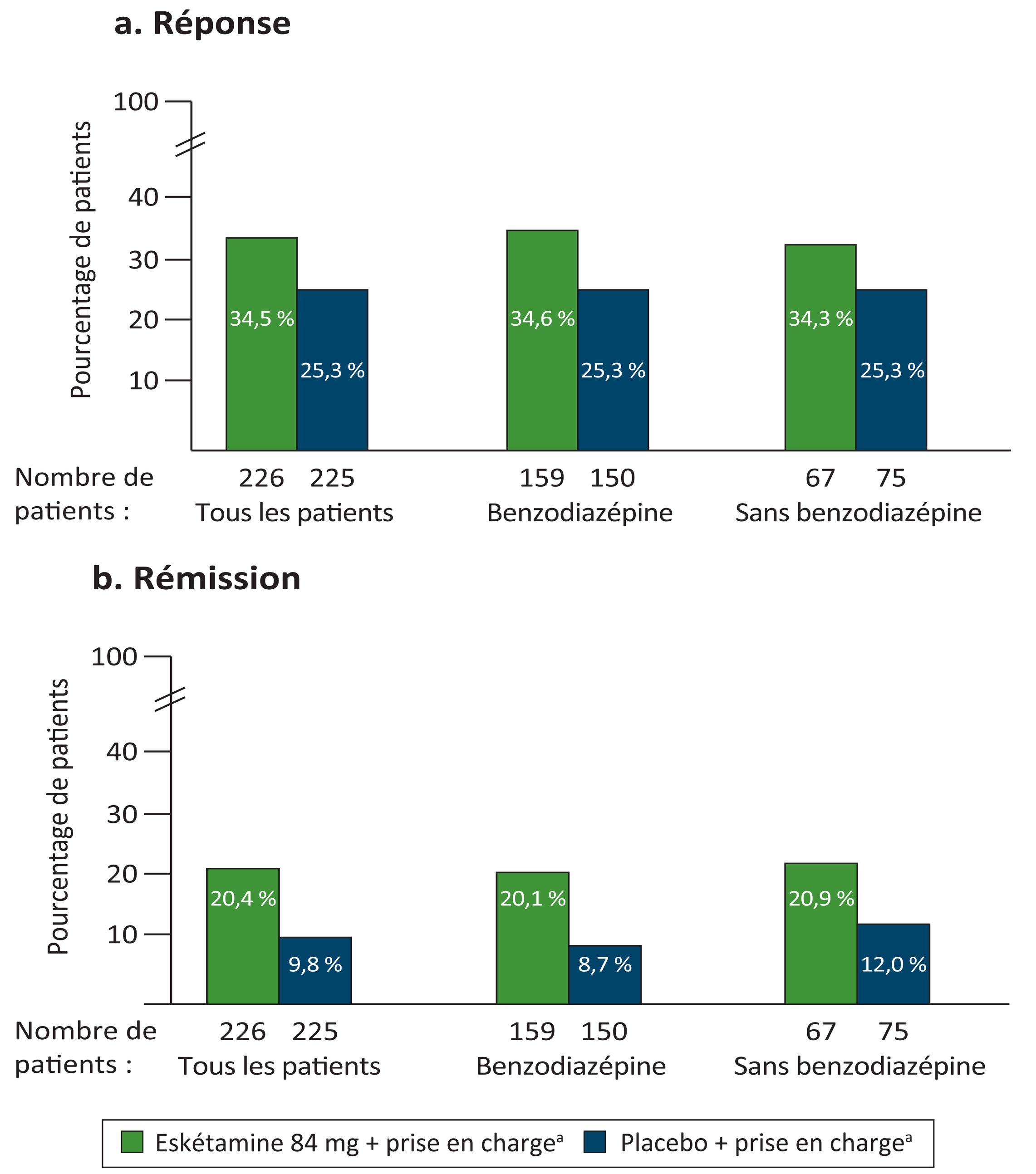
Tous les patients
Benzodiazépine
Sans benzodiazépine
Nombre de patients :
224 225
158 150
66 75
0
-5
-10
-15
-20
Variation moyenne du score total MADRS
-16,1
-12,6
-15,8
-12,6
-16,8
-12,6
Eskétamine + prise en charge[a]
Placebo + prise en charge[a]

