

Paris, le 5 octobre 2022

**Information presse****Kétamine et dépression : un mécanisme de l'effet antidépresseur dévoilé**

La dépression est le trouble psychiatrique le plus fréquent. Crédits : Adobe Stock

**Des chercheurs et chercheuses de l'Inserm, du CNRS, de Sorbonne Université et médecins de l'AP-HP à l'Institut du cerveau (ICM) ont identifié l'un des mécanismes d'action de la kétamine qui permet d'expliquer ses effets antidépresseurs. L'équipe a testé ce traitement innovant, utilisé habituellement comme anesthésique, chez des patients atteints de dépression résistante d'intensité sévère. Grâce à la kétamine, ces derniers présentaient une capacité accrue à dépasser les croyances négatives qu'ils ont sur eux-mêmes et sur le monde – qui constituent un des symptômes de la maladie – lorsque des informations positives leurs étaient présentées. Ces résultats, publiés dans la revue *JAMA Psychiatry*, ouvrent de nouvelles pistes thérapeutiques dans la prise en charge des troubles de l'humeur résistants aux antidépresseurs.**

La dépression est le trouble psychiatrique le plus fréquent : on estime que 5 à 15 % de la population française fera un épisode dépressif caractérisé au cours de sa vie. Toutes les tranches d'âge et tous les milieux sociaux sont touchés.

La maladie se caractérise par une tristesse et une perte des sensations hédoniques ne s'améliorant pas lors de l'expérience d'événements positifs. Les patients déprimés développent progressivement des croyances négatives sur eux-mêmes, le monde et le futur, évoluant parfois vers des idées suicidaires. Ces croyances négatives demeurent même lorsque le patient reçoit des informations positives.

Environ un tiers des personnes souffrant de dépression ne répondent pas aux antidépresseurs les plus couramment prescrits, conduisant au diagnostic de dépression résistante au traitement (TRD). Pour ces personnes, la recherche de nouveaux traitements efficaces est une priorité.

La kétamine, un anesthésique couramment utilisé, a montré un effet sur la dépression résistante. Alors que les traitements antidépresseurs classiques mettent du temps avant d'agir (en moyenne trois semaines), la kétamine entraîne un effet antidépresseur rapide, seulement quelques heures après son administration. Les mécanismes associés à cet effet antidépresseur d'action rapide sont encore méconnus.

Dans le but d'identifier ces mécanismes, le Dr. Hugo Bottemanne et l'équipe de recherche codirigée par le Pr. Philippe Fossati et la Dr Liane Schmidt, chercheuse Inserm, ont coordonné une étude clinique portant sur 26 patients résistants aux antidépresseurs (TRD) et 30 sujets contrôle.

Dans le protocole proposé, les patients et les sujets sains devaient d'abord estimer la probabilité de survenue dans leur vie de 40 événements « négatifs » (par exemple, avoir un accident de voiture, être atteint d'un cancer, ou perdre son portefeuille).

Après avoir été informés des risques réels de leur survenue dans la population générale, patients et sujets sains étaient à nouveau interrogés pour estimer la probabilité que ces événements surviennent dans leur vie. L'équipe de recherche s'est intéressée à la mise à jour des croyances face aux informations que les participants avaient reçues. Elle a montré que les sujets sains avaient tendance à mettre davantage à jour leurs croyances initiales après avoir reçu des informations factuelles et positives, ce qui n'était pas le cas dans la population de patients déprimés.

Dans la suite de l'étude, les patients TRD ont reçu trois administrations de kétamine à une posologie subanesthésique (0.5 mg/kg en 40 minutes) en une semaine. Seulement quatre heures après la première administration, la capacité des patients à mettre à jour leurs croyances face à des informations positives était accrue. Ils devenaient moins sensibles aux informations négatives, et retrouvaient une capacité à mettre à jour leurs connaissances comparable à celle des sujets témoins.

Par ailleurs, l'amélioration des symptômes dépressifs après le traitement par kétamine était prédite par ces changements dans la mise à jour des croyances, suggérant qu'il y aurait un lien entre l'amélioration clinique et les modifications de ce

mécanisme cognitif. « *Autrement dit, plus la capacité de mise à jour des croyances des patients était augmentée, plus l'amélioration des symptômes était importante* », expliquent les chercheurs.

En conclusion, dans cette étude, les patients atteints de dépression résistante aux antidépresseurs présentent une diminution significative de leurs symptômes et deviennent plus réceptifs aux expériences « positives » après une semaine de traitement à la kétamine.

Ces travaux mettent pour la première fois en évidence un mécanisme cognitif potentiellement impliqué dans la temporalité d'action précoce de la kétamine. Ils ouvrent la voie vers de nouvelles recherches de thérapies antidépressives modulant les mécanismes de mise à jour des croyances.

## Sources

### **Evaluation of early ketamine effects on belief-updating biases in patients with Treatment-Resistant Depression**

H.Bottemanne & al

[JAMA Psychiatry](#), septembre 2022

DOI :10.1001/jamapsychiatry.2022.2996

## Contact chercheurs

### **Liane Schmidt**

Chercheuse Inserm

Institut du Cerveau (Inserm/CNRS/AP-HP/Sorbonne Université)

E-mail : [liane.schmidt@inserm.fr](mailto:liane.schmidt@inserm.fr)

### **Philippe Fossati**

Institut du Cerveau (Inserm/CNRS/AP-HP/Sorbonne Université)

E-mail : [philippe.fossati@aphp.fr](mailto:philippe.fossati@aphp.fr)

## Contact presse

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)