	Tous les patients	Benzodiazépine	Sans benzodiazépine
Différence des carrés moyens (SE)	-3,7 (1,06)	-4,3 (1,21)[b,c]	-3,1 (1,80)[b,c]
IC à 95 % sur la différence	-5.76, -1,59	-6.63, -1,89	-6.62, 0,45

ANCOVA, analyse de covariance ; IC, intervalle de confiance ; LOCF, la dernière observation reportée ; MC, moindres carrés ; MADRS, l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg ; ES, erreur standard.
a. Sur les 229 patients randomisés pour recevoir l'eskétamine + la prise en charge, et les 227 patients randomisés pour recevoir le placebo + la prise en charge, 2 patients dans chaque groupe de traitement ont été exclus des analyses de l'efficacité, car ils n'avaient pas reçu de dose du médicament de l'étude par voie intranasale. En outre, 3 patients dans le groupe eskétamine ne disposaient pas des données nécessaires pour calculer un changement du score MADRS au jour 2 ; b. D'après l'analyse ANCOVA comportant le numéro de l'étude, le traitement, le centre d'analyse dans le numéro de l'étude, l'antidépresseur de référence tel qu'attribué à la randomisation, le bras benzodiazépine et le groupe de traitement par benzodiazépine ont été les facteurs, et le score total MADRS à la référence était la covariable continue ; c. Eskétamine + prise en charge moins placebo + prise en charge dans chaque bras benzodiazépine.
Remarques : Le score total MADRS est compris entre 0 et 60 ; un score plus élevé indique une maladie plus sévère. Un changement négatif du score indique une amélioration. Une différence négative est observée en faveur de l'eskétamine. Le bras benzodiazépine contient des patients ayant pris des benzodiazépines entre le jour -2 et le jour 2.

- Au jour 2, la proportion de patients répondeurs et la proportion de patients en rémission était numériquement plus élevée chez les patients traités avec l'eskétamine plus la prise en charge que chez ceux ayant reçu le placebo plus la prise en charge, avec peu d'influence par l'utilisation concomitante de benzodiazépines (Figure 4).

Figure 4. Taux de réponses et taux de rémission (MADRS) 24 heures après la première dose par rapport à l'utilisation de benzodiazépine dans les études ASPIRE



a. Réponse
Pourcentage de patients
100
40
30
20
10
34,5 %
25,3 %
34,6 %
25,3 %
34,3 %
25,3 %
Nombre de patients :
226 225
159 150
67 75
Tous les patients
Benzodiazépine
Sans benzodiazépine
b. Rémission
Pourcentage de patients
100
40
30
20
10
20,4 %
9,8 %
20,1 %
8,7 %
20,9 %
12,0 %
Nombre de patients :
226 225
159 150
67 75
Tous les patients
Benzodiazépine
Sans benzodiazépine
Eskétamine 84 mg + prise en charge[a]
Placebo + prise en charge[a]

MADRS, l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg.
a. Sur les 229 patients randomisés pour recevoir l'eskétamine + la prise en charge et sur les 227 les patients randomisés pour recevoir le placebo + la prise en charge, 2 patients dans chaque groupe de traitement ont été exclus des analyses de sécurité d'emploi parce qu'ils n'avaient pas reçu de dose de médicament de l'étude par voie intranasale et un autre patient du groupe eskétamine a été exclu parce qu'il n'avait pas passé d'évaluation MADRS après la visite de référence.
Remarque : Réponse définie comme une réduction ≥ 50 % par rapport à la référence du score total MADRS. Rémission définie comme un score total MADRS ≤ 12.
Le bras benzodiazépine contient des patients ayant pris des benzodiazépines entre le jour -2 et le jour 2.

Sécurité d'emploi

Dissociation

- Une dissociation a été rapportée comme événement indésirable émergeant du traitement pour 30,4 % des patients traités par eskétamine et 4,4 % des patients traités par placebo, avec une incidence similaire entre ceux qui n'avaient pas pris de benzodiazépines concomitantes dans chaque groupe de traitement (Tableau 2).
- Le score CADSS total moyen dans les 40 minutes suivant la première dose a été plus élevé par rapport à avant la dose. Ce score était sensiblement plus élevé chez les patients traités par eskétamine que chez ceux traités par placebo, mais, dans le bras eskétamine, de même que chez ceux prenant une benzodiazépine, comparé à ceux ne prenant pas de benzodiazépine concomitante.
- Vers 1,5 heures, le score CADSS total a retrouvé le niveau qu'il avait avant l'administration de la dose dans tous les groupes de l'analyse.

Sédation

- Un nombre de patients plus élevé du groupe eskétamine plus prise en charge (7,5 %) ont eu un score MOAA/S ≤ 3 (indiquant une sédation modérée ou supérieure) le jour 1, par rapport aux patients du groupe placebo plus prise en charge (0,9 %). Aucun de ces patients n'a eu besoin d'intervention médicale.
- L'incidence de la sédation, d'après la déclaration des événements indésirables, était plus élevée chez les patients traités par eskétamine qui avaient pris des benzodiazépines concomitantes que ceux qui n'en avaient pas pris, ainsi que les patients sous placebo, indépendamment de l'utilisation de benzodiazépine concomitante (Tableau 2).

Tableau 2. Dissociation et sédation apparue sous traitement avec utilisation de benzodiazépine dans les études ASPIRE (ensemble d'analyse de sécurité)

	Tous les patients		Avec benzodiazépine		Sans benzodiazépine	
	Eskétamine 84 mg + prise en charge N = 227	Placebo + prise en charge N = 225	Eskétamine 84 mg + prise en charge N = 148	Placebo + prise en charge N = 140	Eskétamine 84 mg + prise en charge N = 79	Placebo + prise en charge N = 85
Dissociation						
Événements indésirables de dissociation, n (%)	69 (30,4)	10 (4,4)	48 (32,0)	5 (3,6)	21 (26,6)	5 (5,9)
Score CADSS le jour 1, moyenne (ET)						
avant la dose	1,4 (4,61)	1,4 (4,06)	1,7 (5,36)	1,4 (4,14)	1 (2,68)	1,4 (3,96)
40 minutes après l'administration de la dose	14,3 (12,58)	1,9 (4,23)	15,9 (13,20)	1,7 (4,15)	11,2 (10,75)	2,3 (4,35)
1,5 heure après la dose	2,0 (3,69)	0,8 (2,99)	2,1 (3,92)	0,9 (3,36)	1,8 (3,18)	0,6 (2,29)
Sédation						
Événement indésirable de sédation, n (%)	13 (5,7)	3 (1,3)	12 (8,1)	2 (1,4)	1 (1,3)	1 (1,2)
MOAA/S ≤ 3 le jour 1, n (%)	17 (7,5)	2 (0,9)	13 (8,8)	1 (0,7)	4, (2,7)	1 (0,7)

CADSS, l'échelle des états dissociatifs administrée par un clinicien ; MOAA/S, l'échelle d'évaluation par l'observateur de la vigilance/sédation modifiée ; ET, écart type.
a. Sur 229 patients randomisés pour recevoir l'eskétamine + la prise en charge, et 227 patients randomisés pour recevoir le placebo + la prise en charge, 2 patients dans chaque groupe de traitement ont été exclus des analyses de sécurité d'emploi parce qu'ils n'avaient pas reçu de dose de médicament de l'étude par voie intranasale.
Remarques : Le bras benzodiazépine contient des patients ayant pris des benzodiazépines entre le jour -2 et le jour -1. Pour chaque patient, on a pris en compte les scores d'évaluation CADSS et MOAA/S les plus sévères après l'administration de la dose au jour 1. Seuls les événements indésirables de dissociation et de sédation apparus dans les 48 heures suivant le début du premier traitement ont été pris en compte.

Limites

- Les analyses ont été menées sur une base post hoc.
- Les études ASPIRE ne permettaient pas l'utilisation de benzodiazépine concomitante dans les 8 heures suivant l'administration d'eskétamine et dans les 8 heures suivant l'évaluation de l'efficacité primaire. Aussi, nous n'avons pas pu examiner l'effet potentiel des benzodiazépines sur l'efficacité ou la tolérance de l'eskétamine dans le cas où elles ont été utilisées ensemble.
- Les résultats rapportés dans cette analyse se cantonnent aux effets suivant la première dose d'eskétamine : elles informent sur les effets de la prise concomitante d'un traitement par benzodiazépines dans le cadre de la nécessité de contrôler des symptômes en urgence ; l'impact de l'utilisation de benzodiazépine chronique sur l'efficacité à long terme/sécurité d'emploi de l'eskétamine n'a pas été étudié.

DISCUSSION ET CONCLUSION :

- Les résultats des études ASPIRE confirment l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'eskétamine en pulvérisation nasale chez les patients souffrant de TDM ayant des idées ou des comportements suicidaires aigus. L'adminstration concomitante de benzodiazépines ne met pas en évidence une diminution ou une accentuation de l'effet antidépresseur, mais il a été observé une augmentation de la sédation.
- Ces résultats suggèrent que l'administration concomitante d'un traitement par benzodiazépines en association à l'eskétamine ne présenterait pas un bénéfice supplémentaire pour le traitement de patients TDM nécessitant un antidépresseur à action rapide au début d'une crise psychiatrique.
- Une investigation plus approfondie est nécessaire pour confirmer et élargir ces résultats.

Merci d'adresser vos questions à bdiekamp@its.jnj.com

Références

1. Dong M, et al. Psychol Med.2019;49:1691-1704.
2. Sokero TP, et al. J Clin Psychiatry 2003;64:1094-1100.
3. Van der Feltz-Cornelis CM, et al. Crisis 2011;32:319-333.
4. Wasserman D, et al. Eur Psychiatry 2012;27:129-141.
5. Spravato™ (esketamine) nasal spray Prescribing Information. © 2020 Janssen Pharmaceutical Companies.
6. Spravato (esketamine) Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/product/10977/spmc. Accessed 17 July 2020.
7. Fu, D-J, et al. J Clin Psychiatry 2020 May 12;81(3):19m13191. doi: 10.4088/JCP.19m13191.
8. Ionescu DF, et al. Int J Neuropsychopharmacol 2020 (under review)
9. Bushnell GA, et al. JAMA Psychiatry 2017;74:747-755.
10 Winkler D, et al. Compr Psychiatry 2019;93:20-26.
11. Davidson JR. Clin Psychiatry 2010 ;71 Suppl E1:e04.
12. Ford N, et al. Aust. NZ J Psychiatry 2015;49:1227. doi: 10.1177/0004867415590631.
13. Frye MA, et al. J Clin Psychopharmacol 2015;35:334-336.
14. Albott CS, et al. J Clin.Psychiatry 2017;78:e308-e309.

Enregistrement de l'essai : NCT03039192 (ASPIRE I) et NCT03097133 (ASPIRE II)

Remerciements :

Dr Sandra Norris (Norris Communications Group, LLC) a contribué à la rédaction et le Dr Ellen Baum (Janssen Global Services, LLC) a apporté son concours à la révision de cette affiche. Les auteurs remercient également les participants à l'étude, sans lesquels ces études n'auraient jamais pu être réalisées, et tous les investigateurs pour leur participation dans les études.

Liens d'intérêt :

BD, SB, DJF, KH, QZ, et MM sont des employés de Janssen Research & Development, LLC et certains détiennent des parts de cette société. RM a effectué ce travail en qualité de sous-traitant employé par IQVIA (Reading, Royaume-Uni) lors de l'affectation à Janssen. CS a fait partie de comités consultatifs pour Janssen-Cilag GmbH.

Tous les auteurs ont satisfait aux critères ICMJE et toutes les personnes qui remplissaient ces critères sont répertoriées comme auteurs. Tous les auteurs ont eu accès aux données de l'étude ASPIRE et ont pris la décision finale quant au lieu où présenter ces données.